

Laryngologiczna manifestacja choroby refluksowej przełyku u chorych z otyłością — nowości w diagnostyce i leczeniu

The laryngological manifestations of reflux disease in obese patients- novelties in diagnostics and treatment

STRESZCZENIE

Choroba refluksowa przełyku jest jedną z najczęstszych chorób gastroenterologicznych. Jej pozaprzelykowe manifestacje obejmują także problemy laryngologiczne, wśród nich najczęstszy refluksowy zespół krtaniowy. W artykule omówiono większość laryngologicznych manifestacji choroby refluksowej, ich ewentualne powikłania oraz nowe możliwości w diagnostyce. Na podstawie najnowszej literatury medycznej zaprezentowano także nowości w leczeniu tych jednostek chorobowych. Osobną część artykułu poświęcono manifestacjom laryngologicznym choroby refluksowej przełyku u osób otyłych, u których częściej rozpoznaje się te jednostki chorobowe i wymagają one odrębnego podejścia diagnostycznego oraz terapeutycznego.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 1, 31–36)

Słowa kluczowe: refluksowy zespół krtaniowy, choroba refluksowa

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease is one of the most frequent diseases in gastroenterology. Extraesophageal manifestations of the disease include also laryngological signs- the most frequent is laryngopharyngeal reflux. In this article most of the laryngological manifestations of reflux disease were discussed, including possible complications and new diagnostic options. According to the actual literature, new methods of treatment were also presented. A separate part of the article was intend for the problem of laryngological manifestations of reflux disease in obese patients. In this specific group of patients laryngopharyngeal reflux is more frequent and requires distinct medical approach in comparison to population with normal body weight.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 1, 31–36)

Key words: laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux disease

**Paweł Samborski,
Marian Grzymistawski**

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki, Uniwersytet
Medyczny w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Paweł Samborski
Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych
i Dietetyki UM
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel. 61 869 13 14, 660 470 101
e-mail: samborski.pawel.mail@gmail.com

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 2081–2450

▶▶ Choroba refluksowa przełyku jest jednym z najczęstszych problemów gastroenterologicznych, zgłaszanych przez chorych ◀◀

WSTĘP

Choroba refluksowa przełyku jest jednym z najczęstszych problemów gastroenterologicznych, zgłaszanych przez chorych. Jej częstość ocenia się na 10–20% populacji w krajach Zachodnich i znacznie mniejszą, bo około 5% w krajach azjatyckich [1]. Samo zgłoszenie przez chorego epizodu refluksu nie jest jeszcze wystarczające do postawienia rozpoznania choroby. Definicję i kryteria rozpoznania usystematyzowano w klasyfikacji montrealskiej w 2005 roku. Rozpoznanie choroby umożliwia stwierdzenie objawów refluksu w lekkim nasileniu dwukrotnie w ciągu tygodnia lub w umiarkowanym nasileniu raz na tydzień. Dolegliwości krótkotrwałe i sporadyczne, nieupośledzające jakości życia zostały uznane za fizjologiczne [2]. W 2009 roku zespół opracowujący stanowisko *American Gastroenterological Association (American Gastroenterological Association Institute Medical Position Panel)* podtrzymał definicję choroby sformułowaną w Montrealu [3]. Do dziś wykorzystuje się również podziały choroby zaproponowane w klasyfikacji w 2005 roku, w tym podział kliniczny na zespoły przełykowe związane z refluksiem żołądkowo-przełykowym oraz zespoły pozaprzełykowe [2]. W drugiej grupie pojawiają się zaburzenia laryngologiczne kojarzone z refluksiem. Dolegliwości te stanowią częstą skargę pacjentów i nieraz są przez nich kojarzone z chorobą podstawową. Zdarza się jednak często, że chorzy trafiają do poradni laryngologicznej w poczuciu patologii wywodzącej się z górnej części układu oddechowego, a dopiero w toku dalszej diagnostyki zostaje wykazane refleksowe tło zgłaszanych dolegliwości. W obu przypadkach leczenie choroby wymaga współpracy co najmniej 2 lekarzy specjalistów i dostarcza dodatkowych trudności diagnostycznych oraz terapeutycznych.

