

Znaczenie pH-metrii z impedancją w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem pozaprzętkowej manifestacji choroby refluksowej przełyku

Evaluation of pH-impedance testing in diagnosis of patients with suspected extra-oesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease

Anita Gąsiorowska¹, Renata Talar-Wojnarowska¹, Magdalena Łapienis², Jacek Schmidt², Leszek Czupryniak³, Ewa Mатеcka-Panas¹

¹Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Oddział Otolaryngologiczny Szpitala MSWiA w Łodzi

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prz Gastroenterol 2012; 7 (6): 386–396
DOI: 10.5114/pg.2012.33049

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, zespół pozaprzętkowy GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease (GERD), extra-oesophageal GERD.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anita Gąsiorowska, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: +48 601 319 906, e-mail: anita@sofcom.pl

Streszczenie

Wstęp: Wielokanałowa impedancja przełykowa z pH-metrią (MII-pH) jest techniką umożliwiającą ocenę refluksu żołądkowo-przełykowego niezależnie od jego pH.

Cel: Ocena przydatności MII-pH w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem pozaprzętkowej postaci choroby refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD).

Materiał i metody: U 32 pacjentów wykonano panendoskopię i 24-godzinny MII-pH. Do grupy 1. zakwalifikowano chorych z przeważającymi objawami laryngologicznymi. U wszystkich osób z tej grupy wykonano wideolaryngoskopię. Grupa 2. obejmowała chorych zgłaszających objawy niecharakterystyczne, tj. uczucie pieczenia w jamie ustnej, ciała obcego w gardle, zachtystywanie się, cuchnący oddech, bóle w przełyku i/lub w nadbrzuszu, bolesne połykanie, nudności i uporczywe odbijania.

Wyniki: W grupie 1. GERD kwaśny rozpoznano u 32%, niekwaśny u 16%, a mieszany u 16% osób. U 11 pacjentów (58%) wykazano zmiany w badaniu laryngologicznym o typie zapalenia tylnego odcinka krtani. Zastosowanie MII-pH umożliwiło potwierdzenie związku pomiędzy objawami laryngologicznymi a epizodami refluksu dodatkowo u 1/3 badanych chorych z grupy 1. Za pomocą badania MII-pH spośród 13 pacjentów z objawami niecharakterystycznymi u 5 (38%) stwierdzono obecność patologicznego refluksu, w tym u 3 osób izolowany refluks kwaśny i u 2 – refluks niekwaśny. Nie wykazano cech refluksu patologicznego u 8 chorych z różnymi objawami (62%).

Abstract

Introduction: Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry (MII-pH) is a technique that enables monitoring of gastroesophageal reflux disease (GERD) independently of its acidity.

Aim: To investigate the utility of MII-pH testing among patients with suspected GERD with atypical symptoms.

Material and methods: Thirty-two consecutive patients underwent gastroscopy and MII-pH testing to evaluate the cause of atypical symptoms presumed due to GERD. Among them, 19 patients with unexplained chronic cough, sore throat, globus and hoarse voice were included in group 1 – laryngological symptoms. Videolaryngoscopic examination was used to document reflux-related laryngitis. Group 2 – miscellaneous symptoms – included 13 patients with nausea, chronic burning in the mouth and throat, belching, dyspnoea, wheezing and upper abdominal discomfort.

Results: In group 1, with laryngological symptoms, 32%, 16%, and 16% of patients were found to have symptoms of acid reflux, non-acid reflux or both, respectively. Eight patients (42%), who did not show any changes in videolaryngoscopy, had MII-pH documented acid reflux. Application of MII-pH allowed the relation between laryngeal symptoms and acid reflux to be confirmed in 1/3 of all examined patients. In group 2, with miscellaneous symptoms, acid reflux was found in 3 patients (23%) and non-acid GER in 2 patients (15%). The majority of patients (62%) from the group with miscellaneous symptoms did not have GER.

Wnioski: Badanie MII-pH jest metodą pozwalającą na potwierdzenie obecności GERD u pacjentów z nietypowymi objawami. Umożliwia ono także ustalenie charakteru chemicznego refluku. U większości badanych chorych objawy niecharakterystyczne, takie jak pieczenie w jamie ustnej, ból gardła, gorycz, nudności czy bóle w nadbrzuszu, nie były związane z incydentami refluku zarówno kwaśnego, jak i niekwaśnego.

Wstęp

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) należy do najczęstszych schorzeń przewodu pokarmowego. Ocenia się, że w krajach wysoko uprzemysłowionych objawy GERD występują codziennie u około 5–10% osób dorosłych, natomiast u 8–29% raz na tydzień [1, 2]. Dodatkowo szacuje się, że występowanie GERD zwiększyło się dziesięciokrotnie w latach 1970–1995. Chorobę refluksową przełyku definiuje się jako występowanie uszkodzeń błony śluzowej przełyku wywołanych powtarzającymi epizodami refluku żołądkowo-przełykowego (*gastroesophageal reflux* – GER) i/lub wywołanych nimi dolegliwości pogarszających w sposób istotny jakość życia chorego [3]. Do typowych objawów GERD należą: zgaga, puste odbijania, ból w nadbrzuszu i/lub w okolicy zamostkowej oraz zarzucanie kwaśnej treści z żołądka do przełyku [4, 5]. Chociaż zgaga i regurgitacje są klasycznymi objawami GERD, u wielu pacjentów występuje szeroki zakres objawów nietypowych, np. ze strony gardła, krtani i układu oddechowego [6–8]. Zgodnie z klasyfikacją montrealską obok zespołów przełykowych GERD wyróżnia się zespoły pozaprzyłykowe. Zalicza się do nich objawy i zespoły chorobowe o udowodnionym związku z GERD, tj.: kaszel, zapalenie krtani, astmę i ubytki zębowe oraz zespoły o związku z GERD nie do końca udowodnionym, takie jak zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych, idiopatyczne zwłóknienie płuc i zapalenie ucha środkowego [8]. W opublikowanym ostatnio prospektywnym badaniu ProGERD oceniano częstość występowania objawów nietypowych u ponad 6 tysięcy pacjentów z objawami zgagi w populacji europejskiej. W badanej grupie osób z GERD obecność objawów pozaprzyłykowych stwierdzono u 32,8% pacjentów. Objawy nietypowe zanotowano częściej u chorych z zapaleniem nadżerkowym przełyku (34,9%) w porównaniu z osobami z zapaleniem nienadżerkowym (30,5%) [9]. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano natomiast, że 80% chorych z objawami zgagi występującymi raz w tygodniu zgłasza przynajmniej jeden objaw pozaprzyłykowy [10]. W kolejnym badaniu Locke i wsp. wykazali, że do najczęstszych objawów pozaprzyłykowych należą zapalenie płuc i ból w klatce piersio-

Conclusions: MII-pH testing is useful in determining whether gastroesophageal reflux occurs in patients with atypical symptoms. MII-pH testing was useful in redirecting the management of patients who did not have reflux as the cause of their symptoms.

wej pochodzenia pozasercowego (odpowiednio 23,6% i 23,1%) [11].

