

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN ȘI ASTMUL BRONȘIC LA COPIL (I)

Dr. Victoria Hurduc, Prof. Dr. D. Dragomir, Dr. Andreea Manda,
Dr. Ana Maria Davițoiu

Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Refluxul gastroesofagian este un factor *trigger* al astmului bronșic, care poate fi *silențios* (fără simptome esofagiene). Asocierea refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic a fost îndelung discutată în ultimile două decade, dar relația *cauză-efect* este insuficient elucidată. Datele actuale tind să confirme caracterul complex al relației dintre refluxul gastroesofagian și astmul bronșic, care generează un cerc vicios, în care refluxul gastroesofagian *per se* poate precipita astmul, iar în schimb acesta poate promova refluxul gastroesofagian. Acest articol prezintă datele actuale privind mecanismele patogenetice cu rol crucial, prin care refluxul gastroesofagian poate induce sau exacerba astmul: microaspirația, reflexul esofagobronșic mediat vagal și inflamația neurogenă indusă de tachikinine. Autorii prezintă cunoștințele actuale despre metodele de diagnostic ale refluxului gastroesofagian la astmatici, inclusiv proprietățile diagnostice ale markerilor biologici. În continuare, sunt trecute în revistă abordarea terapeutică a acestor pacienți și efectele benefice ale terapiei antireflux asupra evoluției astmului.

Cuvinte cheie: Reflux gastroesofagian; astm bronșic; copil

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux and asthma

Gastroesophageal reflux is a potential *trigger* of asthma that may be *clinically silent* (absence of esophageal symptoms). Asthma and gastroesophageal reflux (GER) coincidence has been extensively discussed during the last two decades, yet a „*cause and effect*“ relationship has not been elucidated. All data tend to confirm that the relationship between asthma and GER is more complex than previously supposed, because GER *per se* can precipitate asthma, which in turn can further precipitate GER (a vicious circle is then activated). This article provides the most important data of the crucial pathogenetic mechanisms whereby GER may induce or exacerbate asthma: microaspiration, vagally mediated oesophagobronchial reflex and neurogenic inflammation induced by tachykinines. The authors present up to date knowledge about the diagnostic methods of GER in asthmatics, including the diagnostic properties of biological markers. Furthermore, the possible therapeutic approach of these patients are reviewed, with the beneficial effect of the antireflux therapy on the course of asthmas.

Key words: Gastroesophageal reflux; asthma; child

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Refluxul gastroesofagian (RGE) definit prin pasajul involuntar al conținutului gastric în esofag, este un *eveniment fiziologic postprandial, tranzitor, cu durată scurtă, de obicei asimptomatic*, care are loc de câteva ori pe zi, la indivizii sănătoși de toate vârstele: sugari, copii și adulți, cu o frecvență de 1 până la 4 episoade, survenite în primele 3 ore postprandial. Nou-născuții și sugarii prezintă un RGE „fiziologic“, tranzitor (*ch-lazia* sugarului) determinat de imaturitatea „barierei antireflux“ situată la nivelul joncțiunii esogastrice. Refluxul gastroesofagian tranzitor se remite spontan către vârsta de 2 ani (în proporție de aproximativ 60%) și respectiv până la vârsta de 4 ani (în proporție de aproximativ 30%).

Episoadele de reflux fiziologic apar în timpul relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior (SEI), sau a adaptării inadecvate a tonusului SEI la modificările presiunii abdominale, nu depășesc esofagul distal și durează puțin (până la 30 de secunde).

Relaxările tranzitorii ale SEI (neprovocate de deglutiție) determină 90-100% din totalul episoadelor de reflux ale subiecților sănătoși și aproximativ două treimi dintre cele ale pacienților cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE).

Majoritatea copiilor cu RGE prezintă un tonus normal al SEI, care reprezintă elementul esențial al „barierei antireflux“. Debutul RGE este favorizat de gradientul dintre presiunea gastrică pozitivă și cea esofagiană, care este aproape întotdeauna negativă datorită presiunii intrapleurale. În anumite circumstanțe, precum inspirul profund, anteflexia trunchiului, efortul de tuse ș.a., are loc creșterea bruscă și semnificativă a presiunii abdominale, accentuând gradientul de presiune toraco-abdominal. RGE poate fi declanșat de răspunsul inadecvat al SEI față de creșterea bruscă a presiunii abdominale sau de hipotonia marcată a SEI, care determină ineficiența „barierei antireflux“, astfel încât esofagul și stomacul se comportă din punct de vedere funcțional ca o cavitate unică.

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este un proces complex, multifactorial, definit prin *refluxul*

simptomatic al conținutului gastric în esofag sau orofaringe. Dezvoltarea și severitatea BRGE se corelează cu creșterea frecvenței și a duratei refluxului, precum și cu efectele nocive ale conținutului gastric asupra mucoasei esofagiene.

Tranziția de la reflux fiziologic, tranzitor, la BRGE este condiționată de un număr de factori anatomici și fiziologici, în cadrul cărora, rolul primordial este deținut de integritatea anatomică și funcțională a SEI. Diferența dintre subiecții sănătoși cu RGE ocazional, survenit predominant postprandial, și cei cu BRGE, nu constă în prezența sau absența refluxului, ci în *frecvența, intensitatea și simptomatologia asociată.*

Riscul dezvoltării BRGE crește semnificativ în condițiile asocierii celor trei mecanisme etiopatogenice principale: insuficiența „barierei antireflux” – elementul cheie în producerea RGE patologic–, ineficiența *clearance*-ului esofagian și deficitul mecanismelor citoprotectoare esofagiene. Acestea presupun implicarea uneia sau mai multor anomalii la același pacient, printre care: hernia hiatală, anomaliiile peristaltismului esofagian, hipomotilitatea antrală, încetinirea evacuării gastrice, creșterea presiunii abdominale, diminuarea secreției salivare de bicarbonat, alterarea mecanismelor citoprotectoare esofagiene, creșterea frecvenței refluxului nocturn sau intervenția factorilor exogeni (dietetici, medicamentoși...) etc.

Refluxul gastroesofagian prezintă două forme etiopatogenice distincte: *primar*, corelat cu anomaliiile anatomice și/sau funcționale ale tubului digestiv, caracteristic copiilor, și *secundar*, determinat de infecții, tulburări metabolice, alergii alimentare, intervenții chirurgicale, boli de colagen etc.. O formă particulară de RGE este cel *asociat* bolilor neurologice

care evoluează cu retard psihomotor. BRGE se caracterizează printr-un spectru larg de semne și simptome, *digestive și extradigestive, tipice sau atipice*, care variază în raport cu vârsta copiilor, tipul etiologic de reflux (primar/secundar) și prezența sau absența complicațiilor (tabelul 1).

