

## REFLUXUL GASTROESOFAGIAN ȘI ASTMUL BRONȘIC LA COPIL (II)

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

*Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București  
UMF „Carol Davila“*

### 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 ultimele 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 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 diagnostice 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 is reviewed, with the beneficial effect of the antireflux therapy on the course of asthmas.

**Key words:** Gastroesophageal reflux; asthma; child

### 1. DIAGNOSTICUL REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN LA PACIENȚII ASTMATICI

Identificarea anamnetică a refluxului gastroesofagian la pacienții astmatici, trebuie să fie inclusă în protocolul clinic standardizat de evaluare, împreună cu exploatarea paraclinică. O atenție particulară trebuie acordată semnelor clinice pe care de obicei pacienții nu le raportează spontan, atâta timp cât ei nu le consideră factori cauzali ai simptomelor respiratorii (Richter JE, 2000).

La copii, caracterul nespecific al simptomelor BRGE limitează valoarea diagnostică a chestionarelor simptomatice doar la studiile epidemiologice (Stordal K și colab, 2005).

BRGE trebuie suspectată drept cauza simptomelor respiratorii la pacienții astmatici cu:

- simptome tipice sau atipice de BRGE;

- astm cu istoric familial negativ;
- astm non-atopic;
- nivel normal al IgE și al eozinofilelor;
- „difficult to treat asthma“;
- astm agravat postprandial, de efort sau de supinație;
- astm cu caracter nocturn sau agravat de terapia bronhodilatatoare;
- astm sensibil la terapia antireflux sau fără istoric personal sau familial de fumat.

În cazul copiilor astmatici cu anamneză compatibilă cu BRGE se recomandă un trial terapeutic antireflux, cu realizarea investigațiilor diagnostice numai în condițiile pacienților simptomatici după terapia empirică, sau în condițiile unei simptomatologii sugestive pentru o formă complicată de BRGE (fig. 1).

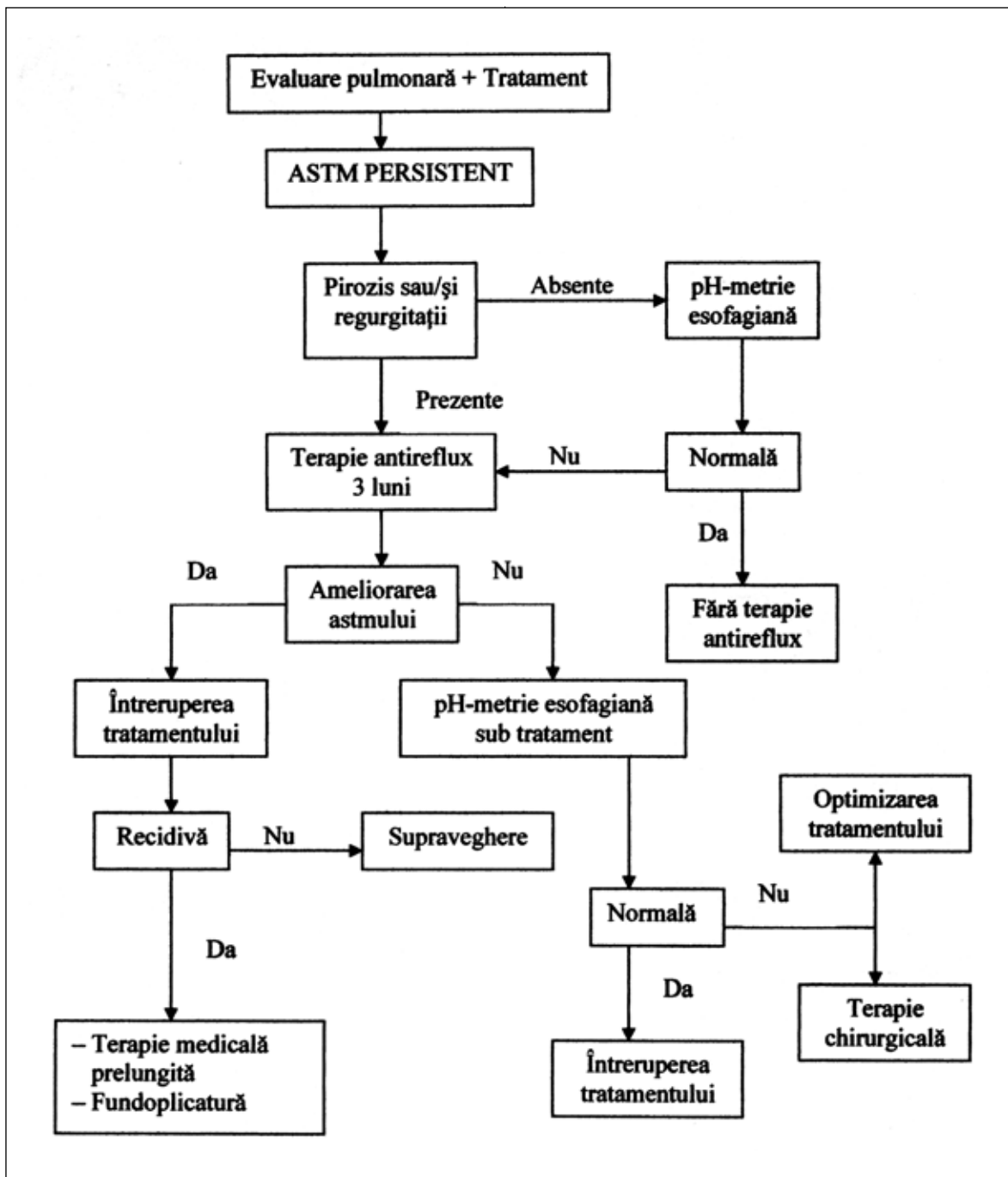


Figura 1

Algoritm pentru management-ul copiilor cu astm persistent suspecțat de reflux gastroesofagian (adaptat după Rudolph CD și colab, 2001)

În cazul pacienților astmatici fără semne de reflux gastroesofagian pH-metria esofagiană este recomandată în condițiile existenței:

- aspectului radiologic de pneumonie recurentă;
- astmului nocturn cu o frecvență mai mare de o criză pe săptămână;
- pacienților care necesită corticoterapie orală permanentă sau corticoterapie inhalatorie în doze mari, sau mai mult de 2 episoade anuale de corticoterapie;
- astmului persistent necontrolat terapeutic.

Dacă pH-metria esofagiană demonstrează creșterea frecvenței sau a duratei expunerii acide, se recomandă terapie antireflux prelungită, energetică, cu antisecretoare și prokinetice, cu monitorizarea clinică a ambelor afecțiuni, evaluarea modificărilor spirometrice și a impactului asupra calității vieții (Rudolph CD și colab, 2001).