Pomocnym narzędziem diagnostycznym u chorych z podejrzeniem pozaprzyłykowych objawów GERD jest empiryczne leczenie przez 3–6 miesięcy ponadstandardowymi dawkami inhibitorów pompy protonowej (IPP) [12, 13]. Takie postępowanie pomaga ustalić związek przyczynowo-skutkowy epizodów refluku z objawami pozaprzyłykowymi i jest rekomendowane w przypadku braku objawów alarmujących, takich jak dysfagia czy chudnięcie [14]. U części chorych nie stwierdza się jednak poprawy po leczeniu IPP. U takich pacjentów zwykle rzadziej występują klasyczne objawy GERD, a badanie gastroskopowe nie wykazuje zmian zapalnych o typie refluksowego zapalenia przełyku. W związku z tym powstaje pytanie, czy rzeczywiście utrzymujące się objawy w postaci kaszlu, chrypki lub pieczenia w gardle są obrazem pozaprzyłykowej GERD, czy wynikają z innej, dotychczas nierozpoznanej patologii.

Wielokanałowy pomiar impedancji (*multichannel intraluminal impedance* – MII) prowadzony łącznie z 24-godziną pH-metrią przełykową jest metodą wprowadzającą nową jakość do diagnostyki GERD. Ocena impedancji pozwala na rozpoznanie refluku i określenie jego zasięgu, natomiast pomiar pH umożliwia ustalenie, czy epizody refluksowe mają charakter kwaśny czy niekwaśny [15]. Technika ta pozwala ponadto określić kierunek ruchu bolusa oraz jego wysokość, a analiza składu fizycznego zarzucanej do przełyku treści refluksowej wyróżnia refluks płynny, gazowy i mieszany. Badanie z zastosowaniem tej metody umożliwia także powiązanie dolegliwości odczuwanych przez pacjenta z zarejestrowanymi epizodami refluku. Dodatkowo poszukuje się roli tej metody w diagnostyce pacjentów z klasycznymi objawami GERD, u których dolegliwości utrzymują się pomimo leczenia. Zerbib i wsp. przeprowadzili monitorowanie przy użyciu pH-metrii z impedancją w grupie pacjentów, u których utrzymywały się objawy GERD pomimo stosowania IPP. Autorzy wykazali pozytywny związek pomiędzy objawami a refluksem kwaśnym u 5% badanych, refluksem niekwaśnym u 16,7% chorych, a u 15% stwierdzono związek pomiędzy objawami a refluksem kwaśnym i niekwaśnym [16]. Duże zainteresowanie wzbudza także ostatnio ustalenie roli refluku

niekwaśnego jako przyczyny powstawania objawów pozaprzętkowych. Udział refluksów niekwaśnych mieści się w przedziale od 29% w badaniach Sifrima i wsp., które przeprowadzono u osób z różnorodnymi objawami nietypowymi GERD, do 40,1% w badaniu wykonanym u chorych z przewlekłym kaszlem jako głównym objawem pozaprzętkowym [17, 18].

Cel

Celem pracy była ocena przydatności badania 24-godzinnej pH-metrii z impedancją w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem pozaprzętkowej postaci GERD.

Material i metody

Do badania włączono pacjentów z przeważającymi objawami sugerującymi pozaprzętkową manifestację GERD, takimi jak: przewlekła chrypka i kaszel, chrząkanie, odkrztuszanie. Zakwalifikowano ponadto pacjentów zgłaszających uczucie ciała obcego w gardle, zachtystywanie się, cuchnący oddech, bóle w przełyku i/lub w nadbrzuszu oraz odynofagię. U żadnego z badanych nie stwierdzono objawów alarmujących, takich jak wymioty treścią fusowatą lub krwistą, niepowściągliwe wymioty, gwałtowna, niezamierzona utrata masy ciała i szybko narastające zaburzenia połykania. Żaden z pacjentów przez ostatnie 14 dni nie otrzymywał leków hamujących wydzielanie kwasu solnego. Chorzy byli kierowani przez gastroenterologów pracujących w Poradni Gastroenterologicznej i Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 w Łodzi oraz laryngologów z Oddziału Otolaryngologicznego Szpitala MSWiA w Łodzi. Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

U każdego chorego przeprowadzono wywiad dotyczący czasu trwania objawów chorobowych, rodzaju dolegliwości, a także palenia papierosów. W badaniu fizykalnym uwzględniono pomiar wzrostu i masy ciała, określając wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI).

W grupie pacjentów diagnozowanych z powodu utrzymujących się przewlekłe objawów laryngologicznych przeprowadzono przedmiotowe badanie laryngologiczne i wideolaryngoskopię.

Badanie endoskopowe przełyku, żołądka i dwunastnicy wykonywano w celu oceny nasilenia zmian zapalnych błony śluzowej przełyku, stwierdzenia obecności przepukliny rozworu przełykowego oraz oceny współistniejących zmian w żołądku i dwunastnicy. Stopień nasilenia zmian zapalnych przełyku określano według klasyfikacji Los Angeles. W każdym przypadku podczas endoskopii pobierano bioptat z okolicy przedodźwiernikowej żołądka na test ureazowy w celu wykrycia zakażenia *Helicobacter pylori*.

