

# REFLUKS ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWY U DZIECI Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ

Jarosław Kwiecień

*I Katedra Pediatrii, Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Zaburzeń Rozwoju Wieku Dziecięcego w Zabrze, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach*

## 1 WSTĘP

Astma oskrzelowa jest przewlekłym schorzeniem zapalnym dróg oddechowych cechującym się nadreaktywnością oskrzeli na różne czynniki, co objawia się rozległą obturacją oskrzeli o zmiennym nasileniu, odwracalną spontanicznie lub pod wpływem leczenia [23]. W Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich, astmę rozpoznaje się średnio u 10% dzieci [7, 24]. Śmiertelność z powodu astmy wśród dzieci jest obecnie bardzo rzadka, jednak wielkim problemem zdrowotnym jest fakt, że większość chorych na astmę oskrzelową wymaga stosowania przewlekłego leczenia i powtarzanych hospitalizacji [24].

Najważniejszymi czynnikami ryzyka przyczyniającymi się do rozwoju astmy oskrzelowej są czynniki genetyczne [24, 29], a zwłaszcza atopia, czyli predyspozycja do wytwarzania swoistych przeciwciał typu IgE w odpowiedzi na ekspozycję na różne antygeny środowiskowe. Czynnikiem podejrzewanym o udział w zaoszczędzeniu objawów astmy, a w niektórych przypadkach wręcz o jej wywoływanie, jest także refluks żołądkowo-przełykowy (RŻP) [2, 17, 20, 23, 31].

Związek pomiędzy astmą oskrzelową i RŻP jest znany od lat. Już ponad 100 lat temu Sir William Osler w swoim podręczniku medycyny [27] zwracał uwagę, że chorzy na astmę mają nasilenia duszności po obfitym posiłku wieczornym, zwłaszcza spożytym tuż przed położeniem się do łóżka. Patomechanizm i znaczenie kliniczne tego zjawiska jest w istocie nadal nie w pełni wyjaśnione. Zwłaszcza ustalenie związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy tymi

schorzeniami jest w praktyce klinicznej często bardzo trudne.

Poważnym problemem diagnostycznym jest fakt, że większość dzieci z astmą i RŻP nie ma objawów ze strony przewodu pokarmowego, a rutynowa diagnostyka wszystkich chorych z astmą w kierunku choroby refluksowej przełyku (24-godzinna pH-metria, endoskopia z oceną histopatologiczną bioptatów z przełyku i ewentualnie manometria przełyku) jest w praktyce niewykonalna z uwagi na inwazyjność i kosztowność badań oraz małą dostępność specjalistycznego sprzętu.

Dlatego tak istotne wydaje się wyodrębnienie wśród dzieci demonstrujących objawy astmy grupy najbardziej zagrożonej współistniejącą chorobą refluksową przełyku. Pozwoli to ograniczyć specjalistyczną diagnostykę do tych pacjentów, którzy potencjalnie mogliby odnieść największą korzyść z wykrycia i leczenia RŻP.

## 2 CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania i stopnia nasilenia RŻP u dzieci z astmą oskrzelową w zależności od różnorodnych czynników zewnętrznych i wewnętrznych.

W szczególności podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania:

- 1 W jakim procencie przypadków u dzieci z astmą oskrzelową stwierdza się patologiczny RŻP.
- 2 Jak kształtuje się częstość rozpoznania RŻP i jego nasilenie w zależności od:
  - wieku i płci dziecka
  - rodzaju astmy (atopowa lub nieatopowa)

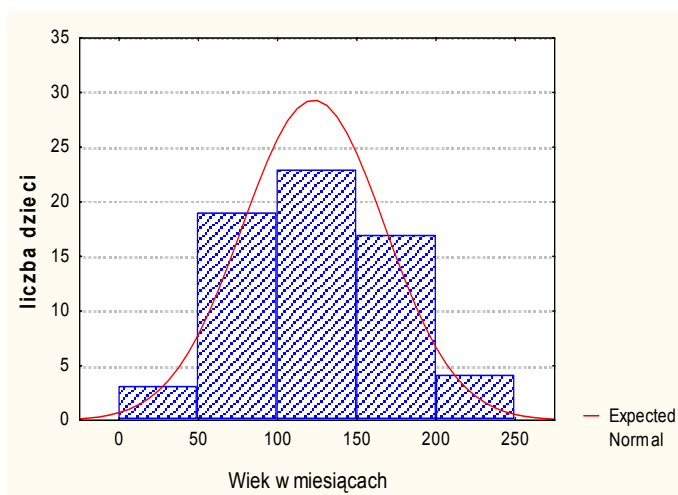
- stopnia ciężkości astmy
  - czasu trwania choroby
  - rodzaju stosowanego leczenia
- 3 Jaki wpływ na wystąpienie RŻP u dzieci z astmą mają czynniki rodzinne i środowiskowe.
  - 4 Jaka jest przydatność ultrasonografii połączenia żołądkowo-przełykowego w diagnostyce RŻP u dzieci z astmą.

### 3 MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 66 dzieci z astmą oskrzelową. Badane dzieci były pacjentami Przyklinicznej Poradni Alergologicznej Śląskiego Centrum Pediatrii w Zabrze oraz Wojewódzkiej Poradni Alergologicznej w Katowicach.

Warunkiem kwalifikacji do grupy badanej było postawione wcześniej rozpoznanie astmy oskrzelowej, spełniające kryteria American Thoracic Society [1] i poparte co najmniej roczną obserwacją w Poradni Alergologicznej. Badania wykonywano w okresie ustabilizowania się choroby zasadniczej.

Z badań wykluczono dzieci, u których na podstawie wywiadu i dotychczas przeprowadzonych badań rozpoznano lub podejrzewano współistnienie przewlekłego schorzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wykluczono także dzieci, które nie ukończyły trzeciego roku życia.



Rys. 1. Rozkład liczby badanych dzieci pod względem wieku (n=66). Test K-S  $d=0.07784$ ,  $p>.20$ .

Badania przeprowadzono po zapoznaniu rodziców dzieci z celem planowanych badań oraz uzyskaniu ich pisemnej zgody. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej

Komisji Etyki Badań Naukowych w Katowicach w dniu 10.02.1998 (L.dz. NN-043-51/98).

Wśród badanych dzieci było 34 chłopców i 32 dziewczynki. Rozkład wieku dzieci w chwili badania obrazuje rysunek 1.

Średni wiek dzieci w chwili badania wynosił  $122,80 \pm 44,89$  miesięcy i wahał się od 38 do 206 miesięcy. Największą grupę stanowiły dzieci w wieku 8-12 lat, których było 23 (34,85%).

#### 3.1 Badanie ankietowe

Od rodziców dzieci zbierano wywiad w oparciu o ankietę własnego projektu. Ankieta składała się z trzech stron i zawierała 58 pytań pogrupowanych w 7 działów dotyczących:

- warunków środowiskowych,
- przebiegu ciąży,
- porodu i okresu okołoporodowego,
- sposobu żywienia i dolegliwości w okresie niemowlęcym
- aktualnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego,
- rozwoju somatycznego (wzrost i masa ciała),
- choroby zasadniczej (astmy oskrzelowej).

