

Analiza wyników badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego u dzieci i młodzieży z chorobą refluksową przełyku

Analysis of results endoscopic examination of upper part of digestive tract in children and youth with gastroesophageal reflux disease

Marlena Jakubczyk, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Izabela Zielińska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (1): 42–47

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, gastroskopia, dzieci.

Key words: gastroesophageal reflux disease, gastroscopy, children.

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

Streszczenie

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, podczas którego pobiera się wycinki, pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie zapalenia przełyku i ustalenie stopnia jego ciężkości oraz wykrycie zwężenia czy przełyku Barretta.

Cel pracy: Analiza wyniku badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego u dzieci i młodzieży z rozpoznaną chorobą refluksową przełyku w momencie rozpoznania refluksu oraz w badaniu kontrolnym po leczeniu przeciwrefluksowym.

Materiał i metody: Do badań zakwalifikowano 56 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, u których w przeszłości (co najmniej 1,5 roku wcześniej) rozpoznano chorobę refluksową przełyku.

Wyniki: W pierwszym badaniu endoskopowym zapalenie przełyku z nadżerką w dwóch przypadkach, natomiast po leczeniu przeciwrefluksowym u 10 (17,86%) badanych. Częstość występowania zapalenia przełyku przed rozpoczęciem terapii i po jej zakończeniu nie różniła się istotnie statystycznie ($p < 0,05$). Współistnienie zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy przed leczeniem odnotowano u 45 (80,35%) pacjentów, a po jego zakończeniu u 37 (66,07%). Różnica nie była istotna statystycznie i wynosiła $p < 0,05$. W pierwszym i kontrolnym badaniu ezofagogastroduodenoskopowym z równo w obrazie makroskopowym, jak i badaniu histopatologicznym nie obserwowano powikłań choroby refluksowej.

Wnioski: Nie obserwowano istotnych różnic w badaniu ezofagogastroduodenoskopowym w momencie rozpoznania choroby refluksowej przełyku i w badaniu kontrolnym po leczeniu przeciwrefluksowym.

Abstract

Endoscopy of upper part of digestive tract with specimen sampling let us to oesophagitis diagnosis and assessment of its intensity, narrowing or Barrett oesophagus.

The aim of the study was Analysis of results of upper part of digestive tract in children and youth with diagnosed gastroesophageal reflux disease at the moment of reflux diagnosis or control study after antyreflux treatment.

Material and methods: 56 patients between 2-18 years old who had the diagnosis of gastroesophageal reflux disease at least 1,5 year ago.

Results: In the first endoscopy was diagnosed oesophagitis in 13 (23.21%) patients, including erosive oesophagitis in two cases and after treatment in 10 (17.86%) patients. The prevalence of oesophagitis before and after treatment was not statistically different ($p < 0.05$). Associated gastritis and duodenitis before treatment was diagnosed among 45 (80.35%) of patients and after treatment in 37 (66.07%) of patients (difference was not statistically significant). In the first and control endoscopy of upper part of digestive tract both macroscopic changes and histopathology no gastroesophageal reflux disease complications were observed.

Conclusions: We didn't observed significant differences in endoscopy of upper part of digestive tract at the moment of gastroesophageal reflux disease diagnosis and in control study after treatment.

Wstęp

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków umożliwia ocenę błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy. Dzięki niemu można potwierdzić lub wykluczyć zapalenie przełyku oraz ustalić stopień jego ciężkości, wykryć zwężenie i przełyk Barretta oraz wykluczyć inne choroby, w tym Leśniowskiego-Crohna, przegrody upośledzające drożność przełyku, zapalenie eozynofilowe i spowodowane zakażeniem. Prawidłowy wygląd błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego w czasie badania endoskopowego nie wyklucza zmian zapalnych mikroskopowych wykrywanych tylko w badaniu histologicznym. Dyskretnie zmiany o charakterze rumienia lub zblednięcia błony śluzowej mogą występować nawet wtedy, gdy nie ma stanu zapalnego [1, 2]. Stwierdzenie w badaniu endoskopowym nadżerek lub owrzodzeń koreluje na ogół ze zmianami zapalnymi mikroskopowymi [1, 2]. Obie metody mogą jednak wskazywać różne nasilenie stanu zapalnego.