U wszystkich pacjentów w warunkach szpitalnych przeprowadzono 24-godzinną wielokanałową impedancję z pH-metrią z zastosowaniem rejestratora ZepHrT™ firmy Sandhill Scientific Inc. (Highlands Ranch, Colorado, USA). Do pomiaru impedancji/pH wykorzystano jednorazowe sondy ComforTEC Z/pH o średnicy 6,9 FR/2,3 mm, z zewnętrzną referencją, mające 6 kanałów impedancyjnych, czujnik pH-metryczny, a także funkcję lokalizacji dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES). Przed wprowadzeniem sondy dokonywano kalibracji w buforach o odczynie pH 7 oraz 4. Pacjenci pozostawali na czczo przez minimum 6 godzin przed wykonaniem badania. Po znieczuleniu przewodu nosowego 2-procentowym żelem lignokainowym (*lidocaini hydrochloridum*) sondę wprowadzano do żołądka na głębokość 60 cm. Następnie, stopniowo wysuwając sondę, umieszczano ją 5 cm nad proksymalnym brzegiem LES. Czynność tę przeprowadzano przy użyciu urządzenia do lokalizacji LES za pomocą powietrza (Airflow™). Sześć kanałów mierzących impedancję zlokalizowanych było w odległości 3, 5, 7, 9, 15 i 17 cm nad proksymalnym brzegiem dolnego zwieracza przełyku. Instruktaż pacjentów obejmował naukę rejestracji okresów spożywania posiłków, zmian pozycji ciała oraz każdego z zakodowanych objawów klinicznych. Po 24 godzinach monitorowania usuwano sondę i przekazywano dane z karty pamięci CompactFlash 258 MB do analizy przez program BioVIEW Analysis software (Sandhill Scientific Inc.). Następnie weryfikowano zapis manualnie.

Incydent GER rozpoznawano, gdy przynajmniej w dwóch dystalnych segmentach mierzących impedancję stwierdzano zmniejszenie impedancji o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej, a początek incydentu rejestrowano najpierw przez segment położony bardziej dystalnie, a następnie przez segment lub kolejno przez segmenty leżące powyżej. Analizowano refluksy kwaśne i niekwaśne. Jako incydent refluksu kwaśnego identyfikowano każdy refluks rozpoznany przy użyciu impedancji, któremu towarzyszyło trwające powyżej 5 s zmniejszenie wartości pH poniżej 4, natomiast jako incydent niekwaśny każdy refluks obserwowany przy użyciu impedancji, któremu nie towarzyszyło zmniejszenie wartości pH poniżej 4 [19]. Podczas analizy wyników badania za pomocą pH-impedancji stosuje się ogólnie zaakceptowane normy opracowane przez Shaya i wsp. uzyskane u 60 zdrowych dorosłych Amerykanów [20]. Według tych norm całkowita liczba incydentów refluksu w ciągu doby nie powinna przekraczać 73. Objaw kliniczny uznawano za związany z refluksem (dodatni indeks refluksowy, *symptom index* – SI), jeżeli przynajmniej w 50% przypadków czasowo wiązał się z refluksem, tj. epizod GER występował w ciągu 5 min przed wystąpieniem objawu. Reflaks żołądkowo-przeły-

kowy kwaśny rozpoznawano u pacjentów, u których całkowity odsetek czasu z GER kwaśnym przekraczał 4,2%, w pozycji leżącej – 1,2%, w pozycji pionowej – 6,3%, lub jeśli indeks objawu z incydentami kwaśnymi był dodatni. Refluks żołądkowo-przetykowy niekwaśny rozpoznawano u pacjentów, u których liczba incydentów niekwaśnych przekraczała 27 i/lub jeśli indeks objawu z incydentami niekwaśnymi był dodatni. Refluks żołądkowo-przetykowy mieszany stwierdzono u pacjentów, którzy spełniali kryteria rozpoznania obu typów GER.

Analiza statystyczna

Dane porównywano przy użyciu testu *t*-Studenta. Wyniki przeprowadzonych badań wyrażono jako średnią \pm odchylenie standardowe, wartości $p < 0,05$ uznawano za istotne statystycznie.

Wyniki

Badaniami objęto 32 pacjentów, w tym 14 mężczyzn i 18 kobiet, w wieku średnio $49,6 \pm 15,7$ roku. Wyodrębniono następujące grupy chorych (analizowane dane demograficzne zawarto w tabeli I):

- grupa 1. (objawy laryngologiczne) – pacjenci z takimi objawami, jak przewlekła chrypka, chrząkanie, odkrztuszanie, ból gardła i/lub przewlekły kaszel, które występowały przez minimum 6 miesięcy. U wszystkich chorych przeprowadzono ogólne badanie laryngologiczne, a w przypadku kaszlu pacjenci byli konsultowani w poradni pulmonologicznej. Grupa ta obejmowała 19 chorych, w tym 11 kobiet i 8 mężczyzn w wieku średnio $49,7 \pm 16,6$ roku;
- grupa 2. (objawy niecharakterystyczne) – chorzy zgłaszający uczucie pieczenia w jamie ustnej, ciała obcego w gardle, zachtystywanie się, cuchnący oddech, bóle w przełyku i/lub w nadbrzuszu, bolesne połykanie, nudności i uporczywe odbijania. Grupa ta obejmowała 13 pacjentów, w tym 7 kobiet i 6 mężczyzn w wieku średnio $49,5 \pm 15,9$ roku.

W pierwszej kolejności przeanalizowano czas trwania objawów chorobowych. U chorych zarówno z objawami laryngologicznymi, jak i objawami niecharakterystycznymi wykazano zbliżony średni czas występowania dolegliwości, który wynosił odpowiednio 5,5 i 5,1 roku. Na podstawie przeprowadzonych wywiadów ustalono, że wśród osób z GERD z objawami laryngologicznymi 6 pacjentów (32%) było aktywnymi palaczami, natomiast 1 osoba zaprzestała palenia w ostatnich 2 miesiącach. W grupie 2. jedynie 1 osoba podawała palenie tytoniu (8%). Uzyskane dane wskazują na istotnie częstsze palenie tytoniu przez pacjentów z objawami laryngologicznymi w porównaniu z chorymi z objawami niecharakterystycznymi ($p < 0,05$). Porównując dane dotyczące BMI, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic

między grupami. Wśród pacjentów z głównymi objawami laryngologicznymi prawidłową masę ciała stwierdzono u 3 chorych (16%). Analiza BMI wykazała cechy nadwagi u 10 chorych (53%), natomiast u pozostałych 6 (31%) stwierdzono otyłość, w tym u 5 pacjentów I^o, a u 1 chorego II^o. W grupie pacjentów z objawami niecharakterystycznymi u 5 (39%) stwierdzono prawidłowy BMI, natomiast u 6 (46%) – nadwagę. U 2 badanych z tej grupy uzyskano wartości BMI w zakresie 30–34,9 kg/m², co wskazuje na otyłość. Średni BMI dla grupy 1. wyniósł 27,8 kg/m², natomiast dla grupy 2. – 25,3 kg/m² ($p = 0,058$) (tab. I).