#### 3.2 Badania pH-metryczne

24-godzinna pH-metria przełyku była wykonywana aparatem Digitrapper Mk III firmy Synectics (Szwecja) przy użyciu elektrod antymonowych, jednokanałowych typu G-9011 tej samej firmy, zgodnie z metodyką zalecaną przez grupę roboczą ESPGAN [35]. Zapisy pH śródprzełykowego rejestrowane były w aparacie typu Digitrapper Mk III. Po zakończeniu badania dane przekazywane były do komputera, gdzie były przetwarzane i analizowane przy pomocy programu EsopHogram firmy Synectics (wersja 5.70).

Patologiczny refluks żołądkowo-przełykowy rozpoznawano wówczas, gdy sumaryczny czas  $\text{pH}<4$  przekraczał 3,4% czasu zapisu i jednocześnie liczba zarejestrowanych epizodów refluksowych dłuższych niż 5 minut była większa niż 2, lub gdy sumaryczny czas  $\text{pH}<4$  przekraczał 4,5% niezależnie od ilości epizodów refluksowych dłuższych niż 5 minut. Nasilone refluksy nocne rozpoznawano gdy procent czasu z  $\text{pH}<4$  w okresie nocnym przekraczał 2,4%.

Celem oceny stopnia nasilenia RŻP posłużono się współczynnikiem Boix-Ochoa. Jest to

indeks powstający ze zsumowania wartości indeksów cząstkowych dla 7 parametrów pH-metrycznych, mający oceniać liczbowo nasilenie refluksu. Został określony dla badania pH-metrycznego sondą jednokanałową umieszczoną 5 cm nad dolnym zwieraczem przełyku. Oceniane w nim są:

- 1 Liczba epizodów refluksowych
- 2 Liczba epizodów refluksowych dłuższych niż 5 minut
- 3 Czas trwania najdłuższego refluksu
- 4 Całkowity czas z pH<4
- 5 Czas z pH<4 w okresie dziennym (upright)
- 6 Czas z pH<4 w okresie nocnym w pozycji na plecach (supine)
- 7 Czas z pH<4 w okresie nocnym w pozycji na brzuchu (prone).

Wg Boix-Ochoa wartości prawidłowe dla populacji dziecięcej wynoszą < 11,99 [5].

### 3.3 Badania ultrasonograficzne

Badanie ultrasonograficzne połączenia żołądkowo-przełykowego wykonywano wg metodyki Westry i Gomesa [15, 34]. Badania wykonywano aparatem ultrasonograficznym czasu rzeczywistego Siemens SI-450 stosując głowicę konweksową o częstotliwości 5 MHz.

W trakcie badania oceniano: długość odcinka podprzeponowego przełyku, obraz kąta Hisa, obecność tzw. objawu dziobu oraz występowanie epizodów refluksowych. Długość odcinka podprzeponowego przełyku była mierzona od dolnego zarysu przepony do wysokości wpustu żołądka, pomiędzy kolejnymi falami perystaltycznymi przełyku. Kąt przełykowo-żołądkowy Hisa wyznaczano pomiędzy styczną przeprowadzoną do zarysu sklepienia żołądka, a prostą będącą przedłużeniem przełyku. Wielkość kąta Hisa określano opisowo jako „zbliżony do prostego” przy rozwarceniu 70-100°, „rozarty” przy rozwarceniu 100-130° i „całkowicie rozarty” przy rozwarceniu powyżej 130°. Objawem dziobu określano obraz struktury „dziobokształtnej” wpustu żołądka, co wg niektórych jest uważane za ultrasonograficzną cechę niewielkiej przepukliny rozworu przełykowego przepony [34]. Obecność refluksów w czasie rzeczywistym ("real-time ultrasonography") oceniano w trakcie całego badania, przyjmując za minimalny czas trwania obserwacji- 10 minut.

### 3.4 Badania stężenia teofiliny w surowicy krwi

U dzieci przewlekle leczonych teofiliną oznaczono stężenie teofiliny w surowicy krwi metodą immunoenzymatyczną. Oznaczenie stężenia teofiliny dokonywane było przy użyciu komercyjnego testu IMx Theophylline assay (FPIA) firmy Abbott Laboratories z wykorzystaniem aparatu IMx System tej samej firmy. Zasada oznaczenia był optyczny pomiar nasilenia fluorescencji badanej próbki surowicy inkubowanej wcześniej z przeciwciałami przeciwko teofilinie i znacznikiem fluorescencyjnym. Za minimalne stężenie dające efekt terapeutyczny u dzieci z astmą oskrzelową uznawano 5 µg/mL.

### 3.5 Analiza statystyczna

Dane z badań pH-metrycznych, ultrasonograficznych, wartości stężeń teofiliny w surowicy krwi oraz dane ankietowe wprowadzono do arkusza kalkulacyjnego w programie MS Excel, a następnie analizowano przy użyciu programu komputerowego *STATISTICA PL*. Obliczenia statystyczne wykonano w Pracowni Elektronicznych Technik Obliczeniowych Politechniki Śląskiej w Katowicach (mgr Eugeniusz Janikowski). Analiza statystyczna obejmowała:

- 1 Statystykę opisową: określenie wartości maksymalnych, minimalnych, średnich i odchyłeń standardowych dla poszczególnych zmiennych.
- 2 Ocenę zgodności rozkładu parametrów mierzalnych z rozkładem normalnym przy pomocy testu Kołmogorowa-Smirnowa.
- 3 Porównanie wartości średnich parametrów mierzalnych przy pomocy testu t-Studenta dla parametrów o rozkładzie zgodnym z normalnym, lub przy pomocy testu sumy rang (test U Manna-Whitney'a) w przypadku, gdy rozkład próby różnił się znamienne od rozkładu normalnego.
- 4 Porównanie grup powstałych z podziału badanej grupy pod względem określonego kryterium testem niezależności chi-kwadrat.
- 5 Ocenę wpływu pewnych czynników (zarówno mierzalnych jak niemierzalnych) na kształtowanie się wartości średnich mierzalnych wielkości badanych przy pomocy analizy wariancji przy zastosowaniu testu F Snedecora lub przy pomocy analizy wariancji Kruskala-Wallisa (w przypadku gdy rozkład

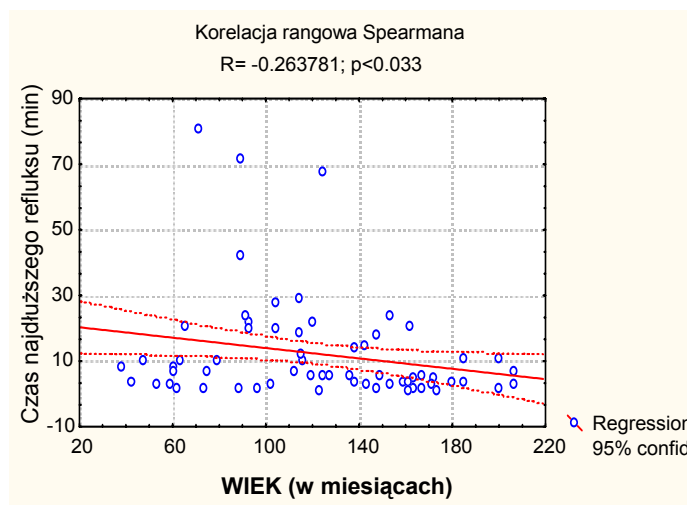
badanego parametru różni się istotnie od rozkładu normalnego).