LARYNGOLOGICZNE MANIFESTACJE CHOROBY REFLUKSOWEJ PRZEŁYKU

Do laryngologicznych manifestacji choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroe-*

sophageal reflux disease), o potwierdzonym związku według klasyfikacji montrealskiej zaliczono refluksowy zespół krtaniowy. Poza tym wyróżniono kilka patologii górnych dróg oddechowych o podejrzanym związku z chorobą refluksową przełyku, w tym nawracające zapalenie ucha środkowego, zapalenie gardła oraz zapalenie zatok obocznych nosa. Te jednostki chorobowe nie zawsze kojarzą się z typowymi objawami przełykowymi GERD. Wręcz przeciwnie, w refluksowym zespole krtaniowym częstość występowania objawów ze strony przełyku oceniono na 6% [4]. Z tego powodu znaczna liczba pacjentów zgłaszających się po poradę laryngologiczną z powodu objawów refleksowego zespołu krtaniowego, nie ma historii chorobowej GERD. Fakt ten znacznie utrudnia diagnostykę i wymaga nieraz bardzo rozszerzonej edukacji chorego. Szczegóły symptomatologii laryngologicznej manifestacji choroby refluksowej przełyku zamieszczono w tabeli 1.

Poza jednostkami chorobowymi uwzględnionymi przez klasyfikację montrealską, od

Tabela 1

Objawy zgłaszane przez pacjentów z potwierdzonym laryngologicznym zespołem krtaniowym [33, 34]

Kaszel
Przekrwienie błony śluzowej nosa
Chrypka
Suchość w gardle
Ból gardła
Ból ucha
Ból szyi
Duszność
Nawracające bóle głowy
Dysfonia
Wodnisty wyciek z nosa
Niedrożność nosa
Ulewania (u dzieci)
Stridor (u dzieci < 2. rż.)

lat istnieje podejrzenie związku zwężenia krtani i tchawicy z GERD. Problem dotyczy chorych intubowanych, a więc pacjentów na oddziałach intensywnej terapii oraz poddawanych zabiegom operacyjnym w znieczuleniu ogólnym. W patogenezie zwężenia krtani lub tchawicy główną rolę odgrywają mechaniczne uszkodzenia błony śluzowej przez rurkę intubacyjną. Podejrza się jednak, że ważne znaczenie może mieć zarzucanie treści żołądkowej jako czynnik drażniący uszkodzone podczas intubacji okolice [5, 6]. Historia naturalna choroby refluksowej przełyku charakteryzuje się jej przewlekłym przebiegiem i bardzo częstą nawrotnością. Cechy te sprawiają, że choroba wymaga zarówno długotrwałego leczenia farmakologicznego, jak i trwałych zmian stylu życia chorego, co z kolei znacznie utrudnia osiągnięcie zadowalających efektów terapeutycznych. Dodatkowo skala epidemiologiczna występowania GERD sprawia, że w populacji chorych obserwuje się pewne powikłania. Część z nich dotyczy także górnych dróg oddechowych.

Otyłość jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia GERD. Innym częstym problemem laryngologicznym u tych pacjentów jest występowanie zespołu bezdechu sennego. Wyniki ostatnich badań wykazują pozytywną korelację tych dwóch jednostek chorobowych [7]. Refluksowy zespół krtaniowy jest również częstym powodem przewlekłej chrypki. U pacjentów z takim podejrzeniem należy jednak wykonać pełną diagnostykę, gdyż według ostatnich badań obserwuje się pewną tendencję do zbyt częstego rozpoznawania etiologii refluksowej chrypki. Może to prowadzić do zaniechania koniecznej diagnostyki, jak również do narażania części chorych na niepotrzebną terapię GERD [8, 9].

RYZYKO ONKOLOGICZNE W PRZEBIEGU LARYNGOLOGICZNEJ MANIFESTACJI GERD

Najgroźniejszym powikłaniem laryngologicznym GERD są choroby nowotworowe.

Od lat podejrzewa się, iż choroba refluksowa może zwiększać ryzyko wystąpienia raka gardła oraz raka krtani. W najnowszych badaniach o charakterze metaanalizy nie udało się udowodnić związku GERD z zachorowalnością na raka gardła. Wykazano natomiast, że u chorych z laryngologiczną manifestacją choroby refluksowej częściej niż w populacji ogólnej występuje rak krtani [10, 11]. GERD jest obok nadużywania alkoholu i palenia papierosów, jednym z najsilniejszych czynników ryzyka tego nowotworu [12].