Analiza obrazu endoskopowego nie wykazała różnic statystycznych pomiędzy badanymi grupami. Stwierdzono bowiem, że obraz gastroskopii był prawidłowy u 14 pacjentów (74%) z grupy z przeważającymi objawami laryngologicznymi i u 9 chorych (69%) z objawami niecharakterystycznymi. Cechy zapalenia błony śluzowej żołądka odnotowano u 5 chorych (26%) z grupy 1. i 2 chorych (16%) z grupy 2. Wynik testu ureazowego na obecność *Helicobacter pylori* był dodatni u 4 osób (21%) w grupie 1. i u 2 (16%) w grupie 2. ($p = NS$) (tab. II). Ponadto u 2 chorych z grupy 2. wykazano cechy refluksowego zapalenia przełyku – w stopniu A u 1 pacjenta i w stopniu B u kolejnego chorego. Przepuklinę rozworu przełykowego (*hiatal hernia* – HH) stwierdzono u 7 pacjentów (37%) z grupy 1. i u 8 chorych (62%) z grupy 2. ($p = NS$). Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania HH w badanych grupach pacjentów.

W grupie 1. z przeważającymi objawami laryngologicznymi badanie pH-metrii z impedancją wykazało izolowany refluks kwaśny u 6 chorych (32%), izolowany refluks niekwaśny u 3 pacjentów (16%), a oba rodzaje refluksu u 3 chorych (16%) (tab. III). U pozostałych 7 osób (36%) nie stwierdzono obecności żadnego refluksu. Za

Tabela I. Dane demograficzne badanych grup pacjentów

Table I. Demographic data of examined groups of patients

Parametr	Objawy laryngologiczne	Objawy niecharakterystyczne
<i>n</i>	19	13
płeć (M/K)	8/11	6/7
średni wiek [lata]	49,7	49,5
zakres wieku [lata]	23–80	24–67
palenie papierosów, <i>n</i> (%)	8 (32%)	1 (8%)
średni wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m ²]	27,8	25,3
czas trwania objawów, średnia (zakres) [lata]	5,5 (2–20)	5,1 (1–15)

Tabela II. Wyniki badania panendoskopowego u chorych z objawami laryngologicznymi i objawami niecharakterystycznymi

Table II. Results of oesophagogastroduodenoscopy in patients with laryngological symptoms and miscellaneous symptoms

Parametr	Objawy laryngologiczne, n (%)	Objawy niecharakterystyczne, n (%)
obraz prawidłowy	14 (74)	9 (69%)
przepuklina rozworu przełykowego	7 (37%)	8 (62%)
refluksowe zapalenie przełyku „A”	0	1 (8%)
refluksowe zapalenie przełyku „B”	0	1 (8%)
zapalenie błony śluzowej żołądka	5 (26%)	2 (16%)
infekcja <i>Helicobacter pylori</i>	4 (21%)	2 (16%)

pomocą badania śródprzełykowej 24-godzinnej pH-metrii z impedancją spośród 13 pacjentów z objawami niecharakterystycznymi u 5 (38%) wykazano obecność patologicznego refluksu, w tym u 3 osób izolowany refluks kwaśny i u 2 refluks niekwaśny. Nie stwierdzono cech refluksu patologicznego u 8 chorych z różnymi objawami (62%).

W grupie 1. z objawami laryngologicznymi u 11 chorych (58%) w badaniu laryngologicznym wykazano zmiany zapalne tylnego odcinka krtani, gardła dolnego i nosogardła. Spośród tych chorych podczas monitorowania pH-metrii z impedancją u 7 potwierdzono obecność patologicznego refluksu, w tym u 2 osób wykazano refluks kwaśny, u 2 pacjentów niekwaśny, a u 3 chorych refluks o charakterze mieszanym. Wśród 8 pacjentów (42%), u których nie odnotowano zmian w badaniu laryngologicznym, podczas pH-metrii z impedancją u 5 osób (26%) stwierdzono cechy refluksu kwaśnego. Zastosowanie pH-metrii z impedancją umożliwiło potwier-

dzenie związku pomiędzy objawami laryngologicznymi a epizodami refluksu dodatkowo u 1/3 badanych chorych.

W tabelach IV i V przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki głównych objawów, czasu ich trwania, przeprowadzonych procedur diagnostycznych, a także wyniku monitorowania pH-metrii z impedancją.

Omówienie

Wiele badań potwierdziło rolę kwasu solnego jako składnika refluksatu w patofizjologii GERD. Liczni autorzy wykazali także, że przedłużona ekspozycja błony śluzowej przełyku na refluks treści żołądkowej o pH poniżej 4 wywołuje zarówno objawy GERD, jak i uszkodzenie błony śluzowej przełyku [21]. Udział kwasu jako przyczyny dolegliwości został także potwierdzony dzięki licznym badaniom, w których wykazano skuteczność leczenia hamującego wydzielanie kwasu zarówno w gojeniu nadżerkowych zmian zapalnych przełyku, jak i w ustępowaniu objawów choroby. Powszechnie wiadomo, że GERD może być przyczyną objawów laryngologicznych, takich jak chrypka, ból gardła, kaszel i nadmierna produkcja śluzu. Większość chorych z objawami nietypowymi nie ma jednak nasilonych objawów przełykowych, co utrudnia ustalenie rozpoznania. Kwas solny i pepsyna są najbardziej agresywnymi, ale nie jedynymi składnikami treści żołądkowej zarzucanej do przełyku [22]. Wykazano również, że refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy powoduje uszkodzenie błony śluzowej przełyku. Zarówno badania przeprowadzone u zwierząt doświadczalnych, jak i u ludzi wykazały, że składniki treści dwunastniczej, takie jak kwasy żółciowe, trypsyna i lizolecytyna, odgrywają ważną rolę w rozwoju uszkodzenia śluzówki w przebiegu nadżerkowego zapalenia przełyku i przełyku Barretta [23, 24].