Această abordare diagnostică aparent „simplistă” pentru unii autori, este controversată deoarece presupune un risc crescut al diagnosticului greșit și/sau al tratamentului inadecvat, depășind avantajul

aparent al costurilor diagnostice scăzute (Dal Negro și Aubier, 2003). Ultimele două decade au permis îmbunătățirea tehnicilor de studiu ale disfuncțiilor tractului digestiv superior, prin descoperirea unor metode diagnostice sofisticate, cu valoare clinică diferită, care pot fi utilizate în condițiile unor semne clinice insuficient de specifice sau de discriminatorii pentru refluxul gastroesofagian.

Corelarea refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic poate fi evaluată prin tehnici de investigare cu valoare clinică diferită: unele care permit numai identificarea refluxului patologic și altele care precizează rolul de „trigger“ al acestuia.

### 1.1. Tranzitul eso-gastro-duodenal

Este o metodă simplă, larg disponibilă care permite diagnosticul anomaliilor anatomice și/sau funcționale asociate refluxului gastroesofagian. Inconvenientele examenului radiologic cu substanță de contrast, decurg din specificitatea și sensibilitatea scăzute, îndeosebi pentru diagnosticul esofagitei. În raport cu examenul clasic, examenul radiologic cu dublu contrast oferă avantajul specificității crescute (85-90%). Examenul radiologic este deosebit de util pentru diagnosticul herniei hiatale, cea mai frecventă anomalie anatomică asociată refluxului gastroesofagian. Aceasta modifică relațiile anatomice dintre elementele „barierei antireflux“ și implicit crește timpul de expunere a mucoasei esofagiene la refulatul gastric. Hernia hiatală prezintă o prevalență mai mare la astmatici (de aproximativ 58%) față de populația generală (Sontag SJ, 2000).

Cu toate acestea, examenul radiologic nu realizează diferențierea dintre refluxul gastroesofagian fiziologic și cel patologic și nici evaluarea cantitativă a refluxului.

### 1.2. pH-metria esofagiană prelungită

Este considerată metoda diagnostică „gold standard“ a refluxului gastroesofagian, cu specificitate și sensibilitate înalte (70-100% și respectiv, 88-95%), chiar și la subiecții cu manifestări atipice.

pH-metria esofagiană asigură nu numai cuantificarea numărului și a duratei episoadelor de reflux, ci și, stabilirea relației temporale dintre refluxul acid și simptomele asociate acestuia, precum și evaluarea terapeutică a pacienților.

pH-metria esofagiană permite confirmarea sau excluderea corelației dintre refluxul gastroesofagian și astmul bronșic. Ea oferă dovada directă a relației dintre scăderea pH-ului esofagian și manifestările respiratorii bronhoobstructive și impune evaluarea simultană a funcției respiratorii.

În acest sens, Wiener GJ și colab (1988) au propus un index de evaluare a corelării simptomelor

respiratorii cu refluxul gastroesofagian conform căruia, dacă simptomele respiratorii coincid cu refluxul în mai puțin de 25%, sau peste 75% din perioada înregistrării, relația cauzală este ne semnificativă sau, respectiv, importantă. Astfel se demonstrează relația cauzală dintre episoadele de reflux gastroesofagian și manifestările respiratorii coexistente.

Manifestările respiratorii concomitente sau care apar în următoarele 10 minute de la producerea refluxului, sunt considerate ca fiind provocate de refluxul gastroesofagian. Diferite studii de monitorizare a pH-metriei esofagiene la copiii cu astm bronșic insuficient controlat de terapia convențională, au relevat o prevalență a refluxului gastroesofagian de aproximativ 60% (Zielinska I, 2002).

pH-metria esofagiană permite identificarea refluxului gastroesofagian asimptomatic („silențios“), evidențiat la 24 până la 50% dintre astmatici (Vincent D și colab, 1997). Realizarea pH-metriei esofagiene duale la nivel distal și proximal, permite evaluarea amplitudinii refluxului. Indexul de reflux (procentul timpului total din durata înregistrării, în care pH-ul esofagian este mai mic de 4), reflectă cel mai bine expunerea cumulată a esofagului la acid (cu o valoare anormală de peste 12% la sugari și, respectiv mai mare de 6% după vârsta de 1 an).

Principalele dezavantaje ale pH-metriei esofagiene decurg din necorelarea indicelui de reflux cu severitatea esofagitei și nedetectarea episoadelor de reflux non-acid. Astfel, cu toate că este considerată metoda „gold standard“ de identificare a refluxului gastroesofagian, pH-metria esofagiană nu este un test perfect, având o sensibilitate și specificitate de aproximativ 90% (Harding SM, 2004). Recent a fost propusă pH-metria esofagiană fără fir, care permite monitorizarea prelungită a pH-ului esofagian (48 de ore), fără cateter intranasal, în condițiile activităților și dietei obișnuite.

Înregistrarea unui pH-esofagian normal la pacienții cu BRGE, poate fi consecința existenței unui reflux biliar, a hipersensibilizării mucoasei esofagiene, a refluxului proximal sau a scorurilor inadecvate de calcul.

### 1.3. Impedanța esofagiană intraluminală

Este o metodă complementară pH-metriei care s-a dovedit eficientă în evaluarea astmului asociat cu reflux gastroesofagian. Măsurarea conductanței materialului refluat în esofag, oferă avantajul detectării refluxului non-acid, aspect important având în vedere că la pacienții cu risc, astmul bronșic poate fi declanșat de microaspirația oricărui material refluat (acid și non-acid).

Studiul impedanței esofagiene a demonstrat că terapia antireflux cu inhibitori de pompă de protoni

diminuă refluxul acid, stimulându-l pe cel non-acid, fapt care explică ineficiența terapiei antireflux observată la anumiți pacienți astmatici (Al-Zandre A și colab, 2001).

Impedance-metria esofagiană permite evaluarea subiecților astmatici refractari la terapia antireflux, cu identificarea refluxului non-acid. Realizarea sa concomitentă cu pH-metria esofagiană creează perspective promițătoare pentru explorarea astmului bronșic asociat cu reflux gastroesofagian.

Într-un studiu relativ recent, monitorizarea simultană a impedanței și a pH-ului esofagian, realizată la 50 de copii cu episoade de reflux și cu manifestări respiratorii, a evidențiat că acestea pot fi detectate numai într-un număr mic de cazuri prin pH-metrie, spre deosebire de cele decelate prin impedance-metrie (Wenyl TG și colab, 2002).

Impedanța esofagiană constituie „*noul gold standard*” diagnostic al refluxului gastroesofagian, deoarece poate să diferențieze refluxul acid de cel non-acid, să determine amplitudinea materialului refluat și eficacitatea *clearance*-ului esofagian. Monitorizarea nivelului bilirubinei intraluminale esofagiene (testul Bilitec 2005), a demonstrat rolul potențial patogen al refluxului alcalin duodenogastic, care, deși nu determină esofagită decât în prezența acidului, participă la generarea manifestărilor clinice atipice.