- 6 Badanie współzależności dwóch cech przy pomocy analizy korelacji Pearsona dla cech o rozkładzie zgodnym z rozkładem normalnym lub przy pomocy nieparametrycznego testu korelacji Spearmana w przypadku, gdy rozkład próby różni się istotnie od rozkładu normalnego.
- 7 Analizę regresji wielorakiej w celu określenia wielkości wpływu wszystkich poddanych analizie danych ankietowych na zmienną zależną (w tym wypadku wystąpienie refluksu żołądkowo-przełykowego w badanej grupie) oraz analizę czynnikową w celu określenia struktury współzależności między zmiennymi.

#### 4 WYNIKI

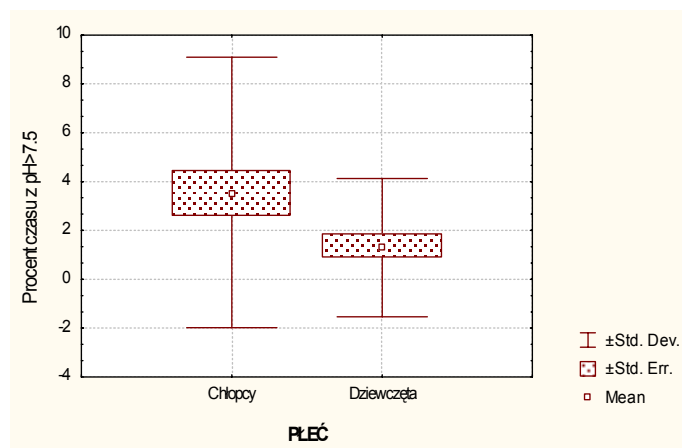
Patologiczny refluks żołądkowo-przełykowy (RZP) rozpoznano u 35 dzieci, co stanowi 53,03% badanej grupy. Refluks był bardzo nasilony (procent czasu  $\text{pH}<4$  powyżej 10%) u 11 dzieci (16,67%).

Analizując poszczególne parametry zapisu 24-godzinnej pH-metrii przełyku w zależności od wieku, wykazano znamienne statystycznie korelację pomiędzy wiekiem dziecka, a czasem trwania najdłuższego epizodu refluksowego (rys. 2). Dzieci młodsze wykazywały tendencję do wyższego czasu trwania najdłuższych zarejestrowanych epizodów refluksowych.



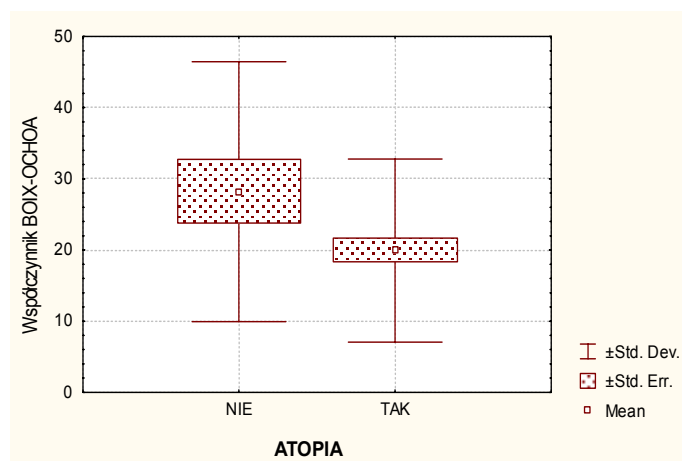
Rys. 2. Korelacja wieku badanych dzieci ( $n=66$ ) z wartościami najdłuższego zarejestrowanego w 24-godzinnej pH-metrii przełyku epizodu refluksowego. Analiza korelacji Spearmana,  $R -0.264$ ,  $p < 0.033$ .

Analiza poszczególnych parametrów badania pH-metrycznego w zależności od płci wykazała istotną statystycznie różnicę w rozkładzie jednego parametru - tzw. przesunięcia alkalicznego, definiowanego jako procent czasu zapisu pH-metrycznego, w którym pH było wyższe niż 7,5 (rys. 3). Chłopcy cechowali się znamienne statystycznie wyższymi wartościami procentowymi czasu z  $\text{pH}>7,5$  w zapisie całodobowym.



Rys. 3. Porównanie procentu czasu z  $\text{pH}>7,5$  w zależności od płci w badanej grupie dzieci z astmą oskrzelową ( $n=66$ ). Test U Manna-Whitney'a,  $p < 0.04$ .

Pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania patologicznego RZP pomiędzy dziećmi z astmą atopową i nieatopową, wykazano znamienne statystycznie różnice w nasileniu refluksu pomiędzy tymi grupami chorych (rys. 4).

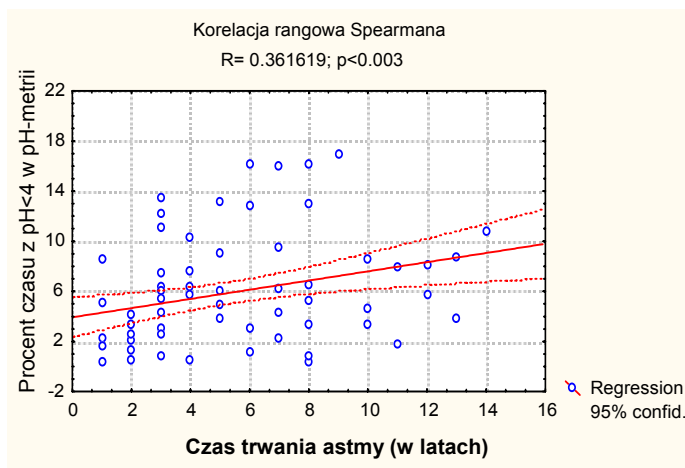


Rys. 4. Wartości współczynnika Boix-Ochoa u dzieci z astmą atopową ( $n=50$ ) i nieatopową ( $n=16$ ). Test t-Studenta,  $p < 0.05$ .

Dzieci z astmą nieatopową, pomimo zbliżonej częstości występowania patologicznego RZP, cechowały się większym jego nasileniem.

Świadczą o tym znamienne statystycznie wyższe wartości indeksu Boix-Ochoa ( $28,19 \pm 18,26$  w astmie nieatopowej i  $18,26 \pm 12,84$  w astmie atopowej).

Testy porównania (test U Mann'a-Whitney'a) wykazały, że dzieci, u których rozpoznawano RŻP chorowały na astmę znamienne statystycznie dłużej niż dzieci z prawidłowymi zapisami pH-metrycznymi. Dzieci, u których astma trwała dłużej, wykazywały w pH-metrii tendencję do wyższych wartości procentowych czasu z  $\text{pH} < 4$  (rys. 5). Różnica ta była wysoce znamienna statystycznie ( $p < 0.003$ ).