Głównym celem pracy była ocena obecności epizodów refluksu i składu chemicznego refluksatu u pacjentów z podejrzeniem pozaprzełykowej postaci GERD.

Tabela III. Częstość występowania różnych typów refluksów u osób z GERD i objawami laryngologicznymi, a także z objawami niecharakterystycznymi

Table III. Frequency of occurrence of different types of reflux in patients with laryngological symptoms and miscellaneous symptoms

Typ refluksu	Objawy laryngologiczne, n (%)	Objawy niecharakterystyczne, n (%)	Wartość p
brak refluksu	7 (36)	8 (62)	NS
refluks kwaśny	6 (32)	3 (23)	NS
refluks niekwaśny	3 (16)	2 (15)	NS
refluks kwaśny i niekwaśny	3 (16)	0	NS

NS (non significant) – nieznamienne statystycznie

Tabela IV. Analiza objawów klinicznych, wykonanych procedur diagnostycznych i wyników badania pH-metrii z impedancją u osób z GERD z objawami laryngologicznymi**Table IV.** Patients with laryngological symptoms: demographics, main symptoms and their duration, initial diagnostic work-up and MII-pH results

Wiek/płeć	Główne objawy	Czas trwania [lata]	Przeprowadzone badania	Wynik pH-MII
80/K	przewlekły kaszel, zaleganie wydzieliny w gardle	15	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: norma • RTG klatki piersiowej: norma • TK zatok: norma • BL: zapalenie tylnej ściany gardła 	refluks kwaśny
27/M	zaleganie wydzieliny w gardle, przewlekła chrypka	3	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: norma • BL: obrzęk błony śluzowej gardła dolnego 	refluks kwaśny
47/M	przewlekły kaszel, zaleganie wydzieliny w gardle	2	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: zapalenie błony śluzowej żołądka (<i>H. pylori</i> +); HH • BL: zapalenie tylnego odcinka krtani 	refluks niekwaśny
77/K	przewlekłe sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, pieczenie w gardle	5	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: zapalenie błony śluzowej żołądka (<i>H. pylori</i> -) • BL: norma 	brak refluku
46/K	przewlekły kaszel, ból w przełyku	2	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: HH • BL: norma • TK zatok: zmiany przerostowo-zapalne błony śluzowej zatok szczękowych, skrzywienie przegrody nosa 	refluks kwaśny
50/K	przewlekły kaszel, chrząkanie	7	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: norma • BL: zapalenie tylnego odcinka krtani • TK zatok: zmiany przerostowo-zapalne błony śluzowej zatok szczękowych, skrzywienie przegrody nosa 	refluks kwaśny i niekwaśny
60/K	przewlekły katar, przewlekły ból gardła, uczucie przeszkody w gardle	3	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: zapalenie błony śluzowej żołądka (<i>H. pylori</i> +) • BL: norma 	brak refluku
63/M	pieczenie w gardle, suchość w gardle	4	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: HH • TK zatok: norma • BL: przewlekłe przerostowe zapalenie krtani 	brak refluku
56/M	przewlekłe bóle gardła, uczucie przeszkody w gardle	3	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: HH • BL: norma • TK zatok: zmiany zapalno-przerostowe błony śluzowej zatok szczękowych, nieznacznie skrzywiona przegroda nosowa 	refluks kwaśny
31/K	przewlekły kaszel, zaleganie wydzieliny w gardle	3	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: norma • BL: norma • TK zatok: zgrubienie błony śluzowej w zatoce klinowej prawej, zatoki nosowe bez zmian 	refluks kwaśny
25/M	przewlekła chrypka, bóle gardła, bóle w nadbrzuszu, uszkodzenie szkliwa zębów	2	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: norma • BL: zapalenie błony śluzowej nosogardła 	refluks niekwaśny
56/K	przewlekła chrypka, kaszel, zgaga, regurgitacje	20	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: norma • BL: norma • RTG klatki piersiowej: norma 	refluks kwaśny
30/M	przewlekłe bóle gardła, odbijania	2	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: norma • BL: zapalenie tylnego odcinka krtani 	refluks kwaśny i niekwaśny
23/K	bóle gardła, kaszel, zgaga, regurgitacje	5	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: podejrzenie HH • RTG GOPP: norma • BL: zapalenie tylnego odcinka krtani 	brak refluku
57/K	przewlekła chrypka, palenie w gardle, zgaga	6	<ul style="list-style-type: none"> • EGD: zapalenie błony śluzowej żołądka (<i>H. pylori</i> +) • BL: zapalenie tylnego odcinka krtani 	brak refluku

Tabela IV. cd.
Table IV. cont.

Wiek/płeć	Główne objawy	Czas trwania [lata]	Przeprowadzone badania	Wynik pH-MII
41/M	odynofagia, suchość w gardle, przewlekła chrypka	10	• EGD: HH • BL: norma	refluks niekwaśny
56/K	krztuszenie, chrypka, przewlekły kaszel	5	• EGD: norma • BL: zapalenie tylnego odcinka krtani	brak refluku
61/M	bóle gardła, przewlekła chrypka, kaszel	2	• EGD: zapalenie błony śluzowej żołądka (<i>H. pylori</i> +) • BL: norma	brak refluku
58/K	przewlekły kaszel, palenie w gardle	5	• EGD: HH • BL: zapalenie tylnego odcinka krtani • TK zatok: zgrubienia błony śluzowej obu zatok szczękowych i polipowate zatoki klinowej	refluks kwaśny i niekwaśny

EGD – panendoskopia, BL – badanie laryngologiczne, TK – tomografia komputerowa, HH – przepuklina rozworu przełykowego, GOPP – górny odcinek przewodu pokarmowego