#### 1.4. Endoscopia digestivă superioară cu biopsii multiple

Această metodă identifică prezența și severitatea esofagitei de reflux, precum și complicațiile sale, și oferă posibilitatea evaluării anomaliilor anatomice asociate (decelarea și măsurarea herniei hiatale). Aspectul normal al esofagului nu exclude modificările histologice proprii esofagitei de reflux al căror diagnostic presupune realizarea biopsiilor. Dimpotrivă, uneori pot fi constatate anumite anomalii macroscopice ale mucoasei esofagiene, în condițiile absenței modificărilor histologice caracteristice esofagitei de reflux.

Endoscopia digestivă superioară permite diagnosticul indirect al refluxului gastroesofagian prin evidențierea esofagitei de reflux, al cărui diagnostic histologic este susținut în principal de asocierea infiltratului inflamator intraepitelial cu modificările reactive dominante (hiperplazia regenerativă a zonei bazale și elongarea papilelor stromale). Modificările inflamatorii sunt atestate prin prezența precoce a limfocitelor intraepiteliale, asociată cu existența neutrofilelor în *lamina propria* și intraepitelial și, particular esofagitei de reflux pediatrice, evidențierea

cozinofilelor intraepiteliale, cu o densitate de 1-5/ câmpul microscopic. Intervalul cuprins între 5-20 eozinofile/câmpul microscopic sugerează o posibilă suprapunere a esofagitei de reflux cu cea eozinofilică, definită printr-o eozinofilie intraepitelială de peste 20 eozinofile/câmpul microscopic.

Studiul endoscopic al copiilor astmatici realizat de Harding SM (1992) a condus la evidențierea esofagitei de reflux într-un număr semnificativ de cazuri (60-70%) față de 42% dintre adulții astmatici studiați.

Cu toate că, în prezent, pH-metria esofagiană este considerată singura metodă de investigare capabilă să furnizeze indicii diagnostice esențiale pentru susținerea diagnosticului de reflux gastroesofagian, examenul radiologic și endoscopia rămân metode complementare relevante, îndeosebi datorită informațiilor morfologice furnizate.

#### 1.5. Scintigrafia esofagiană

Evaluează refluxul postprandial (în contrast cu pH-metria care este mai eficientă în cazul refluxului interprandial) și oferă avantajul detectării materialului refluat în căile aeriene, precum și a evacuării gastrice întârziate. Detectarea intrapulmonară matinală a izotopului radioactiv (<sup>99</sup>Tc) administrat pe cale digestivă, demonstrează aspirarea nocturnă a refluatului gastric. Scintigrafia determină nu numai frecvența și volumul ambelor tipuri de reflux (acid și non-acid) survenite în perioada inițială postprandială, dar permite și aprecierea evacuării gastrice și a motilității esofagiene. Analiza tipului de reflux la subiecții astmatici cu BRGE, a evidențiat că în 90% din cazuri, manifestările clinice sunt determinate de refluxul acid, și respectiv în 10% din cazuri de refluxul non-acid. 20% dintre pacienții cu reflux și astm bronșic prezintă microaspirația conținutului gastric, care nu a fost evidențiată la nici unul dintre subiecții de control.

Scintigrafia esofagiană este o metodă diagnostică neinvazivă, bine tolerată, cu iradiere limitată recomandată pentru explorarea pacienților cu reflux gastroesofagian și astm bronșic, cu anumite limite, determinate mai ales de condițiile nefiziologice de studiu.

#### 1.6. Manometria esofagiană

Metoda evaluează rolul fiziopatologic al unor factor importanți implicați în patogeniza refluxului gastroesofagian, precum: diminuarea tonusului sfincterului esofagian inferior, frecvența relaxărilor tranzitorii ale acestuia și deficitul peristalticii esofagiene. De asemenea, manometria esofagiană poate

demonstra volumul materialului refluat, indiferent de natura sa, permițând adaptarea terapiei antiacide la un reflux sever. În cazul pacienților cu astm asociat cu reflux și motilitate esofagiană normală, refractar la terapia antireflux, manometria esofagiană oferă posibilitatea stabilirii intervenției chirurgicale optime (Bowrey DJ și colab, 2000).

### 1.7. Ultrasonografia esofagiană postprandială în timp real

Este o metodă alterantivă de studiu neinvaziv a refluxului gastroesofagian și a evacuării gastrice, recomandată copiilor cu manifestări respiratorii (Di Ciaula A și colab, 2005). Aceasta permite vizualizarea directă a joncțiunii gastroesofagiene cu determinarea frecvenței, volumului și a duratei episoadelor de reflux postprandial, precum și identificarea herniei hiatale prin alunecare.

Pacienții cu reflux gastroesofagian asociat cu manifestări atipice respiratorii recurente (tuse cronică, *wheezing*) prezintă un număr crescut de episoade de reflux postprandial, demonstrând rolul incompetenței sfincterului esofagian inferior în generarea tulburărilor respiratorii.

### 1.8. Indexul lipidic al macrofagelor din lavajul bronhoalveolar sau sputa indusă

Este un marker biologic propus relativ recent pentru evaluarea nivelului aspirației conținutului gastric în căile aeriene.

Refluantul gastric conține material lipidic derivat din grăsimile animale sau vegetale, care după aspirare este fagocitat de macrofagele alveolare (Sacco O și colab, 2000). Prezența macrofagelor încărcate cu lipide sugerează aspirarea conținutului gastric, valoarea sa diagnostică pentru pneumonia de aspirație fiind remarcată încă din anul 1928. Cu toate acestea, indexul lipidic al macrofagelor nu este specific aspirației, fiind crescut și în variate boli inflamatorii pulmonare cronice, în absența refluxului gastroesofagian. Pe de altă parte, numai aspirarea majoră a conținutului gastric până la nivel pulmonar determină acumularea lipidelor în macrofagele alveolare, deoarece microaspirațiile care implică numai segmentul bronșic sau bronșiolele al căilor aeriene, sunt îndepărtate progresiv prin tuse și *clarance*-ul mucociliar. Din aceste motive, demonstrarea prezenței polimorfonuclearelor neutrofile în lavajul bronhoalveolar, poate avea o valoare diagnostică mai mare decât indexul lipidic al macrofagelor alveolare, deoarece indică expunerea recentă a mucoasei respiratorii la agenți nocivi, precum acidul clorhidric sau produșii alimentari.

Analiza macrofagelor alveolare încărcate lipidic este o metodă cu sensibilitate și specificitate rezonabilă (85% și respectiv 80%) care permite evaluarea aspirației induse de refluxul gastroesofagian, la copiii cu simptome respiratorii „difficult to treat”. Pentru acesta a fost propus un scor semnificativ, de măsurare a nivelului intracelular de lipide al macrofagelor, care, totuși nu este un parametru specific al aspirației silențioase intrapulmonare (Knauer-Fischer S, 1999).