La sugari și copiii mici, tabloul clinic este dominat de regurgitații și vărsături, în timp ce copiii mari prezintă un *pattern* simptomatic similar adulților, dominat de pirozis, dureri epigastrice sau retrosternale și regurgitații acide. Falimentul creșterii poate reprezenta prima manifestare clinică a refluxului gastroesofagian la copii. Esofagita de reflux nu prezintă o simptomatologie tipică, evoluând frecvent cu vărsături, disfagie, dureri epigastrice sau retrosternale, hemoragie digestivă manifestă sau ocultă.

BRGE nu se limitează doar la manifestări clinice *tipice* (dominate de regurgitații, vărsături, pirozis și disfagie) și evoluează cu manifestări *atipice*, din cadrul cărora manifestările respiratorii și cele otorinolaringologice sunt cele mai frecvente (El-Serag HB și colab, 2001).

Manifestările respiratorii proprii refluxului gastroesofagian pediatric sunt variate și polimorfe, omițându-se adesea *rolul ambivalent al acestuia de a fi cauza, sau dimpotrivă o complicație a bolii respiratorii.*

În condiții fiziologice, tractul respirator nu vine în contact direct cu conținutul gastrointestinal, datorită eficienței mecanismelor sale protectoare, care includ: reflexul de deglutiție; închiderea reflexă a laringelui în momentul dilatației esofagiene bruște; reflexul de tuse; integritatea anatomo-funcțională a „barierei antireflux”.

Tabelul 1

Refluxul gastroesofagian – manifestări clinice la copil

I. Manifestări digestive și nutriționale	
<ul style="list-style-type: none"> • Regurgitații • Vărsături • Anorexie • Stagnarea sau prăbușirea curbei ponderale • Colici abdominale • Dureri epigastrice și/sau retrosternale • Pirozis 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagie (esofagită/stenoză) • Hemoragie digestivă ocultă sau manifestă • Erucții în salve sau sughiț • Esofag iritabil • Sindrom dispeptic • Ruminație • Leziuni dentare
II. Manifestări extradigestive	
<p><i>Otorinolaringologice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Otalgie, otită recurentă sau odinofagie • Disfonie cronică • Stridor laringian • Laringită recurentă • Parestezii faringiene • Laringospasm <p><i>Respiratorii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuse cronică, nocturnă sau postprandială • Wheezing recurent • Bronșită cronică • Pneumonii recurente/cronice (predominant de lob mediu) • Crize de apnee cu sau fără cianoză 	<p><i>Cardiovasculare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Episoade de bradicardie sau tulburări vasomotorii • Durere toracică <p><i>Neurologice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Agitație și iritabilitate, îndeosebi postprandiale • Tulburări de comportament și/sau de somn • Sindrom Sandifer-Sutcliffe • Convulsii <p><i>Diverse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evenimente amenințătoare de viață (ALTE) • Moarte subită • Anemie hipocromă hiposideremică

Manifestările respiratorii ale RGE pot implica atât căile aeriene superioare, cât și pe cele inferioare, fiind frecvent nediate diagnosticate, și în consecință netratate (Rosbe KW și colab, 2003). Cei mai importanți markeri clinici respiratori ai prezenței RGE sunt reprezentați de tusea cronică și wheezing-ul (Harding SM, 1999). „Astmul gastric“ este un exemplu remarcabil al manifestărilor respiratorii, extraesofagiene ale BRGE (Peters FTM și colab, 1998). Cu toate acestea, există încă multe controverse privind prevalența, fiziopatologia și importanța sa clinică, cu atât mai mult cu cât relația cauză-efect dintre refluxul gastroesofagian și astmul bronșic este insuficient elucidată, în ciuda atenției extensive acordate de specialiștii din domeniu potențialei interacțiuni dintre cele două afecțiuni.

Astmul bronșic este o boală inflamatorie a căilor respiratorii, caracterizată prin creșterea reactivității bronșice, cu obstrucție bronșică. Refluxul gastroesofagian este un factor adesea neglijat în etiopatogenia astmului bronșic. Refluxul gastroesofagian poate nu numai să agraveze evoluția obstrucției bronșice, dar de asemenea, el poate declanșa obstrucția indusă de alți factori. Pe de altă parte, astmul și tratamentul său pot agrava și chiar induce reflux gastroesofagian.

Astmul bronșic este o boală inflamatorie cronică, multifactorială a căilor aeriene, a cărui dezvoltare presupune interacțiunea complexă a factorilor genetici (asociați atopiei și hiperreactivității bronșice), cu factorii ambientali (dominați de expunerea alergică). Factorii genetici împreună cu expunerea alergică pot fi considerați factorii inductori (*inducers*) ai astmului bronșic (figura 1). Alături de aceștia, la dezvoltarea bolii mai contribuie o serie de factori de risc asociați (*enhancers* – amplificatori) precum: taba-

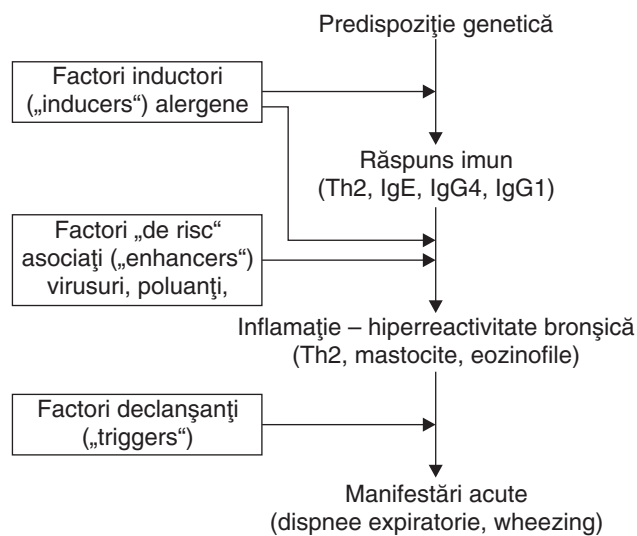


Figura 1

Factorii etiologici incriminați în etiopatogenia astmului bronșic: factori inductori (*inducers*), factori asociați de risc sau amplificatori (*enhancers*) și factori declanșatori (*triggers*). Factorii inductori și amplificatori pot acționa și ca factori declanșatori (Wheatley L și Platts-Mills, 1997).

gismul, poluarea atmosferică, infecțiile virale respiratorii, dieta, greutatea mică la naștere ș.a.. O altă categorie de factori sunt cei care declanșează manifestările acute (*triggers*).