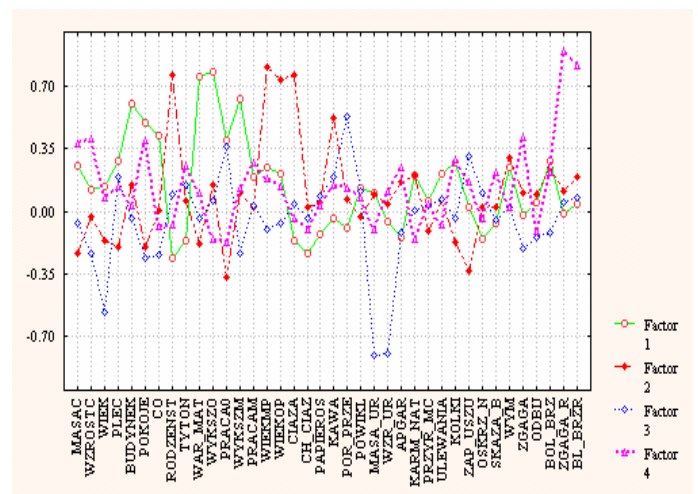
Rys. 5. Korelacja pomiędzy czasem trwania choroby zasadniczej u badanych dzieci z astmą ( $n=66$ ) a wartościami procentu czasu z  $\text{pH} < 4$  w pH-metrii. Korelacja Spearmana,  $R=0.361619$ ,  $p < 0.003$ .

W celu określenia czynników ryzyka wystąpienia RŻP u dzieci z astmą oskrzelową przeprowadzono analizę danych anamnestycznych w oparciu o analizę wieloczynnikową i analizę regresji wielorakiej. W pierwszym etapie wykonano analizę czynnikową w celu określenia współzależności pomiędzy zmiennymi (parametrami ankietowymi) i zredukowania liczby zmiennych. Na podstawie analizy czynnikowej wyznaczono 8 czynników odpowiadających parametrom najbardziej swoistym dla czynników ryzyka wystąpienia RŻP i najbardziej ze sobą skorelowanym. Są to:

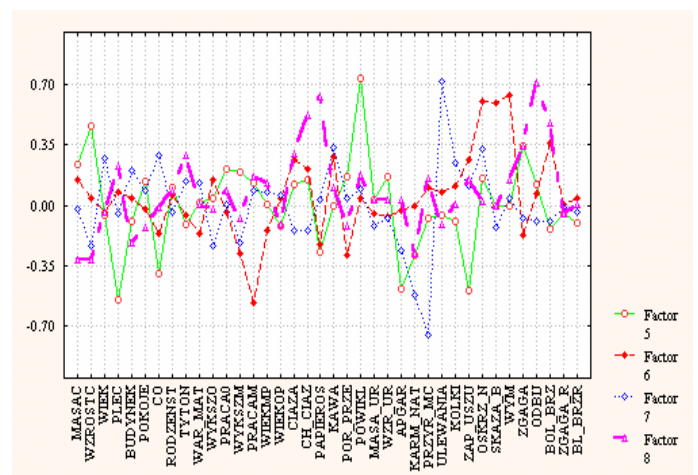
- Factor 1 - Wywiad środowiskowy (warunki materialne, wykształcenie rodziców)
- Factor 2 - Wywiad rodzinny (liczba rodzeństwa, wiek rodziców w chwili porodu, krotkość ciąży)
- Factor 3 - Wywiad okołoporodowy (masa i długość urodzeniowa)

- Factor 4 - Dolegliwości obecne u rodziców dziecka (zgaga, bóle brzucha)
- Factor 5 - Wywiad okołoporodowy (powikłania ciąży, ocena w skali Apgar)
- Factor 6 - Objawy w okresie niemowlęcym (zapalenia oskrzeli, skaza białkowa)
- Factor 7 - Objawy w okresie niemowlęcym (przyrosty masy ciała, ulewania)
- Factor 8 - Dolegliwości obecne u dziecka (bóle brzucha, odbijania)

Wartości ładunków czynnikowych zmiennych ankietowych w analizie czynników ryzyka RŻP przedstawiają rysunki 6 i 7.



Rys. 6. Ładunki czynnikowe w analizie czynników ryzyka refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą (dla czynników 1-4).



Rys. 7. Ładunki czynnikowe w analizie czynników ryzyka refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą (dla czynników 5-8).

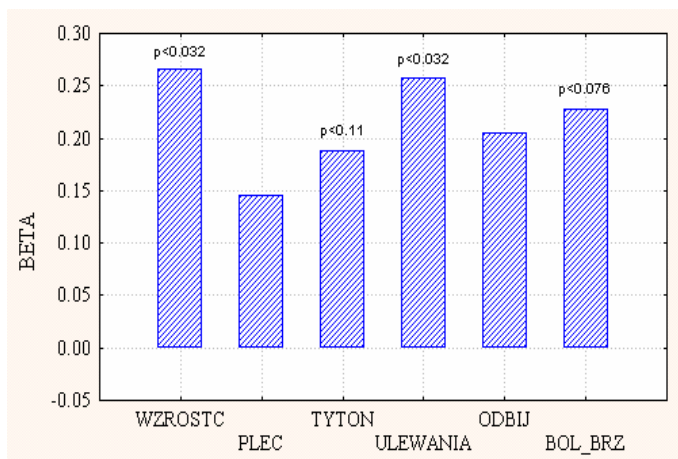
W oparciu o wyniki analizy czynnikowej dokonano następnie analizy regresji wielorakiej określającej współzależności pomiędzy danymi

anamnesticznymi, a wystąpieniem i stopniem nasilenia RŻP. Analizę regresji wielorakiej prowadzono w odniesieniu do:

- 1 Zmiennej "REFLUKS", przyjmującej dwie możliwe wartości: 0 lub 1 i określającej w ten sposób występowanie lub niewystępowanie RŻP.
- 2 Zmiennej "BOIX", o rozkładzie ciągłym, określającej stopień nasilenia RŻP i odpowiadającej wartościom współczynnika Boix-Ochoa określanego na podstawie analizy zapisu pH-metrycznego.

Przeprowadzono także analizę dyskryminacyjną dla zmiennej "REFLUKS" celem wyeliminowania możliwego wpływu na wyniki analizy regresji wielorakiej różnego od normalności rozkładu niektórych zmiennych ankietowych.

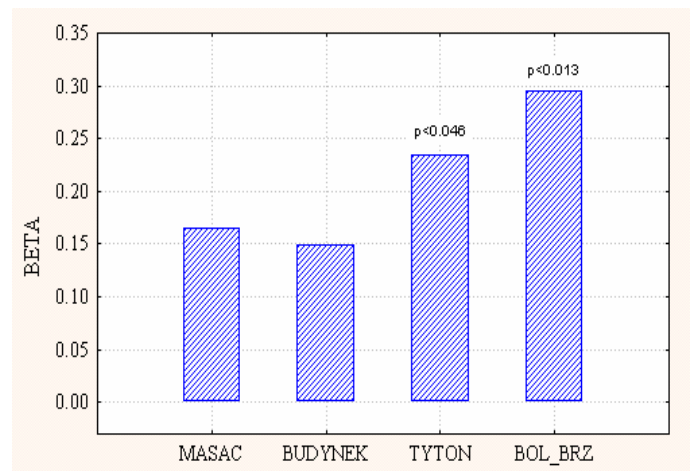
Na podstawie przeprowadzonej analizy regresji wielorakiej stwierdzono, że czynnikami najsilniej związanymi z wystąpieniem RŻP u dzieci z astmą oskrzelową są: wzrost centylowy ( $p<0.032$ ) i ulewania w wywiadzie w okresie niemowlęcym ( $p<0.032$ ). Dodatnią korelację z wystąpieniem RŻP wykazano także dla palenia tytoniu w otoczeniu dziecka i podawanych w wywiadzie bólów brzucha i odbijań oraz płci żeńskiej, jednak korelacje te nie były istotne statystycznie (rys. 8).



