

# Wpływ refluksu żołądkowo-przełykowego mierzonego przy użyciu pH-impedancji na stopień kontroli astmy oskrzelowej u dzieci i młodzieży

Influence of gastroesophageal reflux measured by pH-impedance on asthma control degree in children and youth

Anna Szaflarska-Popławska<sup>1</sup>, Cezary Popławski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Zakład Endoskopii Gastroenterologicznej *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (2): 110–117  
DOI: 10.5114/pg.2011.21721

**Słowa kluczowe:** pH-impedancja, refluks żołądkowo-przełykowy, astma oskrzelowa, dzieci.

**Key words:** pH-impedance monitoring, gastroesophageal reflux, asthma, children.

---

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, faks +48 52 585 40 86, e-mail: klped@cm.umk.pl

## Streszczenie

**Cel:** Ocena zależności między nasileniem refluksu żołądkowo-przełykowego (*gastroesophageal reflux* – GER) a stopniem kontroli astmy oskrzelowej (AO) u dzieci i młodzieży.

**Materiał i metody:** U 74 dzieci i młodzieży w wieku 4–18 lat (średnia wieku 11,8 roku), w tym 40 płci męskiej i 34 płci żeńskiej, z AO (48 pacjentów z kontrolowaną, 8 z częściowo kontrolowaną i 18 z niekontrolowaną AO), wykonano 24-godzinną pH-impedancję (Sandhill Scientific Inc., USA). Kryterium włączającym do badania było niestosowanie leków przeciwwydzielniczych przez co najmniej 7–10 dni przed badaniem.

**Wyniki:** Reflaks żołądkowo-przełykowy kwaśny rozpoznano u 31 (41,9%), niekwaśny – u 6 (8,1%), mieszany – u 19 pacjentów (25,7%), natomiast u 18 (24,3%) nie stwierdzono cech tej choroby. Łączna liczba wszystkich zdarzeń GER wyniosła 5549, w tym 62,4% dotyczyło incydentów kwaśnych, a 37,6% niekwaśnych. Całkowita liczba refluksów proksymalnych wyniosła 1977 (35,6%), z czego 68,8% stanowiły incydenty kwaśne, a 31,2% niekwaśne. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów z astmą kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną w zakresie analizowanych parametrów pH-impedancji. Objawy ze strony układu oddechowego zgłaszało 19 pacjentów (14 – kaszel, 5 – duszność), u 6 spośród nich stwierdzony objaw wystąpił 5-krotnie lub częściej (u 3 – kaszel, u 3 – duszność), indeks refluksowy (z incydentami kwaśnymi) był dodatni tylko u 2 pacjentów z napadami duszności.

## Abstract

**Aim:** To assess the relationship between severity of gastroesophageal reflux (GER) and asthma control degree (AO) in children and youth.

**Material and methods:** In 74 children and teenagers, aged from 4 to 18 years (average age 11.8 years), 40 males and 34 females with bronchial asthma, including 48 with controlled asthma, 8 with partly controlled asthma and 7 with uncontrolled asthma, 24-h pH-impedance was performed (Sandhill Scientific Inc., USA). Anti-reflux medication was ceased at least 7-10 days before the study.

**Results:** Acid GER was found together in 31 patients (43.2%), non-acid GER in 6 patients (8.1%), but mixed GER in 19 patients (25.7%). Eighteen patients (24.3%) were found not to suffer from GER. There were a total of 5549 reflux events detected by pH-impedance; 62.4% were characterized as acid and 37.6% as non-acid. There were a total of 1977 proximal reflux events; 68.8% were characterized as acid and 31.2% as non-acid. There were no statistically significant differences between groups with controlled, partly controlled and uncontrolled asthma concerning analysed pH-impedance parameters. Respiratory symptoms reported during the study by only 6 patients included cough (3 patients) and dyspnoea (3 patients). Only in 2 did the symptoms (dyspnoea) correlate with acid reflux episodes.

**Conclusions:** The majority of children with asthma do have GER, most often acid or mixed GER. There is no relationship between the severity of GER and the degree of asthma con-

**Wnioski:** Większość dzieci i młodzieży z AO ma GER, najczęściej kwaśny lub mieszany. Nasilenie GER nie wpływa istotnie na stopień kontroli AO. U dzieci i młodzieży z AO incydenty proksymalne GER występują często, co nie oddziałuje jednak na stopień kontroli choroby podstawowej. Analiza związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy AO i GER u dzieci i młodzieży jest trudna ze względu na słabą rejestrację objawów oddechowych podczas badania.