Într-un studiu recent, Sacco și colab (2000) au evaluat indexul lipidic al macrofagelor alveolare și proporția neutrofilelor din lavajul bronhoalveolar, împreună cu pH-metria esofagiană, la 20 de copii cu simptome respiratorii recurente, refractare la terapia standard și istoric clinic evocator pentru reflux gastroesofagian. Copiii cu pH-metrie pozitivă prezentau un index lipidic crescut al macrofagelor alveolare și un procent crescut al neutrofilelor în lavajul bronhoalveolar comparativ cu pacienții cu pH-metrie negativă. Fibroendoscopia bronșică cu lavaj bronhoalveolar și pH-metria esofagiană reprezintă două metode diagnostice complementare utile pentru evaluarea pacienților cu manifestări respiratorii, ca o dovadă a relației dintre inflamația căilor aeriene și aspirația conținutului gastric. Cu toate acestea, intensitatea refluxului gastroesofagian furnizată de pH-metrie, nu corespunde cu rezultatele studiului lavajului bronhoalveolar (Sacco O, 2000).

### 1.9. Oxidul nitric (NO) în aerul expirat și determinarea numărului de eozinofile din sputa indusă

Aceștia sunt alți markeri biologici utili pentru diagnosticul refluxului gastroesofagian la pacienții cu astm bronșic și tuse persistentă, comparativ cu subiecții sănătoși.

Determinarea numărului de eozinofile și a proteinei cationice eozinofilice (ECP) în sputa indusă a pacienților cu astm bronșic și RGE, susține relația strânsă dintre severitatea manifestărilor respiratorii și *pattern*-ul inflamator al căilor aeriene, cu istoricul îndelungat și severitatea refluxului gastroesofagian (Pomari C și colab, 2001).

Investigarea rolului inflamației eozinofilice în producerea astmului asociat cu refluxul gastroesofagian, susține rolul precoce al acestei componente inflamatorii, a cărei importanță depinde de severitatea manifestărilor respiratorii. Această observație este interesantă, atâta timp cât astmul asociat RGE este, în mod tipic, slab responsiv la corticoterapia sistemică sau inhalatoare.

Unele studii au demonstrat o relație strictă între severitatea semnelor respiratorii, numărul eozinofilelor și proteina cationică eozinofilică din sputa

indusă a subiecților cu tuse persistentă sau cu astm bronșic, comparativ cu subiecții sănătoși (Micheletto C și colab, 1997). Aceste date au fost confirmate recent la pacienții astmatici cu reflux gastroesofagian cu severitate variabilă (Pomari C și colab, 2001).

### 1.10. Testul Bernstein

Constă în acidifierea esofagului distal prin instilarea unei soluții de acid clorhidric 0,1 N, alternativ cu o soluție salină și înregistrarea simptomelor. Acest test prezintă o specificitate înaltă în reproducerea durerii toracice (90%), dar este mai puțin sensibil decât monitorizarea prelungită a pH-ului esofagian.

Testul Bernstein poate fi utilizat pentru diagnosticul tulburărilor respiratorii induse de reflux, dar folosirea sa este limitată la studiile experimentale datorită caracterului invaziv și a costului crescut. Cu toate acestea, eficiența sa în stabilirea relației cauză-efect dintre manifestările respiratorii și refluxul gastroesofagian a fost analizată de câteva studii clinice care au demonstrat creșterea cu 10% a rezistenței respiratorii după acidifierea esofagului la subiecții astmatici.

Analiza critică a 18 studii din rețeaua Medline (publicate în intervalul 1966-1997) privind efectele acidifierii esofagului asupra funcției pulmonare convenționale relevă că acestea sunt minime, iar refluxul asimptomatic nu contribuie la alterarea funcțională pulmonară (Field SK, 1999).

Introducerea pH-metriei esofagiene a schimbat dramatic concepția privind relația astmului cu RGE, în primul rând prin demonstrarea vulnerabilității ipotezei asupra percepției de către pacienți a discomfortului declanșat de producerea RGE și evidențierea refluxului silențios, asimptomatic.

Mai mult, monitorizarea simultană a pH-ului esofagian și a celui traheal a relevat diminuarea semnificativă a PEF, în condițiile acidifierii traheale, în raport cu acidifierea izolată a esofagului (Jack CIA și colab, 1995). Studiul efectului perfuziei acide esofagiene asupra reactivității bronșice a condus la creșterea răspunsului față de încărcarea cu metacolină la pacienții astmatici cu reflux gastroesofagian (Herve și colab, 1986).

### 1.11. Testele funcționale pulmonare

Acestea nu sunt suficient de specifice și sensibile pentru caracterizarea tulburărilor respiratorii asociate refluxului gastroesofagian, îndeosebi pentru predicția pacienților cu astm indus sau exacerbă de refluxul gastroesofagian (Sontag SJ, 2000). Cu toate acestea, Susan Hardin (1993) a demonstrat

că 62% dintre pacienții astmatici tratați cu omeprazol, prezentau ameliorare simptomatică paralelă cu creșterea PEF. Un studiu recent publicat de Sontag SJ (2003) relevă că monitorizarea funcțională pulmonară sistematică, realizată timp de 2 ani pe parcursul unui tratament antireflux prelungit (medical și chirurgical), nu a evidențiat diferențe semnificative statistice ale funcției pulmonare.

Refluxul gastroesofagian sever demonstrat pH-metric se asociază cu scăderea capacității de difuzie gazoasă, indusă de microaspirația acidă în arborele traheobronșic asociată cu inflamație și alterarea raportului ventilație/perfuzie secundar disfuncției membranei alveolocapilare. Aspirația lichidului gastric în căile aeriene și potențial în parenchimul pulmonar determină inflamație cronică, care poate evolua către fibroză cu obstrucția aerului și afectarea difuziei gazoase, precum și hiperreactivitate bronșică. Refluxul gastroesofagian sever se asociază cu modificarea schimburilor gazoase, demonstrată prin diminuarea capacității de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon, în condițiile absenței altor modificări funcționale pulmonare semnificative (Schachter LM și colab, 2003). Afectare difuziei gazoase la subiecții cu reflux gastroesofagian sever, în absența anomaliilor spirometrice semnificative, confirmă rolul precoce al acestei disfuncții în evoluția fibrozei pulmonare progresive.

Alți parametri mai specifici propuși pentru investigarea relației cauzale dintre astm și refluxul gastroesofagian generează noi tendințe de cercetare, printre aceștia situându-se și studiul *receptorilor esofagiени*. Diminuarea tusei induse de acid prin inhibarea refluxului bronșic colinergic, susține ipoteza rolului patogen al astmului indus reflex de refluxul gastroesofagian. Instilarea esofagiană de lidocaină acționează la nivelul căilor aferente ale arcului reflex esofagobronșic, confirmând importanța acestor receptori.