Pacjentom z chorobą refluksową przełyku wykonuje się badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego najczęściej w celu oceny błony śluzowej przełyku, która narażona jest na kwaśną treść pokarmową zarzucaną z żołądka. Często chorobie refluksowej przełyku towarzyszy zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Do klasyfikacji zmian zapalnych w przełyku służą skala Savary'ego-Millera oraz zmodyfikowany system Los Angeles [3, 4].

Skala Savary'ego-Millera:

- I° – nadżerkowe zapalenie błony śluzowej przełyku, pojedyncza nadżerka,
- II° – nadżerkowe zapalenie błony śluzowej przełyku, kilka nadżerek, które mogą się łączyć, lecz nie obejmują całego obwodu przełyku,
- III° – nadżerkowe zapalenie błony śluzowej przełyku, nadżerki zlewają się i obejmują cały obwód przełyku,
- IV° – metaplazja gruczolowa (przełyk Barretta).

Skala Los Angeles:

- A – co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości nieprzekraczającej 5 mm,
- B – co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości przekraczającej 5 mm, niezajmujący całej odległości między dwoma sąsiadującymi fałdami przełykowymi,
- C – co najmniej jeden ubytek błony śluzowej zajmujący całą odległość pomiędzy dwoma (lub więcej) fałdami przełykowymi, nieobjmujący więcej niż 75% obwodu przełyku,
- D – ubytek błony śluzowej obejmujący przynajmniej 75% obwodu przełyku.

W badaniu histopatologicznym proces zapalny manifestuje się obecnością granulocytów kwasochłonnych i obojętnochłonnych. Wykazano również, że przerost

warstwy podstawowej (>20–25% całkowitej grubości nabłonka) oraz zwiększenie wysokości brodawek (>50–75% grubości) świadczy o wzmożonej ekspozycji przełyku na kwas solny [5–7].

Do powikłań choroby refluksowej, które możemy stwierdzić w badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego, należą:

- zapalenie błony śluzowej przełyku – stan zapalny obejmuje wyłącznie błonę śluzową, występuje u 40% dorosłych z zarzucaniem treści żołądkowej do przełyku, a u 25% chorych występuje nawracające i postępujące uszkodzenie błony śluzowej przełyku [8, 9],
- wrzody przełyku – nie są częstym powikłaniem kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego u dorosłych, gdyż występują u 5% chorych z zapaleniem przełyku; obejmują zarówno błonę śluzową, jak i mięśniową przełyku, mogą przechodzić na śródpiersie. Owrzodzenia w chorobie refluksowej zlokalizowane są najczęściej w dolnej części przełyku. Płytkie wrzody mogą się wygoić całkowicie pod wpływem leczenia. Następstwem głębokiego owrzodzenia są zwykle blizny lub zwężenia lub rzadziej krwawienia [10],
- przełyk Barretta – pojęciem tym określa się zastąpienie prawidłowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego w obrębie błony śluzowej dystalnej części przełyku przez metaplastyczny nabłonek walcowaty. Obserwuje się go u 10% chorych z zapaleniem przełyku i u 44% ze zwężeniem przełyku w przebiegu choroby refluksowej [10]. Według Rasińskiego i wsp., przełyk Barretta występuje u 15,7% dzieci z trawiennym zapaleniem przełyku [11]. Często stosowanym kryterium diagnostycznym jest wydłużenie odcinka o charakterze nabłonka metaplastycznego w połączeniu między przełykiem i żołądkiem o ponad 3 cm [12]. Jeśli nieprawidłowy segment śluzówki przełyku nie przekracza 3 cm, mówimy o tzw. krótkim przełyku Barretta [13–15]. Makroskopowo przełyk Barretta jest widoczny jako łososioworóżowa śluzówka. Może to być wysepka w dolnej części przełyku lub ciągłe struktury zajmujące większą jego część. Walcowaty nabłonek Barretta jest bardziej odporny na działanie kwasu niż prawidłowy nabłonek płaski, dlatego pacjenci z tym schorzeniem zwykle mają mniejsze dolegliwości dyspeptyczne, niż wynikałoby to z nasilenia refluksu [16],
- łagodne zwężenie trawienne przełyku – jest powikłaniem ciężkiego i długotrwałego refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku, współwystępuje często z metaplazją walcowatokomórkową. Łagodne zwężenie trawienne obserwuje się mniej więcej u 1/3 chorych z przełykiem Barretta i u 4–20% z zapaleniem przełyku spowodowanym refluksiem [10]. Zwężenie powstaje, gdy uszkodzenie błony śluzowej przechodzi na warstwę mięśniową, prowadząc do zwłóknienia podśluzówki i blaszki właściwej błony śluzowej. Zazwyczaj tworzy się