## Wstęp

Intensywne badania dotyczące związku astmy oskrzelowej (AO) z refluksiem żołądkowo-przełykowym (*gastroesophageal reflux* – GER) prowadzone są od ponad 20 lat. Nie ma wątpliwości, że u pacjentów z AO częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się chorobę refluksową przełyku. Wyniki systematycznego przeglądu piśmiennictwa obejmującego 28 badań epidemiologicznych wskazują na obecność objawów choroby refluksowej przełyku u 59,2% pacjentów z AO i aż u 75% pacjentów z astmą trudną w porównaniu z 38,1% w grupie kontrolnej [1, 2]. Częstość występowania AO u osób z chorobą refluksową przełyku oceniono na 4,6% w porównaniu z 3,9% w grupie kontrolnej. Nieprawidłowy wynik badania pH-metrycznego przełyku stwierdza się u 14,8–81,8% pacjentów z AO, a włączając do analizy jedynie pacjentów bez typowych objawów (zgaga i/lub regurgitacje) u 10–50% [1]. Młodzi dorośli z nocnymi objawami refluksowymi częściej chorują na AO i skarżą się na objawy oddechowe niż pacjenci bez objawów nocnych [3]. Trzykrotnie więcej pacjentów z astmą niż osób z grupy kontrolnej budzi się w nocy z powodu objawów refluksowych oraz pojawiających się jednocześnie z nimi dolegliwości oddechowych [4]. Częstość występowania nadżerkowego zapalenia przełyku u pacjentów z AO szacuje się na 27,8–47,4% [1].

W piśmiennictwie jest niewiele publikacji oceniających zależność między nasileniem choroby refluksowej przełyku a ciężkością AO, a ich wyniki są sprzeczne. W badaniach Gatto i wsp. [5] częstość występowania objawów refluksowych zależała od stopnia ciężkości AO. Na objawy refluksowe skarżyło się 30% pacjentów z astmą łagodną, 46% – umiarkowaną i 70% – ciężką. W badaniach autorów japońskich [6] stopień ciężkości astmy korelował pozytywnie z nasileniem zmian endoskopowych w obrębie przełyku. Odmienne wyniki badań przedstawili Compte i wsp. [7]. Wykazali oni, że wynik badania pH-metrycznego przedstawiony jako punktacja DeMeestera nie zależy od stopnia ciężkości AO. Podobnie Vincent i wsp. [8] nie stwierdzili korelacji pomiędzy wynikami badań czynnościowych płuc a parametrami pH-metrii przełyku czy napięciem dolnego zwieracza przełyku.

There are many full-column reflux episodes in children and youth with asthma, but they have no impact on the asthma control degree. The analysis of the cause-and-effect relationship between GER and asthma in children and youth is difficult because of the small number of symptoms recorded during the pH-impedance monitoring and the small number of symptoms correlated with reflux.

Sprzeczne są również wyniki dwóch badań oceniających związek czasowy pomiędzy chorobą refluksową przełyku a AO. W badaniach Ruigomez i wsp. [9] wykazano nieistotnie statystycznie zwiększone ryzyko nowego rozpoznania AO u pacjentów z chorobą refluksową przełyku w porównaniu z grupą kontrolną bez tego schorzenia. Dane amerykańskie [10] wskazują natomiast na zwiększenie ryzyka hospitalizacji z powodu AO u pacjentów, którzy wcześniej byli hospitalizowani z powodu zapalenia przełyku lub przepukliny rozworu przełykowego. Ostatecznie „konsensus montrealSKI” [11] podsumowuje, że choroba refluksowa przełyku może być czynnikiem nasilającym AO.

Obecnie rozważa się dwie główne hipotezy dotyczące patomechanizmu tłumaczącego związek pomiędzy AO a chorobą refluksową przełyku. Według pierwszej z nich na skutek zarzucania niewielkiej ilości treści z przełyku do dróg oddechowych dochodzi do nadreaktywności drzewa oskrzelowego. Mechanizm mikroaspiracji wydają się potwierdzać badania scyntygraficzne ze znakowanym technetem wskazujące na płucną aspirację markerów żołądkowych [12, 13] oraz obecność soli kwasów żółciowych lub pepsyny żołądkowej w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [14]. Zgodnie z teorią nerwową skurcz oskrzeli powstaje w wyniku odruchu z nerwu błędnego, będącego konsekwencją podrażnienia receptorów zlokalizowanych w błonie śluzowej przełyku na skutek rozciągnięcia ścian przełyku lub spadku pH wewnątrzprzełykowego [15]. Czynnikiem, które mogą współuczestniczyć w wyzwalaniu GER u pacjentów z astmą, są również obniżenie napięcia dolnego zwieracza przełyku, zmniejszenie ucisku przełyku przez odnogi przepony oraz wzrost różnicy ciśnień pomiędzy klatką piersiową (przełyk) a jamą brzuszną (żołądek) w czasie kaszlu [12]. Nie bez znaczenia są również leki bronchodylatacyjne stosowane w leczeniu AO. Poza teofiliną o udowodnionym działaniu zwiększającym wydzielanie kwasu solnego oraz obniżającym napięcie dolnego zwieracza przełyku, która obecnie jest rzadziej stosowana, większość leków przeciwastmatycznych może mieć mniejsze lub większe znaczenie w patogenezie choroby refluksowej u pacjentów z AO [16, 17].

W rozpoznawaniu choroby refluksowej przełyku u pacjentów z AO istotne znaczenie ma wnikliwy wywiad uwzględniający obecność nocnego kaszlu, zaostrenie objawów astmy związane ze spożyciem obfitych posiłków, alkoholu lub pozycją leżącą [12]. Wśród testów diagnostycznych pomocne mogą być zwłaszcza badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, pH-metria przełyku oraz empiryczne leczenie antysekrecyjne [18]. Badanie pH-metryczne przełyku, uważane do tej pory przez niektórych autorów za złoty standard w diagnostyce choroby refluksowej przełyku, umożliwia bezpośrednią korelację epizodów GER z incydentami duszności lub innymi objawami oddechowymi, nie jest jednak pozbawione ograniczeń [12]. Wykorzystanie pH-impedancji w diagnostyce GER pozwala na rejestrację nie tylko incydentów zarzucania treści kwaśnej, ale również monitorowanie epizodów niekwaśnych, a także ocenę wysokości, na jaką cofa się refluksat. Publikacje dotyczące wykorzystania pH-impedancji w diagnostyce GER u osób z AO są nieliczne i w większości dotyczą pacjentów dorosłych [19–23].