Monitorizarea simultană a *pH-metriei esofagiene* și a *rezistenței respiratorii* a demonstrat corelarea semnificativă a acestora cu durata fiecărui episod de reflux, fapt care pledează pentru rolul cauzal al refluxului (Cutitta G și colab, 2000).

Alt marker respirator studiat la pacienții cu astm non-atopic și RGE este reprezentat de hiperventilația îndelungată după provocarea bronșică hipoosmolară, care s-a dovedit o metodă înalt specifică și repetabilă în cazul subiecților asimptomatici.

Toate aceste studii contribuie la înțelegerea rolului crucial al refluxului acid în modularea hiperactivității bronșice, declanșată reflex (prin receptorii de „iritație“ și fibrele C).

Stimularea acidă a receptorilor esofagieni la subiecții astmatici cu BRGE, realizată prin administrarea unei băuturi acide standardizate (pH = 2,5-3,5), este capabilă să amplifice hiperreactivitatea bronșică preexistentă, prin activarea refluxului esofagobronșic. De altfel, numai subiecții care prezintă atât activitate bazală la metacolină cât și secundară stimulării acide, se caracterizează prin ambele *pattern*-uri: hiperventilator și hipoxic, definiții pentru răspunsul astmatic față de inhalarea soluțiilor hiposmalare. Sensibilitatea metodei de amplificarea reactivității bronșice față de metacolină, indusă de acid este 68,8%, cu o specificitate de 91,7% (Dal Negro RW și colab, 2002).

Aceste date susțin rolul crucial al receptorilor esofagieni sensibili la acid, în determinarea hiperractivității bronșice induse reflex, chiar în absența unei obstrucții bronșice reale (susținută de prăbușirea FEV1, PEF și a fluxului expirator maxim) secundară perfuziei acide esofagiene (Field SK, 2000).

*Principalul factor de legătură dintre astmul bronșic și refluxul gastroesofagian constă în extensia expunerii acide, respectiv numărul de episoade de reflux acid din 24 de ore.* Această ipoteză este susținută și de creșterea semnificativă a hiperventilației isocapnice după instilarea esofagiană de acid. Răspunsul hiperventilator față de stimulii nespecifici ar putea reprezenta un marker eficient și specific pentru identificarea RGE la pacienții cu simptome respiratorii. Extensia activării receptorilor colinergici constituie factorul *trigger* fundamental al acestui sistem (Dal Negro, 2003).

## 2. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN ASOCIAT CU ASTM BRONȘIC

Cu toate că relația cauzală dintre astmul bronșic și refluxul gastroesofagian este controversată și insuficient elucidată, majoritatea studiilor clinice publicate sunt de acord că tratamentul medical sau chirurgical al refluxului gastroesofagian demonstrat ameliorează evoluția ambelor afecțiuni și statusul clinic global al pacienților (Sontag SG, 2003). În practica curentă, abordarea diagnostică a pacienților cu ambele afecțiuni este încă deficitară, constituind o adevărată „piatră de încercare” pentru *management*-ul eficient al acestor pacienți. Experiența clinică a demonstrat că atât diagnosticul, cât și tratamentul precoce al refluxului gastroesofagian, conduc frecvent la îmbunătățirea controlului terapeutic al astmului și la diminuarea utilizării medicației antiastmatice. Aceasta presupune detectarea atentă prealabilă a semnelor clinice predictive ale astmului asociat cu reflux gastroesofagian și abordarea diagnostică corespunzătoare.

O analiză critică a studiilor disponibile din literatura de specialitate, dedicate relației dintre refluxul gastroesofagian și astmul bronșic, realizată de Mathew și colab (2004), demonstrează că majoritatea acestora prezintă una sau mai multe deficiențe, care generează anumite *capcane* în interpretarea datelor curente. Autorii subliniază necesitatea ameliorării calității studiilor clinice dedicate relației dintre cele două afecțiuni, prin utilizarea unor ghiduri pentru timinuirea contradicțiilor existente în studiile actuale (tabelul 1).

În final, Mathew JL (2004) subliniază concluziile obținute din analiza critică a studiilor clinice existente, dedicate asocierii refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic:

- prevalența refluxului gastroesofagian la astmatici este mai mare decât în populația generală;
- la majoritatea pacienților, tratamentul refluxului gastroesofagian ameliorează simptomele de reflux și unele simptome respiratorii, dar nu determină ameliorarea obiectivă a astmului sau diminuarea medicației antiastmatice;
- există o categorie de bolnavi astmatici, probabil cei cu formă mai severă de boală sau cu reflux mai sever, care beneficiază de terapia antireflux, dar acest grup nu a fost identificat cu certitudine;
- relația „cauză-efect” dintre astmul bronșic și refluxul gastroesofagian, nu a fost demonstrată cu certitudine până în momentul actual.

**Tabelul 1**

*Recomandări pentru ameliorarea calității studiilor privind refluxul gastroesofagian și astmul bronșic (adaptat după Mathew JL și colab, 2004)*

- 1. Definierea precisă a astmului bronșic**
  - Demonstrarea reactivității bronșice
  - Demonstrarea reversibilității bronhoconstricției
  - Monitorizarea pulmonară funcțională obiectivă
- 2. Definierea precisă a refluxului gastroesofagian**
  - pH-metria esofagiană/24 ore (simplă sau duală)
  - Evaluarea obiectivă a severității refluxului (calcularea indicelui de reflux/alți parametri)
- 3. Metodologie de studiu adecvată**
  - Dimensiunea corespunzătoare a lotului
  - Studii clinice randomizate controlate față de placebo
  - Încorporarea preferabilă a studiilor încrucșate
- 4. Monitorizarea precisă a evoluției**
  - Utilizarea parametrilor obiectivi de evaluare a modificărilor survenite în status-ul astmului și al refluxului gastroesofagian
  - Utilizarea mai multor parametri de studiu a modificărilor survenite în status-ul astmului (scor simptomatic, funcția pulmonară, modificări terapeutice)

**5. Supraveghere îndelungată**

- Monitorizare periodică a parametrilor astmului și refluxului, inclusiv în condițiile întreruperii tratamentului antireflux

Boala de reflux gastroesofagian este o afecțiune cronică și severă, care necesită tratament îndelungat, costisitor. Paradoxal, terapia antireflux administrată pacienților cu BRGE și astm asociat, cu toate că ameliorează simptomele astmului și reduce consumul de medicamente antiastmatice, nu îmbunătățește, în mod semnificativ, funcția pulmonară (Field SK, 1998; Sheich S și colab, 1999).

Abordarea inițială a pacienților cu astm și reflux gastroesofagian presupune stabilirea factorilor predictivi necesari pentru identificarea pacienților care necesită o terapie antireflux eficientă:

- istoric personal de manifestări tipice de BRGE
- prezența altor manifestări respiratorii sau din sfera ORL
- astm non-atopic
- „difficult-to-control“ asthma
- astmul nocturn
- astmul agravat de supinație, efort sau postprandial
- astmul agravat de medicația bronhodilatatoare
- absența istoricului familial de astm și de fumat.