Wykorzystano metodę wielokanałowej wewnątrzprzełykowej pH-metrii z impedancją, która pozwala na identyfikację wszystkich typów GER, niezależnie od pH reflukatu [25]. Dzięki zastosowaniu tej techniki wykazano obecność patologicznego refluku kwaśnego i/lub niekwaśnego u 80% pacjentów z przeważającymi objawami laryngologicznymi. Warto podkreślić, że w badaniu panendoskopowym u żadnego z pacjentów z tej grupy nie stwierdzono zmian o typie refluksowego zapalenia przełyku. Tym samym wykorzystanie monitorowania pH-metrii z impedancją umożliwiło ustalenie właściwego rozpoznania GERD jako przyczyny objawów laryngologicznych u znacznego odsetka badanych osób. Analizując szczegółowy charakter chemiczny refluków, u 32% chorych wykazano izolowany refluks kwaśny, u 16% izolowany refluks niekwaśny, natomiast u 16% refluks o charakterze mieszanym. Według niektórych badań stwierdzenie refluku niekwaśnego może być potencjalnym wskazaniem do rozważenia przeprowadzenia laparoskopowej fundoplikacji u chorych z objawami pozaprzętkowymi GERD [26]. Nie wszyscy autorzy potwierdzają korzyści takiego postępowania. Swoger i wsp. nie odnotowali poprawy w zakresie objawów laryngologicznych po laparoskopowej fundoplikacji u chorych, którzy nie uzyskali poprawy podczas leczenia IPP [27]. Przydatność pH-metrii z impedancją w identyfikacji refluku niekwaśnego jako źródła objawów została potwierdzona u dzieci i młodzieży z astmą oskrzelową i objawami GERD. W innym badaniu Mainie i wsp. ujawnili obecność związku pomiędzy objawami nietypowymi a refluksem niekwaśnym u 19% chorych leczonych ponadstandardową dawką IPP [28]. Objawy laryngologiczne w przebiegu GERD mogą zależeć od bezpośredniego działania uszkadzającego zarzucanej treści refluksowej, a także mogą powstawać na drodze odruchowej, w wyniku pobudzenia nerwu błędnego przez epizody GER

[29, 30]. Do najczęściej zgłaszanych objawów subiektywnych spowodowanych epizodami GER należą: uczucie suchości w gardle, pieczenia w gardle i w przełyku, obecności ciała obcego w gardle (*globus*), stałe chrząkanie, odszkuszanie, ślinienie, stridor, napadowe skurcze krtani, zachłystywanie się, konieczność stałego połykania, odbijania, cuchnący oddech, otalgia i bóle szyi [31]. Ostatnio wielu autorów zwraca uwagę na pewne problemy związane z interpretacją związku pomiędzy epizodami GER a pozaprzętkowymi objawami GERD o charakterze przewlekłym. Wynikają one z tego, że przy części objawów laryngologicznych zgłaszanych przez chorych, takich jak chrypka, męczliwość głosu, nadmierna produkcja śluzu, nie obserwuje się nagłego początku, który może być łatwo odczuwany i zgłoszony, lecz ich charakter jest zwykle przewlekły. Dlatego też niemożliwa jest ocena ich związku w przedziale czasowym 5 min, który stosuje się w analizie związku objawów i epizodów GER [16, 32].

Mimo że w ostatnich latach zapalenie krtani w przebiegu GERD rozpoznaje się częściej, testy diagnostyczne zmierzające do stwierdzenia tej postaci choroby mają wiele ograniczeń. Do badań wykorzystywanych w rozpoznawaniu zespołu objawów laryngologicznych GERD zalicza się laryngoskopię, gastrokopię, 24-godzinną pH-metrię i pH-metrię z impedancją. Wielu autorów wykazało, że badanie panendoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego ma jedynie znaczenie pomocnicze, ponieważ u chorych z objawami pozaprzętkowymi GERD rzadko stwierdza się cechy refluksowego zapalenia przełyku. Obserwacje te są zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu. Ponieważ objawy tylnego zapalenia krtani (*posterior laryngitis* – PL) nie należą do swoistych, u wielu pacjentów, zwłaszcza gdy mają one charakter przewlekły, otolaryngolodzy wykonują laryngoskopię, głównie w celu wykluczenia choroby nowo-

Tabela V. Analiza objawów klinicznych, wykonanych procedur diagnostycznych i wyników badania pH-metrii z impedancją u osób z GERD z objawami niecharakterystycznymi**Table V.** Patients with miscellaneous symptoms: demographics, main symptoms and their duration, initial diagnostic work-up and MII-pH results

Wiek/płeć	Główne objawy	Czas trwania [lata]	Przeprowadzone badania	Wynik pH-MII
38/M	nawracające bóle w nadbrzuszu, bóle w przełyku, uporczywe odbijania	10	• EGD: norma • USG jamy brzusznej: norma	brak refluku
46/K	nudności, bóle w nadbrzuszu, duszność napadowa	5	• EGD: HH, zapalenie błony śluzowej żołądka (<i>H. pylori</i> +)	refluks kwaśny
65/K	pieczenie języka, bóle gardła, odbijania, nudności	2	• EGD: norma	brak refluku
60/K	gorzyc, nudności, uporczywe odbijania, stałe chrząkanie	3	• EGD: norma	brak refluku
67/M	bóle w nadbrzuszu, nudności, uczucie ściskania w gardle	10	• EGD: HH, zapalenie błony śluzowej żołądka (<i>H. pylori</i> +) • USG jamy brzusznej: norma	brak refluku
25/K	uczucie ciała obcego w gardle, pieczenie w jamie ustnej, uporczywe odbijania	1,5	• EGD: HH	brak refluku
29/M	ulewania, bóle w przełyku, bóle w nadbrzuszu, ślinienie	3	• EGD: EE „B”, HH • USG jamy brzusznej: norma	refluks kwaśny
62/K	bóle w nadbrzuszu, bóle w obrębie szyi, pieczenie w gardle i jamie ustnej	5	• EGD: HH • USG jamy brzusznej: norma • BL: norma	refluks niekwaśny
24/M	halitoza, suchość w gardle, uczucie przeszkody w gardle	3	• EGD: LA „A”, HH • RTG GOPP: przepuklina wślizgowa • BL: norma	refluks kwaśny
63/M	bóle w klatce piersiowej, zachłystywanie się	15	• EGD: HH • RTG klatki piersiowej: norma • próba wysiłkowa: norma	brak refluku
62/K	bóle w klatce piersiowej, stałe chrząkanie, odbijania		• EGD: norma • BL: norma • próba wysiłkowa, scyntygrafia mięśnia sercowego: norma	refluks niekwaśny
45/K	pieczenie w jamie ustnej i w gardle, odynofagia, bóle w nadbrzuszu	3	• EGD: HH • USG jamy brzusznej: norma • BL: norma	brak refluku
56/M	halitoza, napadowa duszność, zachłystywanie się	1	• EGD: norma • BL: norma • RTG klatki piersiowej: norma	brak refluku