## Cel

Ocena zależności pomiędzy nasileniem GER mierzonego przy użyciu 24-godzinnej pH-impedancji a stopniem kontroli AO u dzieci i młodzieży.

## Material i metody

Do badania zakwalifikowano 74 dzieci i młodzieży w wieku 4–18 lat (średnia wieku 11,8 roku), w tym 40 płci męskiej i 34 płci żeńskiej, z AO, skierowanych do Kliniki Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii w celu wykonania 24-godzinnej pH-impedancji. Zgodnie z klasyfikacją Komitetu Naukowego GINA (*Global Initiative for Asthma*) zaktualizowaną w 2006 r., AO w badanej grupie pacjentów sklasyfikowano jako astmę kontrolowaną u 48 pacjentów, częściowo kontrolowaną – u 8 pacjentów, a niekontrolowaną – u 18 pacjentów. Trzydziestu pacjentów nie zgłaszało żadnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, a pozostali podawali objawy typowe dla choroby refluksowej przełyku (zgaga, bóle brzucha, uczucie cofania, *fetor ex ore*, odbijania, nudności, ból zamostkowy). Kryterium włączającym do badania było niestosowanie leków przeciwwydzielniczych oraz metyloksantyn przez co najmniej 7–10 dni przed badaniem. Stosowanie leków wziewnych (glikokortykosteroidy, długo działające  $\beta_2$ -mimetyki) oraz doustnie leków antyleukotrienowych nie było kryterium wyłączającym z badania. W dniu poprzedzającym lub następującym po pH-impedancji 27 badanych miało wykonywane badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym u 5 stwierdzono makroskopowe cechy zapalenia prze-

łyku, u wszystkich ocenione zgodnie z klasyfikacją z Los Angeles jako zmiany stopnia A.

Dwudziestoczęterogodzinną pH-impedancję wykonywano w warunkach szpitalnych z zastosowaniem aparatu i poliwinylowych sond firmy Sandhill Scientific Inc. (Highlands Ranch, Colorado, USA). U dzieci powyżej 12 lat stosowano sondy pH-metryczne dla dorosłych (ZAI-BS-01  $\geq$  18 cm z 6 kanałami impedancyjnymi i 1 kanałem pH), a u dzieci młodszych sondy pediatryczne (ZPN-BS-46E – 15–18 cm z 6 kanałami impedancyjnymi i 1 kanałem pH). U dzieci starszych (> 12 lat) elektrodę pH-metryczną umieszczano przy użyciu lokalizatora wpustu w dystalnej części przełyku, 5 cm nad proksymalnym brzegiem dolnego zwieracza przełyku, a u dzieci młodszych z wykorzystaniem reguły Strobla. Instruktaż pacjentów (lub ich opiekunów) obejmował naukę rejestracji okresów spożywania posiłków, przyjmowania pozycji horyzontalnej oraz każdego z zakodowanych objawów klinicznych.

Analizy każdego zapisu pH-impedancji dokonywano przy użyciu odpowiedniego programu komputerowego, a następnie manualnie. Pod uwagę brano: całkowitą liczbę GER, całkowitą liczbę GER kwaśnych i niekwaśnych, liczbę GER kwaśnych i niekwaśnych w pozycji leżącej i stojącej, całkowitą liczbę GER proksymalnych, liczbę GER proksymalnych kwaśnych i niekwaśnych, całkowity odsetek czasu z GER, w pozycji leżącej, w pozycji pionowej mierzonej z zastosowaniem impedancji, całkowity odsetek czasu z GER kwaśnym, w pozycji leżącej, w pozycji pionowej mierzonej z zastosowaniem impedancji, całkowity odsetek czasu z pH < 4, w pozycji leżącej, w pozycji pionowej mierzonej przy użyciu sondy pH-metrycznej, punktację DeMeestera, indeks związku każdego z zakodowanych objawów klinicznych z GER, GER kwaśnym i niekwaśnym. Objaw kliniczny uznawano za związany z GER (dodatni indeks refluksowy), jeżeli zarejestrowano go przynajmniej 5-krotnie w czasie badania i przynajmniej w 50% przypadków czasowo był związany z GER, tj. występował w ciągu 2 min przed wystąpieniem epizodu GER lub po nim. Liczbę (maksymalnie 3) i rodzaj objawów klinicznych kodowano na podstawie wywiadu udzielonego przez pacjenta i/lub jego opiekunów.