Factorii de risc asociați (*enhancers* – amplificatori) pot funcționa și ca factori *triggers* (declanșatori) ai manifestărilor acute, dar aceștia nu pot acționa ca factori inductori (predispoziția genetică și alergenele). Din grupul factorilor *triggers* (declanșatori) fac parte: expunerea alergică, efortul, hiperpnecia, inhalarea de aer rece, schimbările climatice, poluanții atmosferici, infecțiile virale, unele medicamente, emoțiile puternice, polipoza nazală, rinosinuzitele și refluxul gastroesofagian.

II. SCURT ISTORIC. DATE EPIDEMIOLOGICE

Asocierea refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic pledează în favoarea relației cauzale dintre cele două afecțiuni (Gislason T și colab, 2002).

Principalele repere istorice ale acestei relații ambivalente sunt următoarele:

- secolul al XII-lea: Moses Maimonides precizează rolul decubitusului dorsal în accentuarea dispneei;
- secolul al XVIII-lea: Nicolas Rosen von Rosenstein utilizează pentru prima dată termenul de *tuse gastrică*;
- anul 1802: William Heberden consemnează că „la mulți oameni, respirația devine mai rapidă și forțată după mese“;
- anul 1892: *Sir William Osler* reliefează necesitatea suprimării cinelor copioase la pacienții astmatici, pentru evitarea episoadelor nocturne de *wheezing*. De altfel, lui *Sir William Osler* îi revine meritul identificării rolului de *trigger* al refluxului gastroesofagian în astmul bronșic. El a descris asocierea astmului bronșic cu boala de reflux gastroesofagian, afirmând că „*atacurile pot fi datorate iritării directe a mucoasei bronșice, sau indirect, prin influențe reflexe din stomac*“. Intuiția lui *William Osler* cu privire la bronhoconstricția indusă de acid este valabilă și în prezent;
- anul 1934: *Baray GW* descrie reflexul vagal esofagobronșic;
- anul 1946: *Mendelson CL* și colab au stabilit existența unei relații între BRGE și unele afecțiuni respiratorii, precum astmul și tusea nocturnă recurentă;
- anul 1962: *Kennedy JH* și colab subliniază rolul important, dar insuficient cunoscut al RGE silențios (fără simptome digestive), în patogeneza tulburărilor respiratorii;
- anul 1967: *Urschel HC* și *Paulson DL* raportează că din 636 pacienți planificați pentru tratamentul chirurgical al RGE, 61% aveau simptome respiratorii asociate;

- anul 1970: Barr a fost primul care a identificat rolul obstrucției bronșice în patogeneza RGE;
- anul 1978: Mansfield LE și colab demonstrează rolul mecanismului reflex în declanșarea bronhospasmului la anumiți pacienți cu reflux gastroesofagian. Prin cercetările întreprinse, autorii au evidențiat că microaspirația conținutului gastric în căile aeriene nu constituie o premisă obligatorie a producerii bronhospasmului, valorile anormal de scăzute ale pH-ului esofagian fiind capabile să declanșeze bronhospasmul la anumiți pacienți cu reflux.

Ultimele 2-3 decenii au condus la studierea extensivă a asocierii refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic, cu scopul elucidării relației cauzale dintre cele două afecțiuni și a identificării mecanismelor patogenice în vederea abordării terapeutice corespunzătoare.

Cu toate că până în prezent au fost publicate peste 250 de studii despre asocierea refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic, mecanismele fiziopatologice și relația cauză-efect a acestei interacțiuni rămân controversate.

Prevalența BRGE în populația generală este de aproximativ 10%, în timp ce, la adulții cu astm bronșic, aceasta variază între 60 și 83%, iar la copiii astmatici este de aproximativ 50 până la 63% (Sontag SJ, 2000). Intervalul larg de variație al prevalenței refluxului gastroesofagian la pacienții astmatici, poate fi determinat de utilizarea criteriilor diagnostice și a metodelor de studiu diferite.

Prevalența crescută a BRGE la subiecții astmatici, împreună cu demonstrarea alterării reactivității bronșice și a *markerilor* inflamatori, precum și ameliorarea simptomatologiei astmatice sub terapia antireflux, susțin rolul de *trigger* al refluxului gastroesofagian la anumiți pacienți astmatici (Harding SM, 2004).

Factorii predictivi ai rolului de *trigger* exercitat de refluxul gastroesofagian în astmul bronșic includ prezența regurgitațiilor, astmul cu manifestări nocturne, astmul non-atopic cu debut tardiv, „difficult-to control-asthma“, istoricul de simptome respiratorii asociate refluxului și obezitatea (Harding SM, 1999).

În majoritatea cazurilor de astm intrinsec, debutul simptomatologiei respiratorii este precedat de cel al manifestărilor digestive cu aproximativ 6 ani (Dal Negro R și colab, 1999). Prevalența crescută a refluxului gastroesofagian la pacienții astmatici poate fi motivată de presiunea scăzută a sfincterului esofagian inferior, precum și de frecvența crescută și durata prelungită a episoadelor de reflux. Factorii predispozanți observați la pacienții astmatici cu RGE includ creșterea gradientului de presiune toraco-abdominal, prezența herniei hiatale și medicația antiastmatică. În plus, studiile epidemiologice au evidențiat că subiecții astmatici prezintă BRGE „silentios“, fără simptome

digestive, în proporție crescută în raport cu populația generală, respectiv 25-30% la adulți și 50-62% la copii (Harding SM și colab, 2000).

Pe de altă parte, conform unui studiu publicat de Morice AH în anul 2004, s-a demonstrat că refluxul gastroesofagian determină aproximativ 21-41% dintre cazurile de tuse cronică, persistentă, reprezentând a treia cauză a acesteia, după rinosinuzită (45-58%) și astmul bronșic (24-59%).

Două studii longitudinale publicate recent de Ruigomez și colab (2005) realizate în Marea Britanie, analizează relația temporală dintre cazurile de BRGE și astm, diagnosticate la aceeași populație din rețeaua primară. Autorii evidențiază că subiecții diagnosticați inițial cu astm prezintă un risc semnificativ de crescut pentru diagnosticul ulterior de BRGE, stabilit cu o frecvență mai mare în intervalul de până la 3 ani, care urmează diagnosticului inițial de astm bronșic, predominant în primul an. Această constatare confirmă importanța rolului creșterii gradientului de presiune toraco-abdominal, în promovarea refluxului la pacienții astmatici. În sens invers, autorii au evidențiat că diagnosticul inițial de BRGE nu a reprezentat un factor de risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a astmului, comparativ cu alți factori de risc analizați.