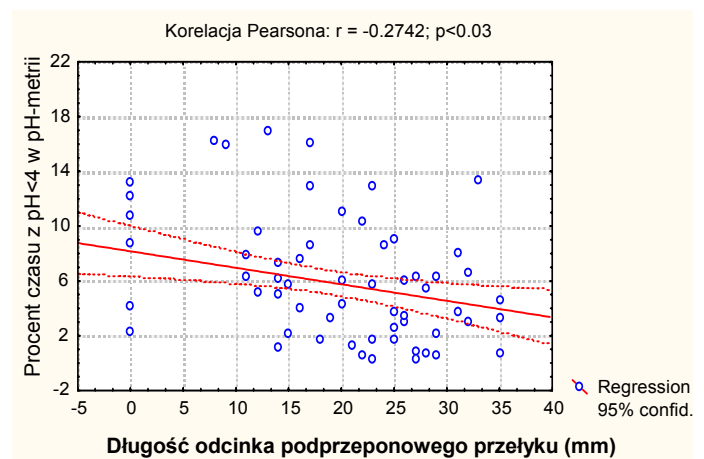
Rys. 8. Analiza regresji wielorakiej czynników związanych z wystąpieniem refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą oskrzelową (zmienna zależna: "REFLUX").  $R=0.52311112$ ;  $R^2=0.27364524$ ;  $F(6,59)=3.7046$ ;  $p<0.00343$ ; Błąd standardowy estymacji: 0.44987.

Analizując metodą regresji wielorakiej wpływ poszczególnych parametrów ankietowych na wartości współczynnika Boix-Ochoa (uznawanego za miarę nasilenia RŻP u dzieci), wykazano z kolei, że czynnikami najsilniej związanymi

z nasileniem RŻP u dzieci z astmą są: palenie tytoniu w otoczeniu dziecka ( $p<0.046$ ) i podawane w wywiadzie bóle brzucha ( $p<0.013$ ).



Rys. 9. Analiza regresji wielorakiej czynników związanych ze stopniem nasilenia refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą oskrzelową (zmienna zależna: „BOIX”).  $R=0.44997001$ ;  $R^2=0.20247301$ ;  $F(4,61)=3.8716$ ;  $p<0.00723$ ; Błąd standardowy estymacji: 13.488.



Rys. 10. Zależność procentu czasu z  $pH<4$  w pH-metrii od długości podprzeponowego odcinka przełyku w badaniu USG ( $n=66$ ). Korelacja Pearsona,  $R = -0.2742$ ;  $p < 0.03$ .

Analizując zależności wyników każdego z czterech parametrów ocenianych w badaniu ultrasonograficznym (długość odcinka podprzeponowego przełyku - EL, kształt kąta Hisa - HIS, objaw dziubu, obecność refluksów w badaniu w czasie rzeczywistym) z poszczególnymi parametrami badania pH-metrycznego (całodobowymi oraz wydzielonymi dla okresu nocnego) wykazano, że z rozpoznaniem RŻP na podstawie pH-metrii najlepiej koreluje wynik USG stwierdzający skrócenie podprzeponowego odcinka przełyku (EL). Im krótszy EL, tym średnio wyższy procent czasu z  $pH<4$

w 24-godzinnej pH-metrii (rys. 10). Korelacja ta jest znamienna statystycznie ( $p < 0.03$ ).

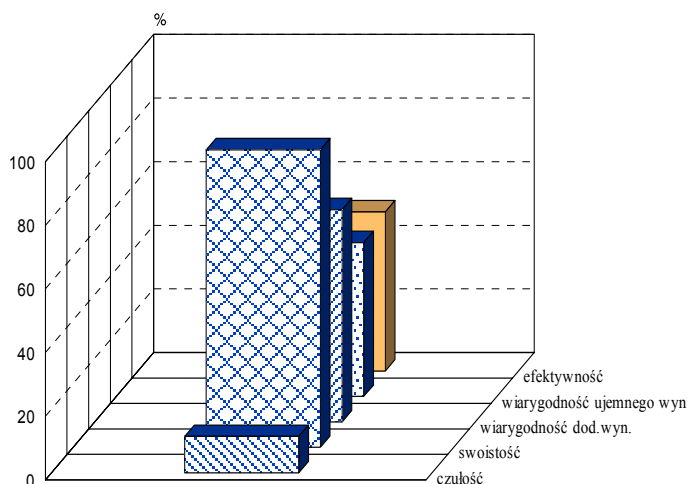
Przeprowadzono także (metodą analizy wariancji) porównanie wyników pH-metrycznych z pozostałymi pozostałymi trzema parametrami badania USG (obrazem kąta Hisa, objawem dziobu i obecnością epizodów refluksowych w badaniu w czasie rzeczywistym). Nie wykazano żadnych istotnych korelacji pomiędzy nimi, a którymkolwiek z parametrów badania pH-metrycznego.

Uznając pH-metrię za złoty standard rozpoznawania RŻP określono następnie dla badania USG:

- 1 Czułość diagnostyczną
- 2 Swoistość diagnostyczną
- 3 Wiarygodność dodatniego wyniku
- 4 Wiarygodność ujemnego wyniku
- 5 Efektywność diagnostyczną

W pierwszej kolejności wykonano ocenę metody, w której jako wynik dodatni rozpoznania refluksu w badaniu USG przyjęto równoczesne wystąpienie trzech wybranych wcześniej czynników (EL < 17 mm + liczne epizody w czasie rzeczywistym + całkowicie rozwarty HIS). Jako wynik ujemny USG przyjęto sytuację, w której chociaż jeden z analizowanych czynników nie spełniał nałożonego warunku.

Wyniki oceny metody ultrasonograficznego rozpoznawania RŻP wg tak przyjętych kryteriów przedstawia rysunek 11.



Rys. 11. Wyniki ultrasonograficznej oceny refluksu żołądkowo-przelykowego u dzieci z astmą ( $n=66$ ) w porównaniu z pH-metrią jako metodą wzorcową. Refluks w usg = (EL < 17 mm) i (HIS- całkowicie rozwarty) i (Epizody refluksowe-liczne lub długotrwałe).

W porównaniu do badania pH-metrycznego, badanie USG, przy tak przyjętych kryteriach rozpoznawania RŻP, cechuje się wysoką swoistością diagnostyczną (tylko 2 przypadki rozpoznania fałszywie dodatnich w badanej grupie, swoistość 93,55 %). Bardzo niska jest natomiast czułość badania (liczne rozpoznania fałszywie ujemne, czułość 11,43 %).