Incydent GER był rozpoznawany, gdy przynajmniej w dwóch dystalnych segmentach mierzących impedancję stwierdzano zmniejszenie impedancji o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej, a początek incydentu był rejestrowany najpierw przez segment położony bardziej dystalnie, a następnie przez segment lub kolejno przez segmenty leżące powyżej. Jako incydent GER kwaśnego identyfikowano każdy GER rozpoznany przy użyciu impedancji, któremu towarzyszyło trwające powyżej 5 s zmniejszenie pH < 4, a jako incy-

dent niekwaśny każdy GER rozpoznany przy użyciu impedancji, któremu nie towarzyszyło zmniejszenie  $\text{pH} < 4$ . Incydent GER klasyfikowano jako proksymalny, jeśli był rejestrowany przez elektrodę mierzącą impedancję zlokalizowaną na wysokości 15 cm nad proksymalnym brzegiem dolnego zwieracza przełyku w przypadku sondy dla dorosłych i na wysokości 11 cm w przypadku sondy pediatrycznej.

Refluks żołądkowo-przełykowy kwaśny rozpoznawano u pacjentów, u których całkowity odsetek czasu z GER kwaśnym zidentyfikowanym przez elektrody mierzące impedancję przekraczał 1,1%, w pozycji leżącej – 0,8%, w pozycji pionowej – 1,7%, lub jeśli indeks objawu z incydentami kwaśnymi był dodatni. Refluks żołądkowo-przełykowy niekwaśny rozpoznawano u pacjentów, u których liczba incydentów niekwaśnych przekraczała 27, lub jeśli indeks objawu z incydentami niekwaśnymi był dodatni. Refluks żołądkowo-przełykowy mieszany stwierdzono u pacjentów, którzy spełniali kryteria rozpoznania obu typów GER.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programu statystycznego STATISTICA 8.0 firmy StatSoft®. Testowanie normalności rozkładu testem Shapiro-Wilka wykazało, że badane parametry cechują się rozkładem różnym od normalnego. Zmienność tych parametrów przedstawiono w postaci mediany (Me) oraz kwartyli (dolnego  $Q_1$  i górnego  $Q_3$ ). Analizę statystyczną wykonano przy użyciu testu nieparametrycznego Kruskala-Walisa. Poziom  $p < 0,05$  przyjęto za statystycznie istotny.

## Wyniki

Czas pojedynczej pH-impedancji poddany analizie mieścił się w granicach od 18 godz. 30 min do 26 godz. 46 min.

W badanej grupie dzieci i młodzieży z AO GER kwaśny rozpoznano u 31 pacjentów (41,9%), niekwaśny – u 6 pacjentów (8,1%), a mieszany – u 19 pacjentów (25,7%). U 18 osób (24,3%) nie stwierdzono cech GER.

Łączna liczba wszystkich incydentów GER wyniosła 5549, w tym 3462 incydentów kwaśnych (62,4%) i 2087 incydentów niekwaśnych (37,6%). Całkowita liczba GER proksymalnych to 1977 (35,6%), w tym 1431 incydentów kwaśnych i 546 incydentów niekwaśnych (odpowiednio 68,8% i 31,2% ogółu incydentów proksymalnych).

Porównując analizowane parametry pH-impedancji w grupach pacjentów z różnym stopniem kontroli AO, nie stwierdzono żadnych różnic istotnych statystycznie. W grupie pacjentów z AO kontrolowaną średnia liczba incydentów GER była większa niż u dzieci z astmą częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną (78,56 vs 65,13 vs 69,83), co było związane głównie z większą liczbą incydentów niekwaśnych w tej grupie chorych

(31,77 vs 21,75 vs 21,56), ale różnice te nie były istotne statystycznie. Analizując parametry pH-impedancji związane z pozycją ciała, zaobserwowano większą liczbę incydentów kwaśnych w pozycji leżącej u pacjentów z AO niekontrolowaną w porównaniu z chorymi na AO kontrolowaną i częściowo kontrolowaną (17,83 vs 14,04 vs 16,00), ale różnice te nie były istotne statystycznie. W grupie pacjentów z AO niekontrolowaną nieistotnie statystycznie większa niż w pozostałych grupach była liczba kwaśnych refluksów proksymalnych (21,11 vs 18,71 vs 19,13) pomimo podobnej liczby ogółu incydentów proksymalnych. W grupie pacjentów z AO kontrolowaną większy niż w grupie pacjentów z AO częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną był całkowity odsetek czasu z GER (3,06% vs 2,34% vs 2,41%), a także odsetek czasu z GER w pozycji pionowej (4,91% vs 2,98% vs 3,96%) oraz leżącej (1,82% vs 1,61% vs 1,26%), całkowity odsetek czasu z GER kwaśnym (2,13% vs 1,74% vs 1,98%) i GER kwaśnym związanym z pozycją pionową (3,33% vs 2,05% vs 2,68%), żadna z tych różnic nie była jednak istotna statystycznie. Połączenie grup pacjentów z AO częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną oraz porównanie ich w zakresie analizowanych parametrów pH-impedancji z grupą dzieci z AO kontrolowaną również nie wykazało żadnych różnic istotnych statystycznie (dane nieumieszczone w publikacji). Porównanie analizowanych parametrów pH-impedancji w grupach dzieci i młodzieży z różnym stopniem kontroli AO przedstawiono w tab. I.