În opinia autorilor, rezultatele studiului susțin faptul că pacienții cu astm prezintă un risc semnificativ de a dezvolta boală de reflux gastroesofagian, în special în primul an de la stabilirea diagnosticului, în timp ce boala de reflux gastroesofagian poate declanșa episoadele de astm, la indivizii cu astm preexistent. Alți factori de risc pentru asocierea bolii de reflux gastroesofagian cu astmul bronșic care au fost identificați sunt: istoricul de rinită alergică pentru astm, la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian și, istoricul de sindrom de intestin iritabil pentru boală de reflux gastroesofagian, la pacienții cu astm bronșic, iar din cadrul factorilor de risc comuni ambelor afecțiuni, obezitatea și fumatul.

Referitor la atitudinea terapeutică, indiferent de importanța rolului protector îndeplinit de terapia antireflux administrată pacienților astmatici, precum și a rolului declanșator al refluxului exercitat de medicația antiastmatică, *mai importantă pare cunoașterea potențialei comorbidități, pentru o îngrijire mai bună a pacienților afectați concomitent de ambele afecțiuni.*

III. IPOTEZE PATOGENICE

Valoarea crescută a prevalenței medii a refluxului gastroesofagian la astmatici (de aproximativ 56%) raportată la prevalența celor două afecțiuni în populația generală (de aproximativ 10%), reprezintă un argument important al potențialei interacțiuni dintre cele două entități patologice și, respectiv dintre esofag și

plămâni. Aproximativ 5% din totalul copiilor astmatici prezintă astm persistent (peste 2-3 episoade/săptămână) care asociază RGE detectabil prin pH-metrie în proporție variabilă de 25 până la 75% (în medie 61%). Dintre aceștia, aproximativ 50% sunt asimptomatici sau prezintă semne minime de reflux (Rudolph CD și colab, 2001).

Chiar dacă relația *cauză-efect* dintre RGE și astmul bronșic este controversată și insuficient elucidată, majoritatea specialiștilor sunt de acord cu privire la caracterul ambivalent al acestei relații, care determină un *cerc vicios* (Dal Negro RW, 2003). Astfel, refluxul gastroesofagian *per se* este un factor *trigger* al astmului bronșic, deoarece poate precipita și agrava episoadele bronhoobstructive, în timp ce, la rândul său, astmul *per se* poate promova debutul RGE (figura 2).

Rolul de *trigger* exercitat de refluxul gastroesofagian la astmatici poate fi realizat prin coexistența și interacțiunea mai multor mecanisme patogenice, dintre care, cel puțin trei dețin un rol pivotal, demonstrat clinic: microaspirația conținutului gastric (*reflux theory*), reflexul esofagobronșic mediat vagal (*reflex theory*) și creșterea reactivității bronșice indusă de neuropeptide.

1. Regurgitarea ascendentă a conținutului gastric în căile aeriene (*reflux theory*)

Prima ipoteză patogenică propusă pentru explicarea relației dintre RGE, tusea cronică și astmul bronșic, susține rolul exercitat de microaspirația conținutului gastric în căile aeriene.

Argumentele acestei ipoteze sunt furnizate de studiile scintigrafice care relevă prezența anormală intrapulmonară a izotopului radioactiv, administrat pe cale digestivă, precum și de monitorizarea simultană a pH-ului esofagian și cel traheal, la pacienții astmatici cu reflux gastroesofagian (Jack CIA și colab, 1995).

Aspirarea conținutului gastric în căile aeriene determină inflamația acestora și bronhoconstricție consecutivă. Cu cât microaspirațiile sunt mai frecvente, cu atât hiperreactivitatea bronșică față de diferiți stimuli

se amplifică, astfel încât, în final, aceasta se dezvoltă și în condițiile absenței scăderii pH-ului esofagian (Sontag SJ, 2000).

Studiile experimentale au demonstrat că răspunsul căilor aeriene față de conținutul gastric depinde de volumul și caracteristicile materialului refluxat. Astfel, cantitățile mari pot provoca bronhoobstrucție severă și/sau lezarea semnificativă a țesutului pulmonar, în timp ce cantitățile mici pot determina reacții inflamatorii ale căilor aeriene.

Regurgitarea ascendentă a conținutului gastric la nivelul esofagului distal determină bronhospasm mediat reflex pe cale vagală, consecutiv modificărilor inflamatorii locale. Când regurgitarea ascendentă a conținutului gastric nu depășește faringele, are loc stimularea receptorilor „de iritație“ din căile aeriene superioare (terminații vagale aferente), în timp ce, prin depășirea acestei limite, regurgitarea se transformă într-o microaspirație a materialului refluxat în căile aeriene inferioare, cu declanșarea mecanismelor de apărare. Acestea sunt reprezentate de tuse, modificarea *pattern*-ului ventilator, creșterea rezistenței pulmonare, hipersecreția mucoasă, obstrucția bronșică și inflamația căilor respiratorii cu dezvoltarea consecutivă a hiperreactivității bronșice. Sistemul receptor aferent vagal al căilor respiratorii implicat în acest răspuns este constituit în principal de receptorii terminațiilor fibrelor C. Rolul microaspirației în declanșarea obstrucției bronșice este ilustrat de studiile experimentale realizate de Tuchman (1984). Acesta a demonstrat că infuzia de acid la nivel traheal realizează creșterea semnificativă a rezistenței pulmonare, comparativ cu cea determinată de acidifierea esofagului distal. În plus, efectul acidifierii traheale este abolit de vagotomia bilaterală cervicală, astfel încât chiar și în condițiile microaspirației conținutului gastric, nervul vag deține un rol semnificativ.

Cu toate că numeroase studii susțin importanța ambelor mecanisme în determinarea bronhospasmului la pacienții cu RGE (reflexă și a refluxului), se pare că rolul reflexului esofagobronșic mediat vagal este prevalent în raport cu cel al microaspirației. Cu toate acestea, episoadele *silențioase* de reflux gastroesofagian, care au caracter predominant nocturn, și par a fi aparent limitate la nivelul căilor aeriene superioare, susțin ipoteza microaspirației, ca eveniment patogenic crucial în producerea *astmului gastric*.

Refluxul gastroesofagian este un factor *trigger* pentru astmul bronșic prin „stress-ul acid“, care lezează mucoasa esofagiană, stimulând terminațiile nervoase aferente, cu eliberarea pulmonară de tahikinine (substanța P, neurokinina ș.a.), precum și a citokinelor și a moleculelor de adeziune, care determină *inflamație neurogenă* și inițierea altor căi inflamatorii.