Tabela I. Analiza częstości występowania zapalenia błony śluzowej przełyku u pacjentów z chorobą refluksową przełyku przed leczeniem przeciwrakurowym i po nim

Table I. Analysis of frequency of occurrence oesophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease before and after antireflux treatment

	Zapalenie błony śluzowej przełyku						istotność statystyczna p=0,37 (NS)
	przed leczeniem			po leczeniu			
	nie	tak	razem	nie	tak	razem	
n	43	13	56	46	10	56	
(%)	76,79	23,21		82,14	17,86		



Ryc. 1. Analiza częstości występowania zapalenia błony śluzowej przełyku u pacjentów z chorobą refluksową przełyku przed leczeniem przeciwrakurowym i po nim

Fig. 1. Analysis of frequency of occurrence oesophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease before and after antireflux treatment

ono w części dystalnej przełyku i czasami towarzyszy mu rozszerzenie części bliższej. Zwężenia spotykane w przypadku przełyku Barretta są zlokalizowane bardziej proksymalnie, na granicy przejścia między nabłonkiem walcowatym a płaskim. Klasycznym objawem łagodnego zwężenia przełyku są wolno narastające zaburzenia połykania z przewlekłe występującymi objawami refluksu żołądkowo-przełykowego [16],

- gruczolakorak – dysplazja, która często towarzyszy lub poprzedza wystąpienie gruczolakoraka u chorych z przełykiem Barretta, co potwierdza hipotezę o związku przyczynowym między dysplazją a rakiem. Ryzyko wystąpienia nowotworu przełyku u chorych z przełykiem Barretta jest 30–50 razy większe niż w całej populacji i proporcjonalne do nasilenia metaplastji nabłonka walcowatego [17]. U 10% chorych z przełykiem Barretta i dysplazją diagnozuje się gruczolakoraka [17]. Naef i wsp. wśród chorych z dysplazją wysokiego stopnia w czasie pięcioletniej obserwacji wykryli gruczolakoraka u 32% pacjentów [17].

Cel pracy

Celem pracy jest analiza wyniku badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego u dzieci i młodzieży z rozpoznaną chorobą refluksową przełyku w momencie rozpoznania refluksu oraz w badaniu kontrolnym po leczeniu przeciwrakurowym.

Materiał i metody

Badano 56 pacjentów, w wieku od 2 do 18 lat, u których w przeszłości (co najmniej 1,5 roku wcześniej) rozpoznano chorobę refluksową przełyku. Pacjenci ci pozostawali pod opieką przyklinicznej poradni gastroenterologicznej. W czasie leczenia stosowane były inhibitory pompy protonowej, prokinetyki, H₂-blokery oraz leki zobojętniające.