W badanej 74-osobowej grupie 28 pacjentów miało 1 objaw kliniczny, 22 – 2 objawy kliniczne, 5 – 3 objawy kliniczne, a 19 – nie zakodowało żadnego objawu klinicznego. Tylko 16 pacjentów (21,6%), w tym 3 bez GER, 2 – z GER niekwaśnym, 4 – z GER kwaśnym i 6 – z GER mieszanym, w trakcie trwania badania zarejestrowało przynajmniej 5-krotne wystąpienie 1 (13 pacjentów), 2 (2 pacjentów) lub 3 (1 pacjent) objawów klinicznych (łącznie 20 objawów klinicznych). Tylko 8 spośród 20 objawów klinicznych (40%) było związanych z incydentami GER. Wśród objawów klinicznych uwzględnionych w analizie (przynajmniej 5 objawów w trakcie trwania badania) były: bóle brzucha, nudności, odbijania, zgaga, kaszel, duszność, uczucie cofania pokarmu oraz chrząkanie. Objawy ze strony układu oddechowego miało 19 pacjentów (14 pacjentów – kaszel, 5 – duszność), u 6 spośród nich objaw wystąpił 5-krotnie lub częściej (u 3 pacjentów – kaszel, 3 – duszność), indeks refluksowy (z incydentami kwaśnymi) był dodatni tylko u 2 pacjentów z napadami duszności.

W grupie 13 pacjentów bez typowych objawów choroby refluksowej przełyku u 6 wynik pH-impedancji był prawidłowy, ale u pozostałych 7 dzieci rozpoznano GER niekwaśny (u 1), kwaśny (u 4) lub mieszany (u 2).

**Tabela I.** Porównanie analizowanych parametrów pH-impedancji w grupach dzieci i młodzieży z różnym stopniem kontroli astmy oskrzelowej (AO)*Table I.* Comparison of analysis of pH-impedance monitoring parameters in children and youth with different asthma control degree

Parametr	Parametry statystyczne	Grupa pacjentów z AO kontrolowaną (n = 48)	Grupa pacjentów z AO częściowo kontrolowaną (n = 8)	Grupa pacjentów z AO niekontrolowaną (n = 18)	Poziom istotności statystycznej p
liczba refluksów	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	62,50 (48,50; 100,00)	55,50 (32,50; 77,00)	60,50 (34,00; 93,00)	0,4684
liczba refluksów kwaśnych	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	45,50 (29,00; 59,50)	27,00 (14,50; 52,50)	47,00 (26,00; 70,00)	0,4432
liczba refluksów niekwaśnych	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	25,00 (12,00; 43,50)	19,00 (10,50; 29,00)	16,50 (9,00; 24,00)	0,3449
liczba refluksów kwaśnych w pozycji pionowej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	31,00 (20,50; 44,50)	23,00 (8,00; 35,50)	31,50 (11,00; 41,00)	0,613
liczba refluksów kwaśnych w pozycji poziomej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	11,00 (4,50; 20,50)	8,00 (3,00; 17,00)	9,00 (4,00; 31,00)	0,8692
liczba refluksów niekwaśnych w pozycji pionowej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	19,00 (8,50; 35,00)	13,00 (9,50; 25,00)	12,00 (7,00; 16,00)	0,1752
liczba refluksów niekwaśnych w pozycji poziomej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	3,00 (2,00; 9,50)	3,50 (2,00; 7,00)	2,00 (1,00; 7,00)	0,3351
liczba refluksów proksymalnych	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	21,50 (15,50; 34,50)	25,00 (11,00; 42,50)	19,00 (11,00; 20,00)	0,6699
liczba refluksów proksymalnych kwaśnych	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	16,00 (10,15; 22,00)	13,00 (8,00; 26,00)	15,50 (7,00; 19,00)	0,6987
liczba refluksów proksymalnych niekwaśnych	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	5,00 (3,00; 11,00)	4,00 (1,00; 15,50)	4,50 (2,00; 7,00)	0,5782
% czasu z refluksem	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2,00 (1,05; 3,95)	1,50 (1,20; 2,00)	1,75 (1,10; 4,70)	0,7113
% czasu z refluksem w pozycji pionowej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	3,05 (1,90; 6,05)	2,30 (1,55; 3,15)	2,70 (1,60; 4,70)	0,4301
% czasu z refluksem w pozycji poziomej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,65 (0,30; 1,75)	0,65 (0,25; 1,35)	0,65 (0,30; 1,50)	0,7450
% czasu z refluksem kwaśnym	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	1,35 (0,65; 2,90)	0,75 (0,50; 1,60)	1,50 (0,90; 2,60)	0,5319
% czasu z refluksem kwaśnym w pozycji pionowej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2,15 (1,20; 4,85)	1,40 (0,65; 2,05)	1,95 (0,70; 3,40)	0,3031
% czasu z refluksem kwaśnym w pozycji poziomej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,55 (0,20; 1,55)	0,40 (0,15; 1,15)	0,55 (0,20; 1,40)	0,7785
% czasu ze spadkiem pH < 4	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2,45 (1,10; 5,55)	2,00 (0,50; 4,65)	2,90 (1,20; 7,40)	0,7338
% czasu ze spadkiem pH < 4 w pozycji pionowej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	3,20 (1,50; 7,15)	2,95 (0,70; 4,55)	2,95 (1,00; 6,80)	0,5826
% czasu ze spadkiem pH < 4 w pozycji poziomej	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	1,30 (0,50; 4,05)	0,50 (0,20; 6,05)	1,60 (0,50; 4,70)	0,7055
punktacja DeMeestera	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	10,55 (4,60; 19,40)	6,80 (2,70; 19,30)	9,05 (4,80; 16,60)	0,7746