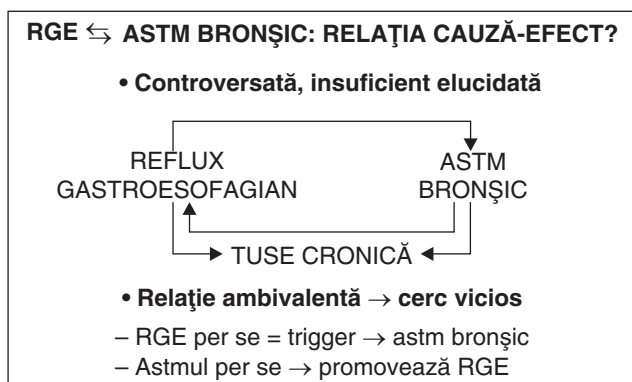


Figura 2

Relația causală dintre refluxul gastroesofagian, astmul bronșic și tusea cronică

În acest mod, acidifierea esofagiană excesivă exercită mai multe efecte adverse la nivel pulmonar (Harding SM, 2004).

La subiecții atopici, alergenele alimentare din lichidul gastric aspirat în căile aeriene, sensibilizează celulele T din țesutul limfoid peribronșic și induc sinteza de Ig-E specifice. Expunerea ulterioară la aceleași alergene alimentare poate determina eliberarea mastocitară a mediatorilor Ig E-dependenți și activarea celulelor T și a cozinofililor cu dezvoltarea inflamației la nivelul tractului respirator și al hiperreactivității bronșice consecutive (Meer S și colab, 1996).

Validarea acestui mecanism necesită un reflux gastroesofagian intens (Vincent D, 1997), care susține relația semnificativă dintre numărul episoadelor de reflux și hiperreactivitatea bronșică. Studii recente consemnează relația dintre refluxul gastroesofagian și *alergiile alimentare* și reliefează că la copii ambele afecțiuni sunt frecvent asociate cu boală respiratorie reactivă severă (Astarital C, et al, 2000). Din aceste motive, abordarea diagnostică a copiilor atopici cu reflux gastroesofagian și astm bronșic trebuie să includă și evaluarea alergiilor alimentare. Mai mult, există dovezi că la anumiți pacienți care asociază reflux gastroesofagian cu sindrom de intestin iritabil și hiperreactivitate bronșică simptomatică, manifestările clinice pot să fie dependente într-o anumită măsură de *alergiile alimentare*, respectiv de eliberarea mediatorilor inflamatori mastocitari.

Această asociere poate fi explicată și prin tonusul vagal crescut, probabil în cadrul unei tulburări neuromusculare complexe cu alterarea sensibilității viscerale, sau poate reprezenta o eliberare tardivă de mediatorii inflamatori (Kennedy TM și colab, 1998).

Aspirația acidă în căile respiratorii lezează bariera epitelială și inițiază inflamația acută determinând exacerbarea astmului, tuse cronică și în cazurile severe, insuficiență respiratorie acută. Epiteliul respirator constituie o barieră protectoare vitală, care în afara rolului de interfață mecanică, deține un rol reglator pivotal în inflamație și apărarea gazdei. Expunerea căilor respiratorii la acid determină necroza celulelor epiteliale superficiale și proliferarea consecutivă a celulelor bazale cu scopul regenerării barierei mucoasale aeriene. Expunerea acidă a celulelor epiteliale aeriene declanșează creșterea marcată și precoce a expresiei ciclooxigenazei-2 (COX-2) și a producției de prostaglandină-E₂ (PG-E₂).

La rândul ei, PG-E₂ stimulează expresia epitelială a receptorului ALX al lipoxinei A₄ (LxA₄). Lipoxina A₄ reglează răspunsul celulelor epiteliale bronșice față de agresiunea acidă și promovează rezoluția inflamației acute secundare prin (Bonnans C și colab, 2006):

- creșterea proliferării celulelor epiteliale bazale;
- blocarea eliberării de interleukină 6 (IL-6) indusă de acid;
- blocarea transmigrării neutrofilelor la nivelul celulelor epiteliale bronșice.

Lipoxinele sunt produse la nivel local prin interacțiunile intercelulare dintre leucocite și celulele epiteliale, ca răspuns față de agresiunea acidă sau microbială. Ele exercită acțiuni reglatorii opuse procesului inflamator, precum inhibiția răspunsurilor funcționale ale polimorfonuclearelor, activarea celulelor T, eliberarea citokinelor și stimularea *clearance*-ului macrofagic al polimorfonuclearelor apoptotice. Împreună, aceste proprietăți ale lipoxinei A₄ promovează rezoluția inflamației acute. Lipoxina A₄ exercită multe dintre acțiunile sale prin receptorul său ALX, care este exprimat de leucocite și celulele epiteliale respiratorii.

Lipoxinele (A₄ și B₄) sunt produși derivați din acidul arahidonic și dețin un rol cheie în promovarea rezoluției inflamației acute prin (Levy B și colab, 2006):

- modularea ambelor tipuri de răspuns imun (înăscut și adaptativ)
- reglarea traficului leucocitar (polimorfonuclear și eozinofilic)
- activarea limfocitelor T
- activarea funcțională a celulelor dendritice.

Astmul sever se caracterizează prin reducerea sintezei de lipoxine și creșterea producției de cisteinil leucotriene, care favorizează inflamația persistentă a căilor aeriene și obstrucția bronșică tipică.

Lipoxinele sunt singurii produși eicosanoizi cu proprietăți antiinflamatorii, care în cazul inflamației respiratorii alergice diminuează generarea IL-13, a IL-5 și a cisteinil leucotrienelor, precum și formarea Ig E și traficul eozinofililor.

Diminuarea sintezei lipoxinelor poate reprezenta unul dintre mecanismele care predispun la expresia clinică a astmului sever.

2. Ipoteza reflexului vagal esofagobronșic (*reflex theory*)

Numeroase studii relevă obstrucția bronșică determinată indirect de RGE, printr-un mecanism reflex indus de acidifierea esofagului și stimularea consecutivă a terminațiilor vagale (reflex vago-vagal).

Esofagul și arborele bronșic prezintă origine embrionară și inervație autonomă comună.

Ipoteza reflexului „esofagobronșic“ susține că expunerea repetată la acid a mucoasei esofagiene, poate provoca tuse, creșterea reactivității bronșice nespecifice, și în final, la subiecții predispuși, bronho-obstrucție. Deci, la pacienții astmatici cu RGE, stimularea acidă a esofagului poate exacerba simptomele respiratorii, în principal prin amplificarea reactivității bronșice nespecifice. Obstrucția bronșică este

determinată de reflexul vagal esofagobronșic inițiat de stimularea receptorilor esofagieni prin diminuarea pH-ului și dilatația esofagului.