Dokonano także oceny metody USG przyjmując za wynik dodatni badania w kierunku RŻP wystąpienie chociaż jednego z analizowanych czynników (EL < 17 mm lub HIS całkowicie rozwarty lub liczne epizody refluksowe w badaniu w czasie rzeczywistym). Za wynik ujemny wystąpienia refluksu w badaniu USG przyjęto wynik, w którym żaden z analizowanych czynników nie spełniał nałożonego warunku. Przy tak ustalonych kryteriach ultrasonograficznej oceny RŻP znacząco rośnie czułość diagnostyczna (mniej przypadków fałszywie ujemnych, czułość 60 %), spada natomiast swoistość (więcej przypadków fałszywie dodatnich, swoistość 58,06 %).

## 5 DYSKUSJA

Częste występowanie RŻP u chorych na astmę oskrzelową jest przedmiotem wielu badań. Szczególne zainteresowanie tym zjawiskiem jest związane z doniesieniami, że objawy astmy oskrzelowej mogą być nietypową manifestacją choroby refluksowej przełyku [10, 12, 26]. Zdaniem wielu autorów rozpoznanie RŻP u chorego z objawami astmy powinno skłaniać do włączenia leczenia refluksu, nawet przy braku objawów ze strony przewodu pokarmowego [26, 31].

W omawianej pracy obecność RŻP wykazano u 53,03 % dzieci z astmą. U 16,67 % dzieci refluks można określić jako bardzo nasilony ( $\text{pH} < 4$  wyższe niż 10%). Wyniki te są zbliżone do danych z piśmiennictwa [2, 4, 8, 16, 30]. Gustafsson i wsp. wykazali nieprawidłowe zapisy pH-metryczne u 50% dzieci z astmą przewlekłą umiarkowaną i ciężką [16]. Tucci i wsp. stwierdzili RŻP u 75% dzieci z astmą trudną do kontroli ("difficult-to-control asthma") [30]. Najwyższy odsetek RŻP u dzieci podali Andze i wsp., którzy badając 139 dzieci z astmą wykazali 76% nieprawidłowych pH-metrii, w tym aż u 41% RŻP określono jako ciężki [2].

W badanej grupie wykazano częstsze występowanie RŻP u dziewcząt, ale różnica nie była

znamienna statystycznie. Powszechnie uważa się, że do wystąpienia RŻP predysponuje płć męska [25], także astma w wieku dziecięcym jest częstsza u chłopców [24]. Tucci i wsp. stwierdzili znamiennie częstsze występowanie RŻP w astmie u chłopców [30]. Należy jednak zauważyć, że grupa chłopców cechowała się znamiennie statystycznie wyższymi wartościami przesunięcia alkalicznego, czyli procentu czasu z  $\text{pH} > 7,5$  w przełyku. Zdaniem DeMeestera nadmierna alkalizacja przełyku ( $\text{pH} > 7,5$ ) jest patologią tak samo jak spadek  $\text{pH}$  poniżej 4 [9]. Z tego punktu widzenia można mówić nie tyle o większym nasileniu RŻP u dziewcząt z astmą, co raczej o odmiennościach obrazu  $\text{pH}$ -metrycznego u obu płci.

W badanej grupie większość (75,76%) stanowiły dzieci z astmą atopową. Podawany w piśmiennictwie odsetek atopii wśród dzieci z objawami astmy jest nieco niższy i według różnych danych wynosi 25-63 % [24, 28]. Badana grupa nie była w jakikolwiek sposób selekcjonowana pod tym kątem, wydaje się więc, że można przyjąć odsetek 76% atopii za reprezentatywny dla dzieci z astmą mieszkających w przemysłowym terenie Górnego Śląska.

Częstość rozpoznawania RŻP u dzieci z astmą atopową i nieatopową nie różniła się w sposób znamienny. Podobny brak korelacji podają Tucci i wsp. [30] oraz Blecker i wsp. [4]. Pomimo zbliżonej częstości rozpoznawania RŻP w powyższych dwóch grupach dzieci, wykonane porównanie nasilenia RŻP w oparciu o wskaźnik Boix-Ochoa wykazało znamiennie statystycznie większe nasilenie RŻP u dzieci z astmą nieatopową. Znamiennie niższe u dzieci bez cech atopii były również średnie i mediany wartości  $\text{pH}$  w przełyku w zapisie całodobowym.

Stopień ciężkości astmy nie wpływał na częstość występowania i nasilenie RŻP w badanej grupie. RŻP występował nieco częściej u dzieci z astmą przewlekłą umiarkowaną i ciężką, różnica nie była jednak znamienna statystycznie. Większość autorów uważa, że RŻP jest częstszy u dzieci z astmą ciężką i trudną do kontroli [3, 30]. Istnieją jednak doniesienia przeciwne, jak badania Vincenta i wsp. [33] którzy nie wykazali znamiennego statystycznie związku RŻP ze stopniem ciężkości astmy.

Silną dodatnią korelację wykazano natomiast pomiędzy występowaniem i nasileniem RŻP, a czasem trwania astmy. Refluks był ponadto

częstszy i bardziej nasilony u dzieci, u których astmę rozpoznano w młodszym wieku.

Czas trwania choroby zasadniczej jest znany czynnikiem ryzyka ujawnienia się RŻP u dorosłych chorych na astmę. Większy udział RŻP w patogenezie astmy niemowlęcej, w porównaniu z astmą zaczynającą się u dzieci starszych, był opisywany w piśmiennictwie. Dowodem tego miał być pozytywny wpływ leczenia prokinetycznego na częstość występowania "świszczącego oddechu" (wheezing) u niemowląt i małych dzieci [18]. Pewnym zaskoczeniem może być natomiast duża siła korelacji ( $p < 0.005$ ) prawie wszystkich parametrów  $\text{pH}$ -metrii z czasem trwania astmy i wiekiem jej ujawnienia się, przy zupełnym braku takich korelacji z wiekiem dziecka w chwili badania. Mówiąc obrazowo, dla ryzyka wystąpienia RŻP u dziecka z astmą ważny jest nie wiek biologiczny, ale "wiek choroby" skorygowany o dodatkowy czynnik ryzyka "astma niemowlęca i wczesnodziecięca". RŻP jest najbardziej nasilony u dzieci, u których astma zaczęła się w pierwszych 3 latach życia i trwa ponad 8 lat.

Tak silna zależność nasilenia RŻP od czasu trwania astmy sugeruje, że duże znaczenie mają utrwalone zmiany układu oddechowego, a więc raczej astma jest przyczyną refluksu: przewlekłe wdechowe ustawienie klatki piersiowej powoduje spłaszczenie przepony i skrócenie podprzeponowego odcinka przełyku czyli osłabia barierę antyrefluksową. Zwiększenie ciśnienia wewnątrzbrzusznego w czasie napadów duszności oraz odruchowy rozkurcz LES w odpowiedzi na rozdęcie płuc sprzyjają powstawaniu epizodów refluksowych [6]. Powstający stan zapalny przełyku zaburza jego motorykę upośledzając oczyszczanie przełyku z treści refluksowej i błędne koło się zamyka.

Rolę skrócenia podprzeponowego odcinka przełyku potwierdzają też badania ultrasonograficzne. Potwierdziły one silną zależność nasilenia refluksu od skrócenia podprzeponowej części przełyku. Mniejszą rolę przywiązuje się obecnie do jatrogennego wpływu leków stosowanych w astmie. Postulowane wcześniej nasilenie RŻP przez teofilinę i agonistów receptora adrenergicznego  $\beta_2$  nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, co także potwierdziła niniejsza praca.