## Omówienie

Od lat w piśmiennictwie zwraca się uwagę na częstsze występowanie choroby refluksowej przełyku u pacjentów z AO, zarówno dorosłych, jak i dzieci. W badaniach prowadzonych u pacjentów dorosłych chorujących na astmę szacuje się częstość występowania GER na 32–82% w zależności od przyjętego kryterium rozpoznania choroby (badanie podmiotowe, badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, pH-metria przełyku) [8, 21, 24, 25]. W badaniach Cinquetti i wsp. w grupie 77 dzieci z AO na podstawie klasycznej pH-metrii zidentyfikowano GER u 61% badanych [26]. El-Serag i wsp. [27] rozpoznali chorobę refluksową przełyku u 13,2% dzieci z AO w porównaniu z 6,8% z grupy kontrolnej. W badaniach własnych GER stwierdzono u 75,7% dzieci i młodzieży chorujących na AO. Na tak duży odsetek bez wątplenia ma wpływ rodzaj badania wykorzystanego w diagnostyce GER. W odróżnieniu od większości dotychczas opublikowanych badań, w których wykorzystywano klasyczną 24-godzinną pH-metrię przełyku, w badaniach własnych wykonywano pH-impedancję, która umożliwia rozpoznanie wszystkich typów GER, niezależnie od pH refluksatu, a więc nie tylko incydentów kwaśnych, ale również niekwaśnych. U 8,1% badanych, u których wynik pH-impedancji wskazał na „czysty” GER niekwaśny, wynik klasycznej pH-metrii przełyku byłby prawidłowy.

Ponadto rekrutacja osób do badań własnych odbywała się wśród pacjentów Przyklinicznej Poradni Gastrologicznej kierowanych tam w większości przypadków przez alergologów. Chociaż u części tych pacjentów nie występowały żadne objawy ze strony przewodu pokarmowego, należy sądzić, że częściej do Poradni Gastrologicznej trafiali pacjenci z dolegliwościami wskazującymi na chorobę refluksową przełyku i/lub z AO nieodpowiadającą na klasyczne leczenie przeciwastmatyczne, co również mogło wpłynąć na duży odsetek rozpoznanych GER w badaniach własnych.

Na uwagę zasługuje również duży odsetek incydentów niekwaśnych w całkowitej liczbie incydentów GER, wynoszący w badaniach własnych 37,6%. Incydenty te pozostałyby niezidentyfikowane w klasycznej pH-metrii przełyku. W badaniach Condino i wsp. [20] wśród 1184 incydentów GER zarejestrowanych w grupie 24 dzieci z AO 51% było niekwaśnych, a w badaniach Borrelliego i wsp. [28] w grupie 9 dzieci z AO przeważały incydenty kwaśne nad niekwaśnymi (wartość mediany – 30 vs 20).

Duża wartość badania pH-impedancji wynika nie tylko z możliwości identyfikacji GER niezależnie od pH refluksatu, ale również z możliwości pomiaru wysokości, na jaką cofa się refluksat. Biorąc pod uwagę fakt, że jednym z rozważanych patomechanizmów tłama-

jących związek AO i choroby refluksowej przełyku jest mikroaspiracja, badanie to ma szczególne znaczenie u pacjentów z objawami ze strony układu oddechowego, tym bardziej że wyniki badań wskazują na duży odsetek GER niekwaśnych w grupie incydentów gardłowych. W badaniach Oelschlagera i wsp. [22] 75% GER gardłowych było niekwaśnych, co autorzy próbują tłumaczyć ich większą objętością, a co za tym idzie – łatwiejszym osiągnięciem proksymalnej części przełyku i gardła. W badaniach własnych średnia liczba incydentów proksymalnych (osiągających bliższą część przełyku) wynosiła prawie 27, a mediana – 21,5, a więc była kilkukrotnie większa niż u zdrowych dorosłych ochotników [29], a zbliżona do stwierdzanej u pacjentów z AO badanych przez Pattersona i wsp. (mediana – 22 incydenty) [21]. Wśród incydentów proksymalnych epizody kwaśne znacznie przeważały nad niekwaśnymi (68,8% vs 31,2%). Uzyskane wyniki badań wydają się pośrednio potwierdzać udział mikroaspiracji jako mechanizmu tłumaczącego związek AO i GER. Podobnego zdania jest również Szlachcic [30], która wykorzystując 24-godzinną pH-metrię przełyku z zastosowaniem sondy dwukanałowej, stwierdziła, że dzieci z GER w górnej części przełyku częściej chorują na AO niż dzieci z prawidłową pH-metrią (16,9% vs 2,7%). Nadal jednak niektórzy autorzy powątpiewają w prawdziwość tej hipotezy, tym bardziej że nie u wszystkich pacjentów z GER z objawami oddechowymi stwierdza się obecność soli kwasów żółciowych lub pepsyny żołądkowej w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [14] i potwierdza się aspirację płucną markerów żołądkowych w scyntygrafii ze znakowaniem technetem [13].