Mansfield și colab (1981) au demonstrat că acidifierea esofagiană (testul Bernstein) determină creșterea rezistenței respiratorii cu 10%, aceasta putând fi suprimată prin vagotomie cervicală bilaterală. Stimularea acidă a esofagului este capabilă de a induce modificări semnificative ale funcțiilor pulmonare, atât la subiecții astmatici, cât și la cei sănătoși, fapt care pledează în favoarea existenței reflexului vagal. Unul dintre studiile ulterioare care demonstrează acest fapt este cel al lui Schan (1994), care a evidențiat diminuarea PEF și creșterea rezistenței aeriene după infuzia esofagiană cu acid clorhidric, atât la subiecți sănătoși cât și la cei astmatici, cu sau fără reflux, precum și în cazul RGE izolat.

Rolul reflexului vago-vagal esofagobronșic a fost confirmat printre altele și de studiul lui Harding SM (1995), care a demonstrat că administrarea intravenoasă a atropinei, în doze vagolitice, previne bronhospasmul, atât la subiecții sănătoși, cât și la cei astmatici cu reflux gastroesofagian asociat.

Producerea obstrucției bronșice indusă de refluxul gastroesofagian necesită suprapunerea mai multor factori, printre care:

- prezența refluxului gastroesofagian,
- esofagul „acid-sensibil“ (test Bernstein pozitiv)
- pragul nocturn scăzut al sensibilității față de stimulii bronhoconstrictivi.

Potrivit cercetărilor lui Schan, obstrucția bronșică determinată de acidifierea esofagului nu este condiționată de prezența esofagitei. Reflexul vagal esofagopulmonar are caracter protector fiziologic, care limitează expunerea căilor aeriene la acid. Pe de altă parte, în cazuri patologice, reflexul poate fi indus prea frecvent. Refluxul acid patologic și simptomele respiratorii apar mai frecvent în timpul somnului (predominant a celui cu mișcări rapide ale ochilor) și în poziție de supinație. Mai mult, la pacienții cu RGE acid patologic și *clearance* esofagian diminuat, supinația (în special cea nocturnă), crește timpul de contact dintre conținutul gastric și structurile esofagiene, diminuând citoprotecția mucoasei esofagiene, fapt care permite difuzia retrogradă a ionilor de H⁺, declanșând astfel reflexul vagal esofagobronșic.

În concluzie, efectul favorizant exercitat de chemoreceptorii din 1/3 medie a esofagului și episoadele de microaspirație sugerează că RGE acid poate fi principala cauză a declanșării simptomelor respiratorii la astmatici, îndeosebi când acestea se produc noaptea sau dimineața devreme. RGE poate precipita episoadele de astm și în timpul zilei, în condițiile în care obiceiurile alimentare și/sau stilul de viață pot declanșa bronhospasmul.

Se apreciază că cel puțin unul din trei pacienți astmatici prezintă RGE printre factorii *trigger*, chiar dacă acesta este „silențios“.

Cercetătorii au identificat două căi separate prin care refluxul acid poate agrava astmul. Prima cale este declanșată de prezența refluxului gastric acid în esofag, care inițiază un reflex nervos esofagobronșic mediat vagal, finalizat prin bronhoobstrucție. A doua cale constă în expunerea directă a căilor respiratorii la cantități mici de acid prin microaspirația conținutului gastric, cu inflamație consecutivă și bronhoobstrucție (figura 3).

Refluxul acid este favorizat de supinație și somn, în special după o masă copioasă, fapt care determină un *pattern* particular al astmului indus de acid, care este mai activ noaptea.

3. Ipoteza creșterii reactivității bronșice sub influența neuropeptidelor (rolul inflamației neurogene)

Refluxul gastroesofagian poate induce sau amplifica reactivitatea bronșică prin creșterea prelungită a tonusului vagal sau eliberarea asociată de mediatori ai inflamației care determină o bronhoconstricție prelungită.

Refluxul acid sau instilarea esofagiană de acid determină scăderea PEF nu numai la pacienții astmatici cu reflux, ci și la cei doar cu astm sau numai cu reflux.

Herve și colab (1986) au demonstrat că stimularea chemoreceptorilor esofagieni sensibili la acid interacționează cu tonusul bronșic colinergic printr-un reflex mediat vagal, sugerând că BRGE agravează astmul prin creșterea reactivității bronșice față de alți stimuli.

Inflamația neurogenă deține un rol cheie în patogenia bronhoconstricției indusă de acidifierea esofagului. Studiile morfologice au identificat conexiunea directă dintre esofag și plămâni prin fibrele nervoase non-adrenergice non-colinergice (NANC) al căror unic mediator este oxidul nitric (NO).

Oxidul nitric este produs în cantitate crescută în astm, exercitând o acțiune vasodilatatoare cu stimularea exsudării plasmatică, fapt care induce inflamația.

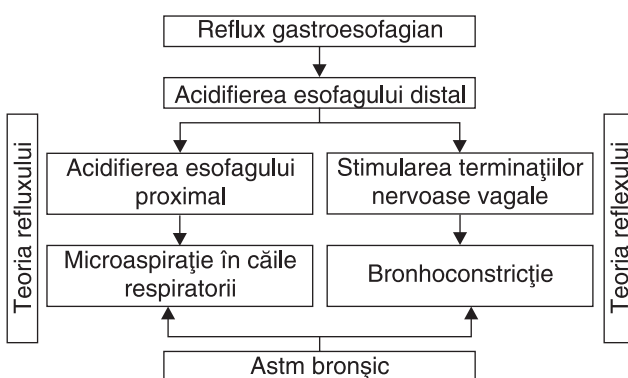


Figura 3
Mecanismele interacțiunii dintre RGE și astmul bronșic
(adaptat după Mathew JL, 2004)

Stimularea acidă a mucoasei esofagiene activează fibrele vagale aferente mielinizate și nemielinizate (fibrele „C”), cu inducerea *reflexelor de axon antidromice* și eliberarea consecutivă de neuropeptide (tahikinine) la nivelul terminațiilor nervoase senzitive periferice (figura 4). Neuropeptidele induc inflamația neurogenă fiind reprezentate în principal de substanța P (SP), neurokinina-A (NKA) și peptidul corelat genetic calcitoninei (CGRP). Neuropeptidele sunt distribuite la nivelul sistemului nervos autonom, similar neurotransmițătorilor clasici, dar sunt produse și în afara sistemului nervos. La nivelul tractului respirator, neuropeptidele exercită acțiuni opuse – unele promovând bronhoconstricția, iar altele bronhodilatația. De asemenea, ele reglează tonusul și permeabilitatea vasculară, precum și activitatea celulelor imune.