Tratamentul refluxului gastroesofagian asociat cu astm bronșic presupune un tratament conservator, alcătuit din măsuri de optimizare a stilului de viață asociate cu măsuri farmacologice și un tratament chirurgical.

**2.1. Tratamentul conservator****2.2.1. Modificarea stilului de viață**

Educarea pacienților pentru instituirea unui stil de viață corespunzător, oferă beneficii nete contro-

lului terapeutic al ambelor afecțiuni și permite îmbunătățirea calității vieții.

Ghidurile terapeutice „clasice“ ale refluxului gastroesofagian oferă numeroase date privind modificarea stilului de viață, dintre care menționăm: combaterea obezității, încetarea fumatului, evitarea meselor neregulate, abundente și a celor administrate înainte de culcare, evitarea alimentelor și băuturilor care diminuează tonusul SEI (grăsimi, condimente, cofeină, ciocolată, mentă, sucuri sau fructe acide, alcool, ș.a.), terapie pozițională, îngroșarea alimentelor.

În măsura posibilităților se recomandă evitarea medicației care diminuează presiunea SEI (teofilina, agenții  $\beta_2$ -adrenergici, dopamina, atropina, anticolinergicele, antidepressivele, antagoniștii calciului, anestezicele generale...), sau a celei care afectează contractilitatea esofagiană și medicamentele care lezează direct mucoasa esofagiană (tabelul 2).

**2.1.2. Tratamentul farmacologic**

Independent de tratamentul antiastmatic convențional, abordarea farmacologică a refluxului gastroesofagian asociat cu astm, trebuie să îndeplinească două obiective:

- controlul motilității esofagiene, și
- diminuarea acidității conținutului gastric.

Ambele obiective pot fi îndeplinite prin utilizarea terapiei gastroenterologice precum: *prokineticele*, *antagoniștii receptorilor- $H_2$*  și *inhibitorii pompei de protoni* (Dal Negro RW și Aubier M, 2003). Activitatea acestor agenți farmacologici este orientată către ameliorarea *clearance*-ului esofagian (*prokinetice*) sau limitarea acidității conținutului gastric refluat (agenți anti- $H_2$  și inhibitorii pompei de protoni), cu scopul prevenirii declanșării mecanismelor

**Tabelul 2**

Medicamente active asupra musculaturii și a mucoasei esofagiene (adaptat după Dal Negro RW și Aubier M, 2003)

Musculatura esofagiană		Mucoasa esofagiană
Acțiune inhibitorie	Acțiune excitatorie	Acțiune nocivă directă
Anticolinergice Antidepressive triciclice Teofilina Antagoniștii Ca Alcool	Antagoniști colinergici (inhibitori de colinesterază, carbachol, metacolină) Prokinetice • cisaprid • domperidon • metoclopramid	Antibiotice • doxiciclină, tetracilină • cilindamicină, eritromicină Antiinflamatoare nesteroidiene • ibuprofen • indometacin • acid salicilic Săruri de Fe Prednison Săruri de potasiu Teofilina Quinidina Acid ascorbic



patogenice responsabile de hiperreactivitatea bronșică și simptomele astmatice.

Șansele succesului terapeutic în cazul refluxului asociat cu astm sunt direct proporționale cu gradul eliminării expunerii acide esofagiene. Rezultatele controversate comunicate în diferite studii privind capacitatea terapiei antisecretoare de a controla ambele afecțiuni, pot fi determinate de controlul inadecvat al refluxului gastroesofagian la anumiți pacienți (durată și doze prea mici, neajustarea terapiei la valorile pH-metrice, existența refluxului non-acid, etc...).

Tendința actuală este de a utiliza drept terapie antisecretoare *inhibitorii pompei de protoni*, care reduce expunerea acidă esofagiană în proporție de 95%, față de antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>, care exercită aceeași acțiune într-o măsură mai mică de pînă la 80%. Răspunsul favorabil la tratamentul cu omeprazol a fost definit prin reducerea cu peste 20% a scorului simptomatic astmatic, ameliorarea PEF cu peste 20% sau reducerea utilizării bronhodilatatoarelor cu peste 20%. Global, tratamentul cu omeprazol determină ameliorarea simptomatică în aproximativ 70% dintre cazuri, îmbunătățirea funcțională pulmonară în 20% din cazuri și a utilizării medicației în 17% din cazuri (Harding SM, 1999). Din aceste motive, tendința actuală în tratamentul pacienților cu reflux gastroesofagian și astm este de a înlocui tratamentul antisecretor cu antagoniști ai receptorilor-H<sub>2</sub>, cu inhibitorii pompei de protoni.

Ideal, terapia antisecretoare trebuie adaptată fiecărui pacient, prin monitorizarea duală a pH-ului gastric și esofagian și ajustarea („titrarea“) consecutivă a dozelor administrate pe parcursul tratamentului.

Resursele financiare limitate pot motive *terapia empirică antisecretoare*, cu un inhibitor de pompă de protoni, administrat bicotidian (înaintea micului dejun și a cinei), timp de minimum 3 luni, preferabil pînă la 6 luni.

Tratamentul empiric al refluxului poate fi administrat și la copiii cu simptome coexistente de astm și BRGE (pirozis, regurgitații). În cazul copiilor fără simptome sugestive de BRGE, se recomandă realizarea pH-metriei esofagiene prealabile, urmată de tratament numai în condițiile în care aceasta este pozitivă (fig. 1). Terapia empirică antireflux cu inhibitori de pompă de protoni presupune monitorizarea simptomelor respiratorii și a funcției pulmonare (PEF). Cu toate că durata obișnuită recomandată, de 3 luni, poate fi suficientă pentru ameliorarea simptomatică, aceasta este insuficientă pentru recuperarea funcției pulmonare, care poate necesita 6 luni, pînă la 1 an (Richter JE, 2003; Khoshoo V și colab, 2003).

Dacă simptomele respiratorii nu sunt influențate de terapia empirică administrată corect, timp de minimum 3 luni, se recomandă verificarea pH-metrică a supresiei acide. Valorile normale ale duratei de contact dintre acid și mucoasa esofagiană infirmă rolul de *trigger* al refluxului gastroesofagian la pacienții astmatici, cu toate că nu exclud refluxul non-acid (10%).

Dacă simptomele respiratorii ale pacienților se ameliorează după 3 luni de tratament empiric, atunci se recomandă menținerea îndelungată a tratamentului (minimum 1-2 ani).

Conform unui studiu recent realizat de Khosohoo și colab (2003) factorul predictiv al răspunsului terapeutic favorabil la medicația antireflux administrată copiilor cu astm persistent sau moderat, este reprezentat de pH-ul esofagian anormal. În plus, copiii cu astm persistent sau moderat și reflux gastroesofagian necesită un tratament antireflux de cel puțin 6 luni pentru a se putea aprecia răspunsul terapeutic prin evoluția astmului.