Rodzicom pacjentów zakwalifikowanych do badania wysłano ankietę dotyczącą m.in. poprawy klinicznej i aktualnych dolegliwości. Niezależnie od tego, czy treść ankiety wskazywała na możliwość wystąpienia u ankietowanego powikłań choroby refluksowej przełyku, jego rodzicom zaproponowano przeprowadzenie badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego z oceną histopatologiczną pobranych w trakcie badania biopsji.

Zebrałe dane opracowano statystycznie przy wykorzystaniu programu SAS/STAT [18].

Wyniki

W ezofagogastroduodenoskopii przeprowadzonej w momencie rozpoznania patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego zapalenie przełyku stwierdzono u 13 (23,21%) pacjentów, w tym zapalenie przełyku z nadżerką u dwojga. W badaniu histopatologicznym zapalenie potwierdzono we wszystkich przypadkach. Było to zapalenie I°.

W badaniu kontrolnym u 10 (17,86%) pacjentów stwierdzono zapalenie przełyku, w dwóch przypadkach potwierdzone histopatologicznie (I°). Zarówno w badaniu endoskopowym, jak i w histopatologicznym nie obserwowano poważnych powikłań, takich jak ciężkie zapalenie przełyku, przewężenia czy przełyk Barretta. Częstość występowania zapalenia przełyku wśród osób, u których wykonano endoskopię przed leczeniem

Tabela II. Analiza częstości występowania zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z chorobą refluksową przełyku przed leczeniem przeciwrefluksowym i po nim

Table II. Analysis of frequency of occurrence gastritis and duodenitis in patients with gastroesophageal reflux disease before and after antyreflux treatment

	Zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy						istotność statystyczna
	przed leczeniem			po leczeniu			
	nie	tak	razem	nie	tak	razem	p=0,089 (NS)
n	11	45	56	19	37	56	
(%)	19,65	80,35		33,93	66,07		

i po jego zakończeniu, nie różniła się istotnie statystycznie. Dokładne dane tej analizy przedstawiono w tabeli I i na rycinie 1. Zwraca uwagę duża korelacja wyników badania endoskopowego i histopatologicznego w momencie rozpoznania choroby refluksowej i bardzo mała korelacja tych wyników w badaniu kontrolnym.

Współwystępowanie zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy przed leczeniem odnotowano u 45 (80,35%) pacjentów, natomiast po jego zakończeniu u 37 (66,07%). Różnica ta była nieistotna statystycznie. Dokładne dane tej analizy przedstawiono w tabeli II i na rycinie 2.

Mimo że nie było istotnych różnic w wynikach badań endoskopowych przed rozpoczęciem terapii i po jej zakończeniu, znaczna część badanych (79%) zgłaszała poprawę kliniczną. Tylko 21% chorych w ankiecie twierdziło, że nie zauważyli poprawy klinicznej.

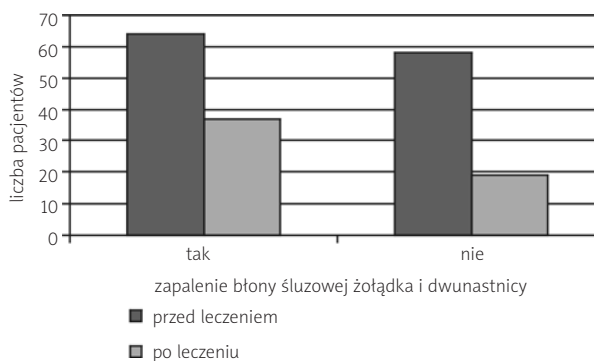
Dyskusja

W piśmiennictwie doniesień na temat odległych następstw choroby refluksowej przełyku u dzieci i młodzieży (w tym obrazu endoskopowego) jest niewiele [9, 11, 16]. Wieloletnie obserwacje dotyczą głównie dorosłych.