În afara bronhoconstricției și hipersecreției de mucus, neuropeptidele determină:

- Vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare cu exsudare plasmatică în căile aeriene. Exsudarea plasmatică favorizează sinteza de bradikinină din kininogenii plasmatici, prin intermediul kalikreinei. La rândul ei, bradikinină rezultată determină bronhoconstricție, hipersecreție mucoasă și vasodilatație, cu exsudare plasmatică secundară.
- Activarea moleculelor de aderență implicate în „recrutarea” celulară
- Stimularea eliberării mediatorilor mastocitari
- Modularea activității celulelor imunocompetente
- Amplificarea proliferării limfocitelor T și expresia receptorilor citokinelor (interleukina (IL)-1, IL-2, IL-6), ca și pe cea a mediatorilor inflamației.

Există trei tipuri distincte de receptori ai tahikininelor (NK₁, NK₂ și NK₃) caracterizați prin distribuție diferită la nivelul fibrelor musculare, a vaselor sanguine și a ganglionilor parasimpatici bronșici. *Stimularea acidă esofagiană determină eliberarea de tahikinine la nivelul căilor aeriene, cu producerea extravazării plasmatică și a inflamației neurogene.*

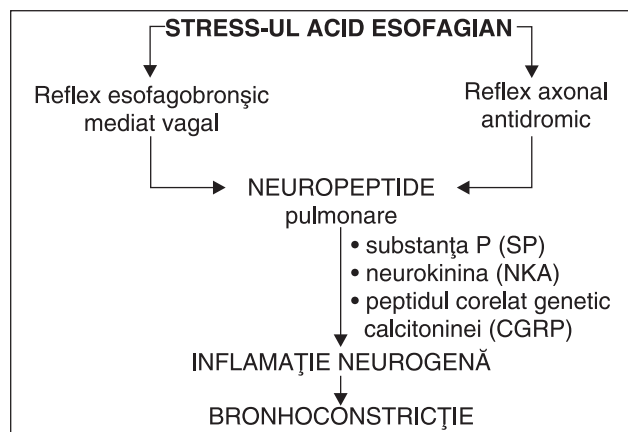


Figura 4
Rolul inflamației neurogene în declanșarea bronhoconstricției

Extravazarea plasmatică din căile aeriene este mediată predominant de SP și CGRP care prezintă o afinitate crescută față de receptorii NK₁ situați la nivelul fibrelor musculare și a vaselor sanguine bronșice.

Bronhoconstricția este mediată predominant de neurokinina-A, care prezintă o afinitate crescută față de receptorii NK₂ localizați la nivelul fibrelor musculare netede bronșice.

Neurokininele sunt eliberate la nivel pulmonar de capsaicină, histamină, bradikinină, PG-F_{2a}, răspunsul alergic și stimularea antidromică a nervului vag. Tahikininele sunt degradate de peptidaze, în special de endopeptidaza neutră (NEP), care există în căile aeriene și plămâni. Leziunile epiteliale determină scăderea producției locale de NEP și implicit acumularea în exces a neuropeptidelor.

Eliberarea tahikininelor este mediată sau modulată nu numai prin reflexul vagal, în care fibrele aferente „C” pot acționa ca fibre eferente, dar și prin mediatorii eliberați de fibrele inhibitorii și/sau excitatorii NANC din esofag sau căile aeriene (Hamamoto J și colab, 1997).

4. Astmul bronșic ca factor inductor al refluxului gastroesofagian

Refluxul gastroesofagian și astmul bronșic realizează o relație de tip *feedback*, în care refluxul agravează evoluția astmului, iar acesta din urmă amplifică refluxul.

Alterarea mecanicii pulmonare asociată astmului, împreună cu medicația bronhodilatatoare pot provoca RGE.

Refluxul gastroesofagian poate fi declanșat sau agravat de astm prin următoarele mecanisme:

- diminuarea presiunii SEI determinată de coborârea diafragmului secundară hiperinflației pulmonare cu blocarea aerului prin bronhospasm;
- creșterea gradientului de presiune toraco-abdominal prin accentuarea presiunii pleurale negative (bronhoconstricție) și creșterea presiunii abdominale pozitive secundară tusei;
- medicația bronhodilatatoare (teofilina, agenții β₂-adrenergici) poate diminua presiunea SEI, în condițiile administrării orale. Cu toate că rolul bronhodilatatoarelor în declanșarea refluxului la astmatici este controversat, se recomandă monitorizarea atentă a administrării acestor preparate, chiar dacă nu există contraindicații gastroenterologice semnificative; corticoterapia sistemică și cea inhalatorie, precum și β₂-adrenergicele inhalatorii nu alterează tonusul SEI;
- existența factorilor favorizanți comuni, precum supinația, mesele abundente și hernia hiatală, obezitatea.

Cu toate acestea, studiile recente relevă că refluxul gastroesofagian poate fi mai curând *cauza* decât *consecința* obstrucției bronșice (Wasowska- Królikowska și colab, 2002).

Sontag SJ (2001) consideră că dezbaterea *fără sfârșit* despre relația cauză-efect dintre reflux și astm conduce spre concluzia că *nu este important dacă refluxul apare la astmatici sau invers, ci importante sunt cunoașterea potențialei interacțiuni și identificarea metodelor de management care permit controlul ambelor afecțiuni.*

Analiza critică a datelor disponibile în literatura de specialitate privind relația cauzală dintre cele două afecțiuni, relevă o serie de lacune care derivă din imprecizia definiției astmului și a refluxului gastroesofagian, precum și din metodologia studiilor și interpretarea rezultatelor (Mathew JL și colab, 2004).

Conform acestui studiu, concluziile furnizate de datele disponibile în literatura de specialitate sunt următoarele:

- există o prevalență mai mare a RGE la pacienții cu astm, față de populația generală;
- tratamentul RGE ameliorează simptomele refluxului și unele simptome respiratorii, fără ameliorarea obiectivă a astmului sau diminuarea medicației antiastmatice, la majoritatea pacienților astmatici tratați;
- există un subset de astmatici, posibil cei cu formă mai severă de boală sau RGE mai sever, care pot beneficia de terapia antireflux, dar acest grup nu este încă identificat cu precizie;
- până în prezent, nu există o relație „cauză-efect” între astm și RGE.