OBRAZ LARYNGOSKOPOWY KRTANI W REFLUKSOWYM ZESPOLE KRTANIOWYM

Podstawowym badaniem w diagnostyce refluksowego zespołu krtaniowego jest laryngoskopia. Obraz błony śluzowej krtani może wykazywać wiele nieprawidłowości, jakkolwiek do tej pory nie ustalono cech specyficznych wyłącznie do tej jednostki chorobowej. Najczęściej spotykany jest tak zwane zapalenie tylnego odcinka krtani, przebiegające z zaczerwienieniem i obrzękiem [13]. Wśród innych wymienia się zwężenie podgłośnia (pseudosulcus), zwężenie kieszonek Morgagniego, guzki głosowe [14]. Z kolei owrzodzenie kontaktowe oraz obrzęk strun głosowych są opisywane jako objawy refluksowego zespołu krtaniowego u dzieci. Rozpoznanie choroby nie może się jednak opierać na samej ocenie laryngoskopowej. Konieczne jest skorelowanie tej metody diagnostycznej z innymi badaniami i przede wszystkim obrazem klinicznym. Część badań sugeruje bowiem bardzo powszechne występowanie podobnych zmian błony śluzowej krtani także w populacji osób nie chorujących na laryngologiczny zespół krtaniowy [15].

NOWOŚCI W DIAGNOSTYCE LARYNGOLOGICZNYCH MANIFESTACJI CHOROBY REFLUKSOWEJ PRZEŁYKU

Infekcja *Helicobacter pylori* charakteryzuje się znaczną częstością występowania w populacji ludzkiej i wykazuje silne powiąza-

▶▶ Do laryngologicznych manifestacji GERD, o potwierdzonym związku według klasyfikacji montrealskiej zaliczono refluksowy zespół krtaniowy ◀◀

▶▶ Podstawowym badaniem w diagnostyce refluksowego zespołu krtaniowego jest laryngoskopia ◀◀

nia z patologią górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z tego powodu w ostatnim czasie stała się również obiektem zainteresowania badań nad refluksowym zespołem krtaniowym. Do tej pory udało się dowieść, że *Helicobacter pylori* u chorych na GERD występuje w wielu tkankach, w tym w nabłonku krtani. Ewentualny związek bakterii z rozwojem i objawami refluksowego zespołu krtaniowego nie został jeszcze dowiedziony, ale jest przedmiotem licznych badań prowadzonych w ostatnim czasie [16]. Podstawą rozpoznania refluksowego zespołu krtaniowego jest wnikliwy wywiad lekarski oraz laryngoskopia. W ostatnim czasie prowadzone są także liczne badania w zakresie diagnostyki molekularnej tego schorzenia. Obiecujące wydają się analizy specyficznych białek w materiale pobranym podczas laryngoskopii. Do takich białek należą na przykład pepsyna i białko Sep70 [17]. Kolejnym markerem o potencjalnym znaczeniu w diagnostyce refluksowego zespołu krtaniowego może być białko claudin-3. Spadek jego ekspresji w błonie śluzowej krtani koreluje dodatnio z rozpoznaniem GERD [18]. Kolejnym elementem charakterystycznym dla refluksowego zespołu krtaniowego w obrazie histologicznym są zmiany ekspresji genów mucyn. W błonie śluzowej krtani obserwuje się zjawisko „regulacji w dół” ekspresji niektórych z nich [19].

NOWOŚCI W LECZENIU LARYNGOLOGICZNYCH MANIFESTACJI CHOROBY REFLUKSOWEJ PRZEŁYKU

Podstawą leczenia GERD, w tym również jej manifestacji laryngologicznej, są zalecenia dietetyczne oraz zmiany stylu życia. W przypadku dolegliwości ze strony przełyku, niemal wszystkie przypadki choroby wymagają dodatkowo okresowego lub przewlekłego stosowania inhibitorów pompy protonowej. Prawdopodobnie z tych doświadczeń wynika, że w praktyce klinicznej bardzo często obserwuje się stosowanie tych leków przez

specjalistów także w laryngologicznej manifestacji GERD. W tym przypadku badania kliniczne prowadzone na przestrzeni ostatnich lat nie są jednak jednoznaczne. Wśród badań znajdują się zarówno prace niedowodzące skuteczności stosowania terapii inhibitorem pompy protonowej [20], jak i przemawiające za korzyścią z takiego postępowania [21, 22]. Przypuszcza się, że większą szansę na odniesienie korzyści z leczenia inhibitorem pompy protonowej mają chorzy z jednoczesną infekcją *Helicobacter pylori* [23].

W ostatnim czasie poszukuje się alternatywy dla inhibitorów pompy protonowej w leczeniu refluksowego zespołu krtaniowego. Jedną z nich są próby stosowania prokinetyków, w tym domperidonu lub obecnego od niedawna na rynku polskim itoprydu. Wyniki części badań wydają się obiecujące, potrzebne są jednak większe badania, żeby jednoznacznie określić skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania [24].