W pracy postanowiono ocenić obraz endoskopowy leczonej choroby refluksowej u dzieci i młodzieży. W leczeniu chorych objętych naszym badaniem stosowane były inhibitory pompy protonowej, prokinetyki, H2-blokery i leki zobojętniające.

Obraz endoskopowy przełyku w obserwowanej grupie zarówno w momencie rozpoznania, jak i po kilku latach badań nie różnił się w sposób istotny statystycznie. Zapalenie przełyku występowało w 23,21% przypadków, a następnie u 17,86% badanych.

Obserwację czteroletnią niemowląt z rozpoznaniem patologicznym refluksom przełykowo-żołądkowym prowadził również Semeniuk i wsp. [19]. Było to nieco inne badanie, ponieważ dotyczyło oceny pH-metrycznej. Po roku kontrolne badanie pH-metryczne wykonano u 136 z 290 niemowląt. U 41 z nich nie było już zmian w zapisie pH-metrycznym. Łącznie poprawę (kliniczną



Ryc. 2. Analiza częstości występowania zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z chorobą refluksową przełyku przed leczeniem przeciwrefluksowym i po nim

Fig. 2. Analysis of frequency of occurrence gastritis and duodenitis in patients with gastroesophageal reflux disease before and after antyreflux treatment

i pH-metryczną) stwierdzono u 51% pacjentów. Po dwóch latach obserwacji i leczenia zachowawczego poprawa (kliniczna) wystąpiła u 87,2%, a po czterech latach u 88,4% dzieci.

Inni autorzy również nie odnotowali znacznej progresji choroby refluksowej rozpoznanej w wieku rozwojowym. Carre obserwował samoistne wyleczenie GER do końca 2. roku życia u 60% badanych [19]. U 30% chorych stwierdzał przewlekłe uporczywe dolegliwości, które występowały nawet powyżej 4. roku życia. Ollyo obserwował u chorych z nadżerkowym zapaleniem przełyku postęp choroby u 23%, poprawę u 31%, a spontaniczne wyleczenie u 46% [19].

W badaniach własnych nie stwierdzono owrzodzeń przełyku u dzieci.

Kahrilas i wsp. owrzodzenia przełyku opisywali u 5% chorych dorosłych z zapaleniem przełyku spowodowanym refluksom [za 16]. Badania wśród dzieci przeprowa-

dzili m.in. Tolia i wsp., wykazując po 8-tygodniowym leczeniu dzieci ze współistniejącym nadżerkowym zapaleniem przełyku poprawę w 78%, a po 12 tygodniach w 100% [20]. Vakil i wsp. po sześciomiesięcznej terapii dorosłych z refluksowym zapaleniem przełyku wykazali ustąpienie zmian od 54,2% do 87,9% w zależności od stosowanego leczenia [21]. Podobnie Bardhan, który porównywał stosowanie H2-blokerów i inhibitorów pompy protonowej u osób z zapaleniem przełyku, po 12 tygodniach leczenia stwierdzał skuteczność terapii od 90 do 47%, a po roku stosowania od 88 do 32% [22]. Tytgat i wsp. wykazali po 12 tygodniach leczenia redukcję zapalenia przełyku od 41 do 92% [23].

W badaniach własnych zarówno podczas badania pierwszego, jak i kontrolnego nie obserwowano powikłań choroby refluksowej.