BIBLIOGRAFIE

1. Al-Zandre A, Chandra V, Steube T – Detection of gastrointestinal tract events from intraluminal impedance measurements. *Biomed Sci Instr*, 2001, 37, 55-61.
2. Astarital C, Garganol I, Cutajav M et al – Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. *Allergy*, 2000, 55, suppl 61, 52-60.
3. Bonnans C, Fukunaga K, Levy MA et al – Lipoxin A₄ regulates bronchial epithelial cell response to acid injury. *Am J Pathol*, 2006, 168: 1064-1072.
4. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR – Gastroesophageal reflux disease in asthma. Effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg*, 2000, 231, 2, 161-172.
5. Cuttitta G, Cibella F, Visconti F et al – Spontaneous gastroesophageal reflux and airway patency during the night in adult asthmatics. *Am J Respir Crit Med*, 2000, 161, 177-181.
6. Di Ciaula A, Portincasa P, Di Terlizzi L et al – Ultrasonographic study of postcibal gastro-esophageal reflux and gastric emptying in infants with recurrent respiratory disease. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(46): 7296-7301.
7. Dal Negro RW, Aubier M – Bronchial asthma and gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir Mon*, 2003, 23, 260-277.
8. Dal Negro RW, Turati C, Micheletto C et al – The enhancing of metacholine response by acid drink is a sensitive and specific diagnostic test for assessing GER-induced asthma: a parallel group, controlled study vs normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165, A564.
9. El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M – Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterol*, 2001, 121, 1294-1299.
10. Field SK – A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatics adults. *Chest*, 1999, 115, 848-856.
11. Field SK – Gastroesophageal reflux and asthma: can the paradox be explained? *Can Respir J*, 2000; 7, 167-176.
12. Field SK, Sutherland LR – Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest*, 1998, 114, 275-283.
13. Gislason T, Janson C, Vemeire P et al – Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux. A population based study of young adults in three European countries. *Chest*, 2002, 121, 158-163.
14. Harding SM – Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104, 251-259.
15. Harding SM – Gastroesophageal reflux as an asthma trigger: acid stress. *Chest*, 2004; 126:1398-1399.
16. Harding SM, Richter JE – Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Semin Gastrointest Dis*, 1992, 3, 139-150.
17. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR et al – Asthma and GERD: acid suppression with omeprazole improves asthma in selected patients. *Gastroenterol*, 1993, 104a-95.
18. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR et al – Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. *Chest*, 1995, 108, 1220-1227.
19. Harding SM, Guzzo M, Richter JE – 24-h esophageal pH testing in asthmatics. Respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest*, 1999, 115: 654-659.
20. Harding SM, Guzzo M, Richter JE – The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 1, 34-39.
21. Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O et al – Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J Appl Physiol*, 1997, 82, 738-745.
22. Herve P, Denjean A, Jian R et al – Intraesophageal perfusion of acid increase the bronchomotor response to methacoline and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 134, 986-989.
23. Jack CIA, Calverly PNA, Donnelly RJ et al – Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurement in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. *Thorax*, 1995, 50, 201-204.
24. Kennedy TM, Jones RH, Hungin APS et al – Irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux and bronchial hyperresponsiveness in the general population. *Gut* 1998; 43, 770-774.
25. Khoshoo V, Le T, Haydel RM – Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest*, 2003, 123, 1008-1013.
26. Knauer-Fischer S, Ratjen F – Lipid-laden macrophages in broncho-alveolar lavage fluid as a marker of pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol*, 1999, 27, 419-422.
27. Levy BD, Bonnans C, Silverman S et al – Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Resp Crit Care Med*, 2005, 172, 824-830.
28. Mansfield LE, Hameister HH, Spanlding HS – The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy*, 1981, 47, 431-446.
29. Mathew JL, Singh M, Mittal SK – Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma: current status and future directions. *Postgraduate Med Journal*, 2004, 80, 701-705.
30. Meer S, Groothuis JR, Harbeck R et al – The potential role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of food-induced wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*, 1996, 7: 167-170.
31. Micheletto C, Burti E, Mauroner L et al – Induced sputum and serum inflammatory markers in subjects with cough due to gastroesophageal reflux. *Eur Respir J*, 1997, 10, suppl 2, 25, 317.
32. Morice AH – The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*, 2004, 24, 481-492.

33. **Orr CW** – Therapeutic options in the treatment of nighttime gastroesophageal reflux. *Digestion*, 2005, 72, 229-238.
34. **Peters FTM, Kleibeuker JH, Postma DS** – Gastric asthma: a patho-physiological entity? *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33 suppl 225:19-23.
35. **Pomari C, Tognella S, Micheletto C et al** – Different criteria for assessing GER in non atopic asthma: the changing impact of lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163, 583-589.
36. **Richter JE** – Gastroesophageal reflux disease and asthma: the two are directly related. *Am J Med*, 2000; 108 suppl 4A, 153-158.
37. **Richter JE** – Not the perfect study, but helpful wisdom for treating asthma patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest*, 2003, 123, 973-975.
38. **Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD** – Extraesophageal reflux in pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003; 129 (11): 1213-20.
39. **Rudolph CD, Mazur LJ, Liptan GS et al** – Pediatric gastro-oesophageal reflux. Clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32, suppl 2, 1-31.
40. **Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander M-A et al** – Gastroesophageal reflux disease and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest*, 2005, 128, 1, 85-93.
41. **Sacco O, Fregonese B, Silvestri M et al** – Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with „difficult to treat“ respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol*, 2000, 30, 313-319.
42. **Schachter LM, Dixon J, Pierce RJ** – Severe gastroesophageal reflux is associated with reduced carbon monoxide diffusing capacity. *Chest*, 2003, 123, 1932-1938.
43. **Schan CA, Harding SM, Haile JM et al** – Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. *Chest*, 1994, 106: 731-737.
44. **Sheikh S, Stephen T, Howell L et al** – Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol*, 1999, 28, 181-186.
45. **Sontag SJ** – Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med*, 2000; 108: suppl 4, 159.
46. **Sontag SJ** – Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol*, 2000; 30, suppl 3, 9-30.
47. **Sontag SJ, O’Connells, Khandelwal S et al** – Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98, 5, 987-999.
48. **Sontag SJ, O’Conells, Miller TQ et al** – Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than no asthmatics, and they are related to bedtime eating. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99, 789-796.
49. **Stordal K, Johannesdottir GB, Bensten BS et al** – Gastro-esophageal reflux disease in children: Association between symptoms and pH monitoring. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40, 636-640.
50. **Tuchman DN, Boyle JT, Pack AL et al** – Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterol*, 1984, 87, 872-881.
51. **Vincent D, Cohn-Jonathan AM, Leport J et al** – Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J*, 1997, 10, 2255-2259.
52. **Waswska-Królikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A** – Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit*, 2002, 8(3), RA 64-71.
53. **Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M et al** – Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 34, 519-523.
54. **Wheatley L, Platts-Mills T** – The role of allergens. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR et al (eds): *Asthma*, vol 2, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997, 1079-1087.
55. **Wiener GJ, Richter JE, Cooper JB et al** – The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83, 358-361.
56. **Zielinska I, Czerwionka-Szaflarska M** – Assessment of the value of pHmetry results in diagnostics of gastroesophageal reflux as a cause of obstructive bronchitis in children. *Med Sci Monit*, 2002, 8(3), CR 169-174.