tworowej. Po wykluczeniu procesu rozrostowego u większości chorych rozpoznaje się zapalenie tylnego odcinka krtani. W laryngoskopii u chorych z PL najczęściej stwierdza się zmiany w zakresie tylnej części fałdów głosowych, nalewek i wcięcia międzynałkowego. Należą do nich: przekrwienie okolicy wcięcia międzynałkowego, zmiany zapalne tylnych odcinków fałdów głosowych, obrzęk nalewek, ziarninaki okolicy wyrostków głosowych, owrzodzenia kontaktowe i obrzęki podgłośniowe. Żadna z wymienionych powyżej zmian patologicznych w laryngoskopii nie jest jednak swoista dla

zmian powstających w przebiegu GERD [12]. Milstein i wsp. wykazali obecność przynajmniej jednej z wymienionych powyżej zmian w obrębie krtani u 80–90% pacjentów bez objawów ze strony gardła i krtani [33]. Podobne wyniki uzyskali Hicks i wsp. oraz Lam i wsp., stwierdzając zmiany o charakterze przekrwienia i obrzęku u znacznego odsetka osób zdrowych [34, 35]. W analizowanej grupie własnej pacjentów z objawami laryngologicznymi wykazano zmiany zapalne w obrębie błony śluzowej nosogardła i krtani u 58% badanych. Spośród 8 chorych, u których zmiany w badaniu laryn-

gologicznym były nieobecne, u 5 (26%) stwierdzono obecność refluksu kwaśnego w czasie monitorowania śródprzełykowej pH-metrii z impedancją. Wyniki obu przeprowadzonych badań umożliwiły rozpoznanie GERD jako przyczyny objawów laryngologicznych u 84% badanych pacjentów. W celu zobiektywizowania wyników laryngoskopii Belafsky i wsp. stworzyli skalę refluksowych zmian w krtani – *Reflux Findings Score* (RFS) – opartą na ocenie następujących ośmiu elementów: obrzęk podgłośniowy, zwężenie kieszonek krtaniowych, przekrwienie śluzówki, obrzęk fałdów głosowych, obrzęk uogólniony śluzówki krtani, przerost śluzówki spoidła tylnego, ziarniniaki i występowanie gęstej wydzieliny śluzowej. Według tego autora RFS wynoszący powyżej 7 punktów daje 95-procentową pewność obecności refluksu gardłowo-krtaniowego [36]. Dotychczas przydatność tej skali nie została jednak potwierdzona w badaniach z randomizacją [30]. Również polscy autorzy zaproponowali własną klasyfikację typowych zmian w krtani i krtaniowej części gardła w chorobie refluksowej przełyku obejmującą 5 postaci zapalenia refluksowego krtani i krtaniowej części gardła. Według nich wywiad i ocena laryngoskopowa u wielu pacjentów naprowadzają na rozpoznanie tła refluksowego zmian w krtani i gardle dolnym [31]. Na podstawie analizy wyników uzyskanych w badaniach własnych nie udało się potwierdzić obecności patologicznego refluksu u 20% badanych chorych z objawami laryngologicznymi. W takich przypadkach z dużym prawdopodobieństwem należy wykluczyć GERD jako przyczynę zgłaszanych objawów i prowadzić inne badania w celu zidentyfikowania przyczyn zgłaszanych dolegliwości. Do czynników mogących być źródłem dolegliwości w badanej przez nas grupie pacjentów z objawami laryngologicznymi należy w pierwszej kolejności zaliczyć palenie tytoniu, ponieważ zarówno czynne, jak i bierne narażenie na drażniące składniki dymu tytoniowego ma udowodnioną rolę w występowaniu objawów ze strony gardła i krtani. Dodatkowym czynnikiem predysponującym do pojawienia się objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego jest stałe lub okresowe przyjmowanie leków. Tego typu działania niepożądane wywołuje wiele powszechnie stosowanych doustnie leków, takich jak chlorek potasu, siarczan żelazawy, kwas acetylosalicylowy, różne preparaty niesteroidowych leków przeciwzapalnych, chinidyna, alendronian, deksametazon, prednizolon, teofilina oraz aminofilina. Na szczególną uwagę w indukowaniu polekowego uszkodzenia przełyku zasługują bisfosfoniary, preparaty stosowane od kilku lat coraz szerzej w metabolicznych chorobach kości. Ten czynnik może być odpowiedzialny za utrzymywanie się objawów u jednej spośród obserwowanych przez nas pacjentek. Kolejną przyczyną obecności objawów

w badanych grupach chorych może być HH przepony, którą wykazano u ponad 1/3 osób. U ponad połowy pacjentów włączonych do badań własnych stwierdzono ponadto nadwagę lub otyłość, co może wpływać na uporczywość objawów i brak reakcji po zastosowanym leczeniu. Wykluczenie patologicznego refluksu jako źródła objawów laryngologicznych jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki alergologicznej, zwłaszcza w przypadku przewlekłego kataru i obecności wydzieliny w gardle. Należy także rozważyć potrzebę leczenia chirurgicznego w postaci korekty przegrody nosa, operacji endoskopowej zatok i septokonchoplastyki.