Szczególna chronobiologia astmy, cechująca się u dużej części chorych dominacją objawów

w drugiej połowie nocy sprawia, że potencjalna rola nocnych epizodów RŻP w wywoływaniu objawów astmy jest chętnie analizowana przez badaczy zajmujących się patogenezą astmy [11, 22]. W badanej grupie 32% dzieci zgłaszało, że astmatyczne objawy nocne są u nich dominujące lub bardzo nasilone. W pH-metrii nasilone refluksy nocne (czas  $\text{pH} < 4$  w okresie nocnym wyższy od 2,4%) wykazano u 21,2% dzieci. Dzieci z dolegliwościami nocnymi w wywiadzie miały wyższe wartości procentowe czasu  $\text{pH} < 4$  i dłuższe czasy trwania najdłuższych epizodów refluksowych nie tylko w odniesieniu do okresu nocnego ale i w zapisie całodobowym. Wyniki te są zgodne z podawanymi przez Martina i wsp., którzy stwierdzili częstsze występowanie RŻP u dzieci z dominującymi nocnymi dusznościami [21]. Ekstrom i Tibbling wykazali, że nocne refluksy w pH-metrii dobrze korelują z porannymi spadkami PEF [11]. Jak wykazał Fyderek większe nasilenie refluksów nocnych koreluje ze skróceniem strefy podwyższonego ciśnienia LES, spadkiem ciśnienia LES i zmniejszeniem się czasu trwania fal perystaltycznych w trzonie przełyku [14].

Wyniki badań sugerują wyraźny związek pomiędzy subiektywnymi, astmatycznymi dolegliwościami nocnymi u dzieci, a występowaniem nocnego RŻP. Należy jednak zwrócić uwagę, że u żadnego z dzieci refluksy nocne występujące w trakcie badania pH-metrii nie wyindukowały napadu duszności.

Najważniejszym wnioskiem z porównania wyników badań USG i pH-metrii jest stwierdzenie, że żaden z wyników uzyskiwanych z badania USG nie jest w stanie przewidzieć ryzyka występowania nasilonych refluksów nocnych. PH-metria, jako badanie obiektywne i 24-godzinne, a więc obejmujące cały okres nocny, jest jedynym dostępnym badaniem mogącym potwierdzić nocny RŻP.

Warunki środowiskowe i rodzinne mają udokumentowany wpływ zarówno na stan astmy oskrzelowej jak i na wystąpienie RŻP. W omawianej pracy próbowano wykazać, czy metodą analizy regresji wielorakiej uda się określić czynniki ryzyka wystąpienia i stopnia nasilenia RŻP u dzieci z astmą. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że z wystąpieniem RŻP u dzieci z astmą najsilniej dodatnio związane są: wzrost centylowy i ulewania w okresie niemowlęcym, zaś ze stopniem nasilenia RŻP:

bóle brzucha w wywiadzie i palenie tytoniu w otoczeniu dziecka.

W piśmiennictwie brak doniesień, jakoby RŻP miał jakikolwiek związek ze wzrostem wyższym niż przeciętny. Znany jest natomiast fakt nieco częstszego występowania RŻP u osób otyłych [25].

Drugim, poza wzrostem centylowym, czynnikiem najbardziej znamienne skorelowanym z wystąpieniem RŻP, u badanych dzieci z astmą, było stwierdzenie w wywiadzie ulewania pokarmu w okresie niemowlęcym. Ulewanie jest najczęstszym, typowym objawem RŻP i choroby refluksowej u niemowląt. Jest też, jak wiadomo, objawem przemijającym wraz z dojrzewaniem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz pionizacją dziecka. Przy braku towarzyszących zaburzeń rozwoju somatycznego i schorzeń układu oddechowego ulewanie pokarmu uważane jest za objaw niemal fizjologiczny, bo występujący nawet u 40% niemowląt [32]. Tymczasem okazuje się, że ulewanie w niemowlęctwie dobrze koreluje z nieprawidłowymi zapisami pH-metrii także w wieku lat kilku, a nawet kilkunastu. Fakt ten ma poważne implikacje kliniczne, sugeruje bowiem, że możliwa jest ewolucja obrazu choroby refluksowej przełyku, od typowych objawów w wieku niemowlęcym do postaci atypowej w wieku dziecięcym.

Oceniając metodą analizy regresji wielorakiej wpływ czynników rodzinnych i środowiskowych na nasilenie RŻP (oceniane na podstawie wartości współczynnika Boix-Ochoa), wykazano znamienne statystycznie korelacje z paleniem tytoniu w otoczeniu dziecka i bólami brzucha w wywiadzie.

Palenie tytoniu jest ważnym czynnikiem ryzyka zarówno rozwoju astmy oskrzelowej jak i choroby refluksowej przełyku. [13, 19]. Nie dziwi więc wykazanie takiej zależności u badanych dzieci z astmą. Istnieją jednak doniesienia nie potwierdzające tak ścisłych korelacji. Blecker i wsp., stwierdzając RŻP u 63% dzieci z astmą, nie wykazał żadnego związku jego wystąpienia z paleniem tytoniu w domu [4].

Drugim z czynników najlepiej korelujących z nasileniem RŻP były stwierdzone w wywiadzie bóle brzucha. Pomimo wysokiej częstości rozpoznawania RŻP u dzieci z astmą, zwraca uwagę skąpość objawów ze strony przewodu pokarmowego. Żadne z badanych dzieci nie miało w przeszłości rozpoznawanej ani podej-

rzewanej choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego (było to kryterium włączenia do badań). Starannie zebrany wywiad ujawnił jednak występowanie w przeszłości określonych dolegliwości, z których najczęstsze były bóle brzucha (33,3%), zaś analiza statystyczna wykazała znamienne częstsze występowanie bólów brzucha (48,57%) i odbijań (20%) u dzieci z astmą i RŻP w porównaniu do grupy z prawidłowymi zapisami pH-metrii. Były to objawy niezbyt nasilone, sporadyczne i nie zmuszające do diagnostyki gastroenterologicznej, wydaje się jednak, że nie należy ich lekceważyć.

Na podstawie przeprowadzonych badań można pokusić się o stworzenie modelowego obrazu dziecka chorującego na astmę, szczególnie zagrożonego współwystępującym, nasilonym RŻP. Jest to dziewczynka, wyższa niż większość rówieśniczek, chorująca na astmę od pierwszych lat życia, której choroba trwa już kilka lat. W okresie niemowlęcym często ulewała, a w domu jest narażona na bierne palenie tytoniu. W obrazie choroby zasadniczej dominują u niej nocne napady astmatyczne, a przeprowadzona diagnostyka nie wykazała cech atopii. Okresowo skarży się na bóle brzucha lub odbijania, choć objawy te nie są bardzo nasilone.

Występowanie u dziecka z astmą opisanych powyżej czynników ryzyka, powinno skłaniać do wszczęcia specjalistycznej diagnostyki w kierunku refluksu żołądkowo - przełykowego.