W ostatnich latach w praktyce klinicznej u pacjentów z GERD coraz częściej stosuje się leki zobojętniające kwas solny, takie jak alginian sodu, wodorotlenek glinu czy wodorotlenek sodu. Preparaty te charakteryzuje wysoka skuteczność w redukcji objawów refluksu, przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa, w tym udowodnionym bezpieczeństwie terapii u kobiet ciężarnych. W związku z tym pojawiają się także doniesienia na temat skuteczności tych preparatów w przypadku refluksowego zespołu krtaniowego. Także u tych chorych udaje się osiągnąć dobry efekt terapeutyczny w monoterapii, jak również w przypadku połączenia z inhibitorem pompy protonowej [25, 26].

Wciąż poszukuje się również nowego zastosowania leków podawanych od lat z innych niż GERD wskazań. Przykładem jest dołączenie do konwencjonalnej terapii inhibitorami pompy protonowej N-acetylocysteiny. Takie połączenie może dawać lepszą popra-

▶▶ Podstawą leczenia GERD, w tym również jej manifestacji laryngologicznej, są zalecenia dietetyczne oraz zmiany stylu życia ◀◀

wę samopoczucia chorych z refluksowym zespołem krtaniowym w porównaniu z monoterapią [27].

W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego lub przeciwwskazania do długotrwałego leczenia inhibitorami pompy protonowej, jako metodę alternatywną leczenia GERD stosuje się leczenie operacyjne. Podobne zalecenia mogą się pojawić w przypadku refluksowego zespołu krtaniowego — operacja metodą fundoplikacji Nissena przynosi wyraźne korzyści chorym na laryngologiczne manifestacje choroby refluksowej przełyku [28].

LARYNGOLOGICZNE MANIFESTACJE CHOROBY REFLUKSOWEJ PRZEŁYKU U OSÓB OTYŁYCH

Występowanie GERD jest znacznie częstsze w populacji pacjentów otyłych niż w populacji osób o prawidłowym BMI. Tę dodatnią korelację odkryto już wiele lat temu, ale nowe badania epidemiologiczne wciąż potwierdzają taką zależność [29]. Tym bardziej ciekawi fakt, iż korelacja laryngologicznej manifestacji GERD z otyłością jest wciąż niejasna. Część badań nie wykazuje większej częstości występowania refluksowego zespołu krtaniowego w populacji osób otyłych [30]. Z kolei inni autorzy przeciwnie — wykazują dodatnią korelację laryngologicznej manifestacji GERD i otyłości [31]. Kolejną subpopulacją osób z otyłością w szczególnym stopniu narażonych na wystąpienie objawów GERD, w tym jej manifestacji krtaniowej są chorzy po operacjach bariatrycznych. Taką zależność obserwowano u chorych ocenianych po zabiegu opaskowania żołądka [32].

PODSUMOWANIE

Choroba refluksowa przełyku, w tym jej manifestacje laryngologiczne są znane i leczono już od lat. Przegląd literatury choćby z ostatniego roku pokazuje jednak, że jest to temat wciąż wymagający dalszych badań, szczególnie w zakresie nowych możliwości

terapeutycznych. Wydaje się, iż najbliższe lata mogą przynieść pewne istotne nowości w zaleceniach dotyczących farmakoterapii GERD.

PIŚMIENNICTWO

1. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900.
3. Hiltz S.W., Black E., Modlin I.M. i wsp. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383–1391.
4. Ossakow. S.J., Elta G., Bogdasarian R., Colturi T., Nostrant T.T. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1987; 96: 387.
5. Gaynor E.B. Gastroesophageal reflux as an etiologic factor in laryngeal complications of intubation. *Laryngoscope* 1988; 98: 972.
6. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1.
7. Rodrigues M.M., Dibbern R.S., Santos V.J., Passeri L.A. Influence of obesity on the correlation between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2014; 80: 5–10.
8. Ruiz R., Jeswani S., Andrews K. Hoarseness and laryngopharyngeal reflux: a survey of primary care physician practice patterns. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 140: 192–196.
9. Sulica L. Hoarseness misattributed to reflux: sources and patterns of error. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2014; 123: 442–445.
10. Langevin S.M., Michaud D.S., Marsit C.J. i wsp. Gastric reflux is an independent risk factor for laryngopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1061.
11. Zhang D., Zhou J., Chen B., Zhou L., Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2014; 18: 1–8.
12. Zhao Y., Zhang L., Zhang C. i wsp. Research on the association of the laryngeal carcinoma and laryngopharyngeal reflux. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014; 49: 356–361.
13. McMurray J., Gerber M., Stern Y. i wsp. Role of laryngoscopy, dual pH probe monitoring, and laryngeal mucosal biopsy in the diagnosis of pharyngoesophageal reflux. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001; 110: 299–304.
14. Skrzypczak W., Kowalska W. Zmiany w krtani w przebiegu choroby refluksowej. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2011; 41: 115–123.