Jak podkreślono we wstępie, wprowadzenie do praktyki klinicznej metody pH-metrii z impedancją nie tylko pomaga rozpoznać GERD, lecz także zróżnicować refluks kwaśny od niekwaśnego. Wielu autorów wykazało, że metoda ta cechuje się największą czułością w wykrywaniu wszystkich epizodów refluksu oraz w ocenie ich składu fizycznego i chemicznego [37]. Analizując wyniki badania pH-metrii z impedancją u pacjentów z objawami niecharakterystycznymi, stwierdzono brak obecności refluksu kwaśnego i/lub niekwaśnego u ponad połowy badanych osób, natomiast patologiczny refluks kwaśny i/lub niekwaśny występował u 38% chorych. Podobne wyniki uzyskali Malhotra i wsp., którzy stwierdzili, że istotny odsetek chorych skierowanych z powodu objawów związanych z GERD nie ma refluksu ani kwaśnego, ani niekwaśnego [38]. Uzyskanie negatywnego wyniku monitorowania pH-metrii z impedancją może ułatwić dalsze decyzje zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Jednym z objawów, który się często spotyka w praktyce klinicznej, jest uczucie palenia w jamie ustnej. Chociaż objaw ten nie jest zaliczany do pozaprzełykowych objawów GERD, to jednak z tego powodu chorzy często są leczeni IPP. Palenie w jamie ustnej jest klasyfikowane jako choroba o nieznannej etiopatogenezie, bez ściśle uzgodnionych kryteriów diagnostycznych, na którą cierpią głównie kobiety w okresie pomenopauzalnym. Istnieją przesłanki, że zespół palenia w jamie ustnej wiąże się z miejscową lub centralną neuropatią, a leczeniem z wyboru jest klopiramina [39]. Wykluczenie za pomocą pH-metrii z impedancją refluksu jako źródła objawów ułatwia ustalenie tła czynnościowego dolegliwości i rozpoznanie zgagi czynnościowej czy dyspepsji czynnościowej. Stwierdzenie pozaprzełykowej postaci GERD potwierdza jednak konieczność stosowania ponadstandardowych dawek IPP przez minimum 3 miesiące, ponieważ takie postaci choroby wymagają dłuższego i bardziej intensywnego leczenia.

Objawy laryngologiczne oraz objawy ze strony układu oddechowego należą obecnie do najczęstszych objawów pozaprzełykowych GERD. Nadal nie są znane mechanizmy, które leżą u podłoża wzajemnych relacji między

GERD a objawami pozaprzętkowymi. Wprowadzenie metody pH-metrii z impedancją umożliwia ustalenie korelacji pomiędzy refluksami kwaśnymi i niekwaśnymi a objawami. Wykorzystanie tej metody w badaniach własnych pozwala na prawidłowe rozpoznawanie GERD jako przyczyny objawów pozaprzętkowych. Gdy monitorowanie pH-metrii z impedancją nie wykazuje związku pomiędzy objawami a epizodami refluksu kwaśnego lub niekwaśnego, należy wykluczyć GERD jako przyczynę zgłaszanych objawów i wykonać różne badania w celu zidentyfikowania innych przyczyn zgłaszanych dolegliwości. Wśród nich trzeba zwrócić uwagę zarówno na choroby czynnościowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, choroby o podłożu alergiczno-zapalnym w zakresie jamy nosowo-gardłowej, jak i choroby o podłożu neuropsychiatrycznym.

Wnioski

W badaniach własnych wykazano istotny udział zwłaszcza refluksów kwaśnych w powstawaniu objawów laryngologicznych w przebiegu zespołu pozaprzętkowego GERD. Obecność objawów niecharakterystycznych, takich jak pieczenie w jamie ustnej, ból gardła, gorycz, nudności czy bóle w nadbrzuszu, u większości badanych chorych nie była związana z incydentami refluksu zarówno kwaśnego, jak i niekwaśnego. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę prowadzenia dalszej diagnostyki w celu zidentyfikowania innych przyczyn zgłaszanych dolegliwości i zaproponowania nowych form leczenia.

Piśmiennictwo

- Shaker R, Castell DO, Mohammed I, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms: a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 821-7.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-7.
- Nowak A, Marek T, Rydzewska G i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii: choroba refluksowa przełyku. *Gastroenterol Pol* 2005; 12: 313-9.
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Nonerosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. *Digestion* 2008; 78: 1-5.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-8.
- Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2646-54.
- DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1515-20.
- Richter JE. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (suppl 1): 70-80.
- Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56.
- Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, et al. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-44.
- Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005; 294: 1534-40.
- Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 389-94.
- Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1037-43.
- Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1956-63.
- Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24h pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-54.
- Sifrim D, Silny J, Holloway RH, et al. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower esophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999; 44: 47-54.
- Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-31.
- Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1037-43.
- Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, non-acid, and gas reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease during ambulatory 24 hr pH impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-98.
- Koek GH, Vos R, Flamen P, et al. Oesophageal clearance of acid and bile: a combined radionuclide, pH and Bilitec study. *Gut* 2004; 53: 21-6.
- Romagnoli R, Bechi P, Salizzoni M, et al. Combined 24-hour intraluminal pH and bile monitoring of the denervated whole stomach as an esophageal substitute. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 86-91.

24. Tack J, Koek G, Demedts I, et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 981-8.
25. Cho KY. How to interpret esophageal impedance pH monitoring. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 327-330.
26. Klaus A, Swain JM, Hinder RA. Laparoscopic antireflux surgery for supraesophageal complications of reflux disease. *Am J Med* 2001; 111: 202S-6S.
27. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 433-41.
28. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-402.
29. Fass R, Achem SR, Harding S, et al. Supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 26-38.
30. Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. *Clev Clin J Med* 2010; 77: 327-34.
31. Maniecka-Aleksandrowicz B, Domeracka-Kołodziej A. Zmiany w krtani i krtaniowej części gardła w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Otolaryngologia* 2004; 3: 109-16.
32. Khan A, Cho I, Traube M. Patients with throat symptoms on acid suppressive therapy: do they have reflux? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 346-50.
33. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, et al. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs flexible scope). *Laryngoscope* 2005; 115: 2256-61.
34. Hicks DM, Ours TM, Alelson TI, et al. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002; 16: 564-79.
35. Lam PK, Ng ML, Cheung TK, et al. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 770-6.
36. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313-7.
37. Shay S. Esophageal impedance monitoring: the ups and downs of a new test. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1020-2.
38. Malhotra A, Freston JW, Aziz K. Use of pH-Impedance testing to evaluate patients with suspected extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 271-8.
39. Ostrowski J. Palenie w obrębie jamy ustnej i gardła nie jest pozaprzetykowym objawem choroby refluksowej przetyku. *Gastroenterol Klin* 2010; 2: 112-6.