W badaniach własnych nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie żadnego z analizowanych parametrów badania pH-impedancyjnego u dzieci i młodzieży w zależności od stopnia kontroli AO. W grupie pacjentów z AO kontrolowaną obserwowano nawet tendencję do występowania większej całkowitej liczby incydentów GER, głównie incydentów niekwaśnych, a także większego całkowitego odsetka czasu z GER, niezależnie od pozycji ciała. W grupie pacjentów z astmą niekontrolowaną jedynie całkowita liczba GER kwaśnych i w pozycji leżącej, liczba incydentów proksymalnych kwaśnych oraz indeks refluksowy były nieco większe niż w pozostałych grupach pacjentów, ale bez istotności statystycznej. W piśmiennictwie autorzy nie znaleźli żadnej publikacji zawierającej podobną analizę z wykorzystaniem pH-impedancji, pojedyncze prace oceniały natomiast częstość występowania choroby refluksowej przełyku u pacjentów z różnym stopniem kontroli AO. Podobnie jak w badaniach własnych, w grupie 66 dzieci badanych przez Kwietnia i wsp. [31] nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem kontroli AO

a częstością występowania GER. Gatto i wsp. [5] wykazali natomiast, że na objawy refluksowe skarżyło się 30% pacjentów z AO łagodną, 46% – umiarkowaną i aż 70% – ciężką. W badaniach Mollego i wsp. [32] i Vincen-ta i wsp. [8] wyniki badań czynnościowych płuc [natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity* – FVC), natężona pierwszosekundowa objętość wydecho-wa (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV<sub>1</sub>), stosu-nek FEV<sub>1</sub>/FVC] nie korelowały z parametrami pH-metrii przetyku ani napięciem dolnego zwieracza przetyku. Podobne wyniki badań przedstawili również Compte i wsp. [7], którzy wykazali, że wynik badania pH-me-trycznego przedstawiony jako punktacja DeMeestera nie zależy od stopnia ciężkości AO. Natomiast w bada-niach Cibella’ego i wsp. [33] w 7-osobowej grupie dorosłych pacjentów z nocną AO, u których jednocześ-nie wykonywano pH-metrię przetyku i monitorowano opór oddechowy, potwierdzono zależność pomiędzy długością nocnych epizodów GER (< 5 min vs > 5 min) a ciężkością i czasem trwania zwężenia dróg oddech-owych.

Wyniki badań własnych są zaskakujące, o ile zakłada się, że mechanizm mikroaspiracji i/lub związany z odruchem nerwowym mają znaczenie w wyzwalaniu lub podtrzymywaniu objawów oddech-owych u pacjentów z GER. W pierwszym przypadku należałoby oczekiwać, że u dzieci chorujących na źle kontrolowaną AO liczba incydentów proksymalnych (kwaśnych lub niekwaśnych) będzie znacząco większa niż u pacjentów z dobrą kontrolą AO, czego nie wykaza-no w badaniach własnych. W przypadku drugiego z mechanizmów patogenetycznych zła kontrola AO musiałaby się wiązać z większym niż u dzieci z AO dobrze kontrolowaną odsetkiem czasu z obecnością tre-sci (kwaśnej lub niekwaśnej, w pozycji pionowej lub leżącej) zarzucanej z żołądka do przetyku, co pośrednio przekłada się na jej objętość, rozciągnięcie ścian przetyku, a tym samym ryzyko podrażnienia receptorów zlokalizowanych w błonie śluzowej przetyku i odrucho-wego skurczu oskrzeli. Takich zależności nie obserwo-wano również w badaniach własnych.

Częstsze współwystępowanie GER i AO nie jest dowodem na istnienie związku przyczynowo-skutkowe-go między tymi dwoma jednostkami chorobowymi, co tłumaczyłoby, dlaczego nasilenie GER oraz leczenie antyrefluksowe często pozostaje bez wpływu na stopień ciężkości AO. Najlepszym dowodem na istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy GER a AO byłby silny związek czasowy pomiędzy dolegliwościami oddechowymi a incydentami zarzucania treści żołądko-wej do przetyku. Metoda pH-impedancji wykorzystana w badaniach własnych daje możliwość rejestracji takie-go związku pod warunkiem rzetelnego zapisywania

objawów i występowania ich w liczbie minimum 5 w ciągu rejestracji. W badaniach własnych objawy ze strony układu oddechowego zakodowało łącznie 19 pacjentów (14 pacjentów – kaszel, 5 – duszność), zakła-dając, że możliwe jest ich wystąpienie w ciągu 24-go-dzinnego badania pH-impedacyjnego. Tylko w 6 przy-padkach zakodowany objaw oddechowy (3 pacjentów – kaszel, 3 – duszność) wystąpił w liczbie 5 lub więcej, umożliwiając analizę związku z epizodami refluksowy-mi. Związek taki wystąpił tylko 2-krotnie w przypadku napadów duszności, w obu przypadkach z incydentami GER kwaśnego. Zbyt mała liczba pacjentów z dodatnim indeksem refluksowym nie pozwala na wnioskowanie na temat związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy objawami oddechowymi a epizodami GER.