Principalele cauze ale eșecului tratamentului medical al refluxului gastroesofagian sunt reprezentate de:

- durata insuficientă;
- supresia acidă inadecvată;
- refluxul nonacid;
- diagnosticul incorect;
- evacuarea gastrică întârziată;
- anomaliile anatomice asociate;
- sindromul Zollinger-Ellison;
- medicația bronhodilatatoare (metilxantinele, β<sub>2</sub>-adrenergicele, anticolinergicele);
- complianța redusă, etc.

## 2.2. Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical trebuie avut în vedere în cazuri selectate, în special în cele cu motilitate esofagiană normală și ameliorare simptomatică respiratorie sub tratament medical antireflux.

În principiu, tratamentul chirurgical poate reprezenta opțiunea terapeutică recomandată tuturor pacienților cu BRGE și astm care necesită menținerea prelungită a terapiei antisecretoare.

Literatura de specialitate relevă că tratamentul chirurgical antireflux ameliorează simptomele la aproximativ 90% dintre copiii, și respectiv 70% dintre adulții cu astm și BRGE, ameliorarea funcțională pulmonară fiind notată în aproximativ o treime din cazuri (Bowrez DJ și colab, 2000).

Tratamentul chirurgical antireflux necesită un bilanț clinico-paraclinic prealabil, fiind recomandat selectiv pacienților astmatici:

- cu boală de reflux gastroesofagian confirmată (pH-metrie și endoscopie pozitive);
- fără stricturi semnificative (examen radiologic, endoscopie);
- cu hipotonia sfincterului esofagian inferior (manometrie);
- cu motilitate esofagiană normală (manometrie, tranzit baritat);
- cu pneumonii recurente;
- cu istoric clar de simptome de reflux preexistent simptomelor astmatice;
- cu complicații extrarespiratorii semnificative (vărsături persistente cu sau fără retardul creșterii, esofagită severă, etc.);
- dependenți de un *management* medical agresiv;
- episoade nocturne de astm;
- răspuns favorabil la terapia medicală antireflux instituită anterior intervenției.

Absența răspunsului favorabil la terapia farmacologică prealabilă nu exclude evoluția favorabilă după realizarea tratamentului chirurgical antireflux. Fundoplicatura poate fi practică endoscopic, laparoscopic sau prin intervenție deschisă.

Rezultatele pozitive ale tratamentului antireflux la pacienții astmatici conduc la:

- reducerea frecvenței internărilor;
- scăderea morbidității și mortalității prin afecțiuni pulmonare;
- diminuarea necesarului terapeutic pulmonar;
- scăderea absenteismului școlar;
- reducerea frecvenței vizitelor la medic;
- diminuarea incidenței complicațiilor asociate corticoterapiei.

### 2.3. Opțiuni terapeutice în tratamentul refluxului gastroesofagian nocturn asociat cu manifestări respiratorii

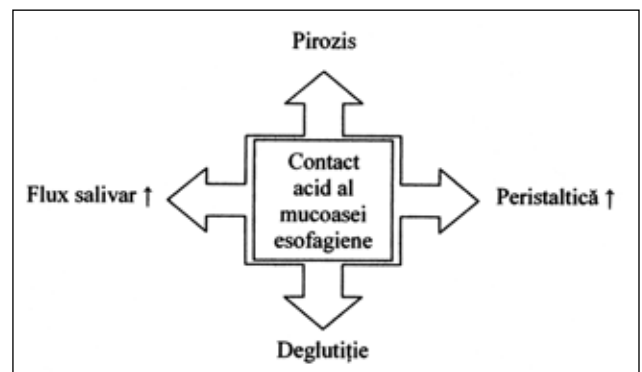
Refluxul gastroesofagian nocturn este frecvent întâlnit la subiecții cu tulburări respiratorii nocturne, precum astmul, tusea cronică, laringita de reflux, etc. (Morice AH, 2004).

Sontag și colab (2004) relevă că pacienții cu astm și reflux coexistent raportează o frecvență de trei ori mai mare a trezirilor nocturne (datorită simptomelor respiratorii sau de reflux), în comparație cu bolnavii astmatici fără RGE. Refluxul nocturn afectează calitatea vieții pacienților, datorită trezirilor frecvente care perturbă capacitatea funcțională din ziua următoare, și, pe de altă parte, determină consecințe medicale precum esofagita și exacerbară semnelor respiratorii.

*Pattern*-ul refluxului nocturn este diferit de cel al refluxului diurn, care este predominant post-

prandial și constă în multiple episoade scurte de reflux. În timpul somnului, episoadele de reflux sunt în general mai rare, dar *clearance*-ul acid mai prelungit, fapt care modifică și răspunsul mucoasei esofagiene față de acid. Astfel, în timpul zilei, acidifierea esofagiană declanșează o serie de modificări care au drept scop limitarea efectului nociv al refluxului, precum:

- creșterea volumului secreției salivare
- concentrația crescută de bicarbonat în salivă
- o rată crescută a deglutiției (care amplifică eliberarea salivei în aria afectată)
- răspuns peristaltic și
- posibilitatea percepției pirozisului (fig. 2).

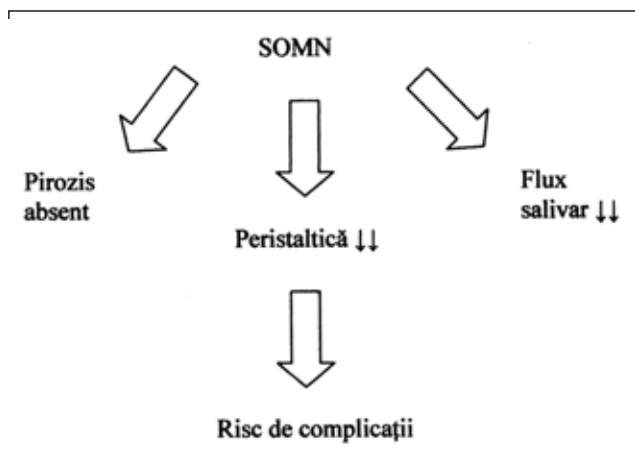


**Figura 2**  
Răspunsul normal al mucoasei esofagiene la acidifierea diurnă (după Orr WC, 2005)

În cazul refluxului nocturn, *pattern*-ul distinct al răspunsului mucoasei esofagiene față de acid determină prelungirea marcată a *clearance*-ului esofagian. Astfel, în timpul nopții, refluxul acid nu determină creșterea frecvenței deglutițiilor și nici stimularea producției de salivă, iar peristaltica este diminuată, motiv pentru care *somnul poate crește riscul unui contact prelungit al mucoasei cu acidul refluxat*, care favorizează retrodifuzia ionilor de hidrogen la nivelul mucoasei esofagiene (fig. 3). Pentru diminuarea riscului de expunere prelungită la acid și stimularea *clearance*-ului esofagian se recomandă trezirea și ridicarea pacienților (Orr CW, 2005).