## 6 WNIOSKI

- ◆ W diagnostyce i leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci należy rozważać możliwość współistnienia refluksu żołądkowo-przełykowego.
- ◆ Staranne zebranie wywiadu pozwala na wiarygodne wyodrębnienie wśród dzieci z astmą grupy wymagającej diagnostyki w kierunku refluksu żołądkowo-przełykowego.
- ◆ Diagnostyka w kierunku refluksu żołądkowo-przełykowego jest szczególnie wskazana w przypadku stwierdzenia: astmy nieatopowej, dominujących lub nasilonych objawów nocnych, długiego czasu trwania astmy lub istnienia jej objawów od wczesnego dzieciństwa, narażenia na bierne palenie tytoniu, a także w przypadku stwierdzenia w wywiadzie okresowych bólów brzucha i odbijań oraz ulewań w okresie niemowlęcym.
- ◆ Płeć, wiek, stopień ciężkości astmy i rodzaj stosowanego leczenia nie mają istotnego wpływu na częstość występowania i nasilenie refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą.
- ◆ Badanie ultrasonograficzne jest pomocne w rozpoznawaniu refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą, nie może jednak zastąpić pH-metrii, zwłaszcza w przypadku podejrzenia refluksów nocnych.
- ◆ Najważniejszym ultrasonograficznym objawem refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą jest skrócenie podprzeponowego odcinka przełyku.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) American Thoracic Society (1962). Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 85, 762-768.
- 2) Andze G.O., Brandt M.L., St. Vil D., Bensoussan A.L., Blanchard H. (1991). Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J. Pediatr. Surg.* 26 (3), 295-299.
- 3) Balson B.M., Kravitz E.K.S., McGeedy S.J. (1998) Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81, 159-164.
- 4) Blecker U., de Pont S.M., Hauser B., Chouraqui J.P., Gottrand F., Vandenplas Y. (1995) The role of "occult" gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. *Acta Gastroenterol. Belg.* 58(5-6), 348-352.
- 5) Boix-Ochoa J. (1985) Pediatric aspects of 24-hour pH monitoring. W: *Esophageal Disorders: Patophysiology and Therapy*, Ed. by T.R. DeMeester and D.B. Skinner, New York, Raven Press.
- 6) Boyle J.T., Altschuler S.M., Patterson B.L., Pack A.L., Cohen S. (1986) Reflex inhibition of the lower esophageal sphincter (LES) following stimulation of pulmonary vagal afferent receptors [abstract]. *Gastroenterology* 90, 1353.
- 7) Chmielewska-Szewczyk D. (1995) Choroby alergiczne. W: *Pediatrics*. Red: Górnicki B., Dębiec B., Baszczyński J. Warszawa: PZWL.
- 8) Cucchiara S., Santamaria F., Minella R., Alfieri E., Scoppa A., Calabrese F., Franco M.T., Rea B., Salvia G. (1995) Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 90(10), 1791-1795.
- 9) DeMeester T.R., Johnson L.F., Joseph G.J., Toscano M.S., Hall A.W., Skinner D.B. (1976) Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann. Surg.* 184, 459-470.
- 10) Donnelly R.J., Berrisford R.G., Jack C.I.A., Tran J.A., Evans C.C. (1993) Simultaneous tracheal and esophageal pH monitoring: investigating reflux-associated asthma. *Ann. Thorac. Surg.* 56, 1029-1034.
- 11) Ekstrom T., Tibbling L. (1988) Gastro-oesophageal reflux and nocturnal asthma. *Eur. Respir. J.* 1, 636-638.
- 12) Foglia R.P., Fonkalsrud E.W., Ament M.E., Byrne W.J., Berquist W., Siegel S.C., Katz R.M., Rachelefsky G.S.

- (1980) Gastroesophageal fundoplication for the management of chronic pulmonary disease in children. *Am. J. Surg.* 140: 72-79.
- 13) Frischer T., Kuhr J., Meinert R., Karmaus W., Urbanek R. (1993) Influence of maternal smoking on variability of peak expiratory flow rate in school children. *Chest.* 104, 1133-1137.
- 14) Fyderek K. (1997) Ocena motoryki przełyku w wybranych schorzeniach u dzieci. *Rozprawa habilitacyjna*. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
- 15) Gomes H., Menanteau B. (1991) Gastro-esophageal reflux: comparative study between sonography and pH monitoring. *Pediatr. Radiol.* 21, 168-174.
- 16) Gustafsson P.M., Kjellman N.I.M., Tibbling L. (1990) Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal esophagus. *Arch. Dis. Child.* 65, 1255-1258.
- 17) Harding S.M., Richter J.E. (1997) The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest.* 111, 1389-1402.
- 18) Ibero M., Ridao M., Artigas R., Martin B., Tresserras R. (1988) Cisapride treatment changes the evolution of infant asthma with gastroesophageal reflux. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 8 (3), 176-179.
- 19) Jachimowicz M. (1996) Ocena czynników ryzyka odpływów żołądkowo-przełykowych i pęcherzowo-moczowodowych u niemowląt i małych dzieci. *Praca doktorska*. Śląska Akademia Medyczna w Katowicach.
- 20) Mansfield L.E., Stein M.R. (1978) Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann. Allergy.* 10, 224-226.
- 21) Martin M.E., Grunstein M.M., Larsen G.L. (1982) The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann. Allergy.* 49, 318-322.
- 22) Martin R.J. (1994) Nocturnal asthma. *Ann. Allergy.* 72, 5-10.
- 23) National Asthma Education Program (1991) Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 88 (supl.), 425-534.
- 24) NHLB/WHO Workshop Report (1995) Global strategy for asthma management and prevention. *National Heart, Lung and Blood Institute Publication*. No 95-3659.
- 25) Orenstein S.R. (1994) Gastroesophageal reflux. W: *Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders*. Editor: P. E. Hyman, C. Di Lorenzo, New York, Academy Professional Information Service, Inc.
- 26) Orenstein S.R., Orenstein D.M. (1988) Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J. Pediatr.* 112, 847-858.
- 27) Osler W. (1882) *The principles of medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger.
- 28) Pearce N., Pekkanen J., Beasley R. (1999) How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax.* 54, 268-272.
- 29) Postma D.S., Bleecker E.R., Amelung P.J., Holroyd K.J., Xu J.F., Panhuysen C.I.M., Meyers D.A., Levitt R.C. (1995) Genetic susceptibility to asthma: bronchial hyper-responsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.* 333, 894-900.
- 30) Tucci F., Resti M., Fontana R., Novembre E., Lami C.A., Vierucci A. (1993) Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 17, 265-270.
- 31) Vandeplass Y. (1997) Asthma and gastroesophageal reflux. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 24, 89-99.
- 32) Vandeplass Y., Belli D., Benhamou P.H., Cadranet S., Cezard J.P., Cucchiara S., Dupont C., Faure C., Gottrand F., Hassall E., Heymans H.S.A., Kneepkens C.M.F., Sandhu B.K. (1996) Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: a reappraisal. *Acta Paediatr.* 85, 531-534.
- 33) Vincent D., Cohen-Jonathan A.M., Leport J., Merrouche M., Geronimi A., Pradaliere A., Soule J.C. (1997) Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur. Respir. J.* 10, 2255-2259.
- 34) Westra S.J., Wolf B.H., Staalman Ch.R. (1990) Ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux and hiatal hernia in infants and young children. *J. Clin. Ultrasound.* 18, 477-485.
- 35) Working group of ESPGHAN (1992) A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of data for diagnosis of gastroesophageal reflux. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 14, 467-471.