► Korelacja laryngologicznej manifestacji GERD z otyłością jest wciąż niejasna ◄◄

15. Hicks D., Ours T., Abelson T. i wsp. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J. Voice* 2002; 16: 564.
16. Yılmaz T., Bajin M.D., Günaydin R.O., Ozer S., Sözen T. Laryngopharyngeal reflux and *Helicobacter pylori*. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 8964–8970.
17. Komatsu Y., Kelly L.A., Zaidi A.H. i wsp. Hypopharyngeal pepsin and Sep70 as diagnostic markers of laryngopharyngeal reflux: preliminary study. *Surg Endosc.* 2014; 27.
18. Xu X.B., Hu Y., Wang Y., Lai C.J., Zhang T.Y. Expression of claudin-3 in the esophagus and larynx of rat reflux model. *Auris Nasus Larynx.* 2014.
19. Ali Mel-S., Bulmer D.M., Dettmar P.W., Pearson J.P. Mucin gene expression in reflux laryngeal mucosa: histological and in situ hybridization observations. *Int. J. Otolaryngol.* 2014; 2014: 264075.
20. Wo J.M., Koopman J., Harrell S.P., Parker K., Winstead W., Lentsch E. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1972.
21. Lam P.K., Ng M.L., Cheung T.K. i wsp. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 770.
22. Chappity P., Kumar R., Deka R. i wsp. Proton pump inhibitors versus solitary lifestyle modification in management of laryngopharyngeal reflux and evaluating who is at risk: scenario in a developing country. *Clin. Med. Insights Ear Nose Throat.* 2014; 7: 1–5.
23. Youssef T.F., Ahmed M.R. Treatment of clinically diagnosed laryngopharyngeal reflux disease. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 136: 1089.
24. Glicksman J.T., Mick P.T., Fung K., Carroll T.L. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *Laryngoscope* 2014; 30.
25. McGlashan J.A., Johnstone L.M., Sykes J., Strugala V., Dettmar P.W. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 243–251.
26. Lieder A., Issing W. Treatment for resilient cough owing to laryngopharyngeal reflux with a combination of proton pump inhibitor and Gaviscon® Advance: how we do it. *Clin. Otolaryngol.* 2011; 36: 583–587.
27. Dabirmoghaddam P., Amali A., Motiee Langroudi M., Samavati Fard M.R., Hejazi M., Sharifian Razavi M. The effect of N-acetyl cysteine on laryngopharyngeal reflux. *Acta Med. Iran* 2013; 51: 757–764.
28. Weber B., Portnoy J.E., Castellanos A. wsp. Efficacy of anti-reflux surgery on refractory laryngopharyngeal reflux disease in professional voice users: a pilot study. *J. Voice* 2014; 28: 492–500.
29. Abdelkader N.A., Montasser I.F., Bioumy E.E., Saad W.E. Impact of anthropometric measures and serum leptin on severity of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2014.
30. Halum S.L., Postma G.N., Johnston C., Belafsky P.C., Koufman J.A. Patients with isolated laryngopharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope* 2005; 115: 1042–1045.
31. Xavier S.D., Moraes J.P., Eckley C.A. Prevalence of signs and symptoms of laryngopharyngeal reflux in snorers with suspected obstructive sleep apnea. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2013; 79: 589–593.
32. Cruiziat C., Roman S., Robert M. i wsp. High resolution esophageal manometry evaluation in symptomatic patients after gastric banding for morbid obesity. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: 116–120.
33. Krogulska A., Wąsowska-Królikowska K. Refluks żołądkowo-przelykowy a refluks krtańniowo-gardłowy — znaczenie w laryngologii. *Otorynolaryngologia* 2009; 8: 45–52.
34. Piasecka A., Iwańczak B. Choroba refluksowa przełyku u dzieci — objawy pochodzące z układu oddechowego i krążenia. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 5.