Măsurile terapeutice adresate refluxului nocturn asociat cu astm vizează corectarea anomaliilor de motilitate și a defectelor mecanice ale cardiei asociate herniei hiatale, care participă la expunerea acidă esofagiană prelungită. Similar refluxului diurn, se recomandă măsuri care vizează schimbarea stilului de viață, dintre care cele adresate în particular refluxului nocturn sunt: *evitarea decubitusului lateral drept, ridicarea patului și, cu efecte controversate, evitarea meselor înainte de culcare.*

Principalele obiective ale tratamentului refluxului nocturn asociat cu manifestări respiratorii con-



**Figura 3**

Răspunsul mucoasei esofagiene la acidifierea produsă în timpul somnului nocturn (adaptat după Orr WC, 2005)

stau în ameliorarea calității vieții și scăderea riscului de complicații determinate de contactul prelungit al acidului cu mucoasa esofagiană.

Analiza critică a studiilor publicate relevă că tratamentul de elecție al refluxului nocturn este reprezentat de *inhibitorii pompei de protoni*, datorită capacității lor de a suprima în mod eficient secreția acidă gastrică și, adițional, de a diminua în tratamentul refluxului nocturn este bine documentată de numeroase studii clinice, care sunt de acord asupra *fracționării dozei zilnice în două prize, administrate cu 30 de minute înaintea micului dejun și a cinei*. Datele disponibile contraindică administrarea într-o priză unică, matinală, precum și varianta asocierii cu priză de antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>, administrată seara la culcare.

Toți inhibitorii pompei de protoni cresc semnificativ pH-ul gastric peste 4, în timpul zilei, dar efectul nocturn se menține numai pentru rabeprazol, lansoprazol și pantoprazol, fiind în mod semnificativ mai mare pentru rabeprazol (care s-a dovedit mai eficient și decât esomeprazolul).

#### BIBLIOGRAFIE (continuare din partea I – RRP nr.1/2007, p. 48-57)

57. Al-Zandre, A, Chandra V, Steube T – Detection of gastrointestinal tract events from intraluminal impedance measurement. *Biomedic Sci Instr*, 2001, 37, 55-61.
58. Astarital C, Garganol I, Cutajav M et al – Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. *Allergy*, 2000, 55, suppl61, 52-60.
59. Bonnans C, Fukunaga K, Levy MA et al – Lipoxin A<sub>4</sub> regulates bronchial epithelial cell response to acid injury. *Am J Pathol*, 2006, 168: 1064-1072.
60. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR – Gastroesophageal reflux diseases in asthma. Effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg*, 2000, 231, 2, 161-172.
61. Cuttitta G, Cibella F, Visconti F et al – Spontaneous gastroesophageal reflux and airway patency during the night in adult asthmatic. *Am J Respir Crit Med*, 2000, 161, 177-181.
62. Di Ciaula A, Portincasa P, Di Terlizzi L et al – Ultrasonographic study of postcibal gastroesophageal reflux and gastric emptying in infants with recurrent respiratory disease. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(46): 7296-7301.
63. Dal Negro RW, Aubier M – Bronchial asthma and gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir Mon*, 2003, 23, 260-277.
64. 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.
65. El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M – Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterol*, 2001, 121, 1294-1299.
66. 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.
67. Field SK – Gastroesophageal reflux and asthma: can the paradox be explained? *Can Respir J*, 2000: 7, 167-176.
68. 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.
69. 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.
70. Harding SM – Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104, 251-259.
71. Harding SM – Gastroesophageal reflux as an asthma trigger: acid stress. *Chest*, 2004; 126:1398-1399.
72. Harding SM, Richter JE – Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Semin Gastrointest Dis*, 1992, 3, 139-150.
73. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR et al – Asthma and GERD: acid suppression with omeprazole improves asthma in selected patients. *Gastroenterol*, 1993, 104a-95.
74. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR et al – Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. *Chest*, 1995, 108, 1220-1227.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Herve P, Denjean A, Jian R et al – Intraesophageal perfusion of acid increase the bronchomotor response to methacolinic and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 134, 986-989.
79. Jack CIA, Calveriz PNA, Donnelly RJ et al – Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurement in asthmatic patients with gastroesophageal reflux. *Thorax*, 1995, 50, 201-204.
80. 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.
81. Khoshoo V, Le T, Haydel RM – Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest*, 2003, 123, 1008-1013.
82. 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.
83. Levy BD, Bonnans C, Silverman S et al – Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Resp Crit Care Med*, 2005, 172, 824-830.
84. 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.
85. **Mathew JL, Singh M, Mittal SK** – Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma: current status and future directions. *Postgraduate Med Journal*, 2004, 80, 701-705.
  86. **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.
  87. **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.
  88. **Morice AH** – The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*, 2004, 24, 481-492.
  89. **Orr CW** – Therapeutic options in the treatment of nighttime gastroesophageal reflux. *Digestion*, 2005, 72, 229-238.
  90. **Peters FTM, Kleibeuker JH, Postma DS** – Gastric asthma: a pathophysiological entity? *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33 suppl 225:19-23.
  91. **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.
  92. **Richter JE** – Gastroesophageal reflux disease and asthma: the two are directly related. *Am J Med*, 2000; 108 suppl 4A, 153-158.
  93. **Richter JE** – Not the perfect study, but helpful wisdom for treating asthma patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest*, 2003, 123, 973-975.
  94. **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.
  95. **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.
  96. **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.
  97. **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.
  98. **Schachter LM, Dixon J, Pierce RJ** – Severe gastroesophageal reflux is associated with reduced carbon monoxide diffusing capacity. *Chest*, 2003, 123, 1932-1938.
  99. **Schan CA, Harding SM, Haile JM et al** – Gastroesophageal reflux in infants with bronchoconstriction. *Chest*, 1994, 106:731-737.
  100. **Sheikh S, Stephen T, Howell et al** – Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol*, 1999, 28, 181-186.
  101. **Sontag SJ** – Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med*, 2000; 108: suppl4, 159.
  102. **Sontag SJ** – Gastroenterol reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol*, 2000;30, suppl 3, 9-30.
  103. **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.
  104. **Sontag SJ, O'Connells, 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.
  105. **Stordal K, Johannesdottir GB, Bensten BS et al** – Gastroesophageal reflux disease in children: Association between symptoms and pH monitoring. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40, 636-640.
  106. **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
  107. **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.
  108. **Waswska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A** – Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit*, 2002, 8(3), RA 64-71.
  109. **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.
  110. **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.
  111. **Wiener GJ, Richter JE, Cooper JB et al** – The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hours esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83, 358-361.
  112. **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.