W badaniach Condino i wsp. [20] w grupie 24 dzieci z AO najczęściej rejestrowanym w trakcie pH-impedan-cji objawem klinicznym był kaszel (331/555 objawów), jednak tylko 96 z 1184 epizodów GER (8,1%) było związanych z kaszlem. Zdecydowanie lepszą korelację objawów z incydentami GER u dzieci z objawami odde-chowymi pomimo leczenia przeciwwydzielniczego wykazali Rosen i Nurko [23]. Stwierdzili oni, że 37,6% epizodów kaszlu było związanych z incydentami GER, głównie niekwaśnymi i proksymalnymi, a włączenie analizy wyniku pH-impedancji do standardowej pH-me-trii poprawiało indeks refluksowy. Ponad 35% dzieci w trakcie badania nie zarejestrowało żadnych objawów. W badaniach Pattersona i wsp. [21] 26 spośród 37 pacjentów z AO lub przewlekłym kaszlem w trakcie 24-godzinnej pH-impedancji zarejestrowało epizody kaszlu, a tylko u 7 z nich miały one związek z incyden-tami GER. Pacjenci z dobrą korelacją kaszlu z epizodami refluksu mieli więcej incydentów cofania się treści żołądkowej, która częściej przekraczała górny zwieracz przetyku. Powodem małej rejestracji objawów oddech-owych u dzieci i młodzieży w trakcie pH-impedancji w badaniach własnych w porównaniu z wyżej wymie-nionymi były prawdopodobnie inne kryteria kwalifi-kujące. W badaniach Condino i wsp. [20] uczestniczyły dzieci z AO trudną, z nawracającymi zaostrzeniami, do badań Rosena i wsp. [23] kwalifikowano dzieci z prze-trwałymi objawami oddechowymi pomimo leczenia antyrefluksowego, natomiast w badaniach własnych brały udział dzieci z AO bez względu na nasilenie i rodzaj zgłaszanych dolegliwości, często bez typowych obja-wów refluksowych. Potwierdza to obserwację, że w przypadku braku zgagi czy regurgitacji AO rzadko wiąże się z chorobą refluksową przetyku [11].

## Wnioski

1. Większość dzieci i młodzieży z AO ma GER, najczęściej kwaśny lub mieszany.

- Nasilenie GER nie wpływa istotnie na stopień kontroli AO.
- U dzieci i młodzieży z AO incydenty proksymalne GER występują często, nie wpływają jednak na stopień kontroli choroby podstawowej.
- Analiza związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy AO i GER u dzieci i młodzieży jest trudna ze względu na słabą rejestrację objawów oddechowych podczas badania.

#### Piśmiennictwo

- Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654-64.
- Leggett JJ, Johnson BR, Mills M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. Relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1227-31.
- Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux. A population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121: 158-63.
- Sontag SJ, O'Connell S, Miller TQ, et al. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than nonasthmatics, and they are related to bedtime eating. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 789-96.
- Gatto G, Peri V, Cuttitta G, et al. Gastroesophageal reflux symptoms are more frequent in patients with severe asthma. *Gastroenterol Int* 2000; 13: 139-42.
- Shimizu Y, Dobashi K, Kobayashi S, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux disease with minimal mucosal change in asthmatic patients. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 329-36.
- Compte L, Garrigues V, Perpina M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma. *J Asthma* 2000; 37: 175-82.
- Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Lepout J, et al. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2255-9.
- Ruigomez A, Garcia Rodrigues LA, Wallander MA, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma: a longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005; 128: 85-93.
- Ruhl CE, Sonnenberg A, Everhart JE. Hospitalization with respiratory disease following hiatal hernia and reflux esophagitis in a prospective, population-based study. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 477-83.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
- Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 115-23.
- Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, et al. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006; 130: 1520-6.
- Farrell S, McMaster C, Gibson D, et al. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastroesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 289-93.
- Mathew JL, Singh M, Mittal K. Gastro-esophageal reflux and bronchial asthma: current status and future directions. *Postgrad Med J* 2004; 80: 701-5.
- Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, et al. The effects of an inhaled beta2-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest* 2001; 120: 1184-7.
- Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, et al. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002; 121: 625-34.
- Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005; 146: S13-20.
- 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.
- Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, et al. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr* 2006; 149: 216-9.
- Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 414-9.
- Oelschlaeger BK, Quiroga E, Isch JA, et al. Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 54-62.
- Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2452-8.
- Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest* 2004; 126: 1490-4.
- Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 449-64.
- Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, et al. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002; 39: 134-42.
- El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121: 1294-9.
- Borrelli O, Battaglia M, Galos F, et al. Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. *Dig Liv Dis* 2010; 42: 115-21.
- 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.
- Szlachcic A. Wpływ choroby refluksowej przełyku na występowanie nawracających infekcji dróg oddechowych oraz astmy oskrzelowej u dzieci w wieku szkolnym. *Pediatr Współcz* 2010; 12: 19-25.
- Kwiecień J, Machura E, Karczewska K. Częstość występowania i nasilenie refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci z astmą oskrzelową: analiza czynników ryzyka. *Pediatr Pol* 2005; 80: 360-6.
- Molle LD, Goldani HA, Fagondes SC, et al. Nocturnal reflux in children and adolescents with persistent asthma and gastroesophageal reflux. *J Asthma* 2009; 46: 347-50.
- Cibella F, Cuttitta G. Nocturnal asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111: 315-65.