Kahrilasa i wsp. zwężenie przełyku zdiagnozowali u 4–10% chorych z zapaleniem przełyku [16]. Przełyk Barretta odnotowali z kolei u 10% chorych z zapaleniem przełyku i u 44% chorych ze zwężeniem. Według Boschewa i wsp., na podstawie obserwacji klinicznej, zwężenie przełyku występowało aż u 5% dzieci z refluksowym zapaleniem przełyku [24]. Rasiński i wsp. przebadali 114 dzieci z trawiennym zapaleniem przełyku, u których choroba trwała od roku do sześciu lat i aż w 18 (15,7%) przypadkach stwierdzali występowanie metaplastycznego nabłonka cylindrycznego w strefie nadwpustowej [11]. Podobny wniosek wyciągnęli inni autorzy, wykazując powstawanie ognisk metaplastyki żołądkowej, w tym Starnes i wsp. w 9,1%, Ollyo i wsp. w 10%, Monnier i wsp. w 11%, Herlihy i wsp. w 14% [11]. Hassall i wsp. rozpoznali przełyk Barretta u 11 dzieci po 3–13 latach choroby [25]. Iwańczak i wsp., badając 62 dzieci z zapaleniem przełyku, stwierdzili u czworga (8,8%) pacjentów przełyk Barretta [7]. Zawadzki i wsp. obserwowali przełyk Barretta u 1,9% pacjentów z chorobą refluksową przełyku [26].

W badaniach własnych nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania zapalenia błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy przed i po leczeniu. Przed rozpoczęciem terapii występowało u 80,35%, a po jej zakończeniu u 66,07% badanych.

Współwystępowanie zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby refluksowej przełyku badali Czerwionka-Szaflarska i wsp., wykazując współwystępowanie obu chorób w 53,8% [27].

Obserwując przez kilka lat dzieci z chorobą refluksową, nie odnotowano poważnych powikłań. Jednak pomimo leczenia większość pacjentów nadal odczuwała dolegliwości. Wydaje się, że konieczna jest dalsza obserwacja pacjentów, u których rozpoznano kwaśny refluks żołądkowo-przełykowy w dzieciństwie. Powikłania mogą wystąpić nie po kilku, ale nawet po kilkudziesięciu latach.

Wnioski

Nie obserwowano istotnych różnic w badaniu ezofagogastroduodenoskopowym w momencie rozpoznania choroby refluksowej przełyku i w badaniu kontrolnym po leczeniu przeciwrefluksowym.

Piśmiennictwo

1. Biller JA, Winter HS, Grand RJ i wsp. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? *J Pediatr* 1983; 103: 215-8.
2. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 75-86.
3. Nowak A, Marek T. Choroba refluksowa przełyku. *Med Sci Rev Gastroenterol* 2002; 1: 24-32.
4. Tarnowski W, Bielecki K. Choroba refluksowa przełyku patofizjologia, rozpoznanie, leczenie. *Probl Lek* 2001; 40: 352-7.
5. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR i wsp. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990; 98: 1408-14.
6. Esposito S, Valente G, Zavallone A i wsp. Histological score for cells with irregular nuclear contours for the diagnosis of reflux esophagitis in children. *Hum Pathol* 2004; 35: 96-101.
7. Iwańczak B, Woźniak Z. Ocena histopatologiczna błony śluzowej przełyku w chorobie refluksowej u dzieci. *Pediatr Pol* 2001; 76: 421-7.
8. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR i wsp. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995; 222: 525-31.
9. Schnell T, Sontag S. Endoscopic screening for Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma and other mucosal changes in ambulatory subjects with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 88: 1576-79.
10. Kamer B, Chilarski A, Lange A i wsp. Gastroesophageal reflux in infants with food allergy. *Med Sci Monit* 2000; 6: 348-52.
11. Rasiński A, Celińska-Cedro D, Rondio H. Przełyk Barretta u dzieci. *Pol Tyg Lek* 1989; 64: 92-4.
12. Demeester TR, Peters JH, Bremner CG i wsp. Choroba refluksowa przełyku – patofizjologia a leczenie zachowawcze i operacyjne. *Ann Rev Med* 1999; 50: 468-506.
13. Donahue D, Navab F. Significance of short segment Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 480-4.
14. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ i wsp. Short segment Barrett's esophagus prevalence, diagnosis and association. *Gut* 1997; 40: 710-5.
15. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus – the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1033-6.
16. Crystal L, Clark MD, Horwitz B. Powikłania refluksu żołądkowo-przełykowego. *Med Dypl* 1997; 6: 61-8.
17. Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition: report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 826-35.

18. SAS/STAT v 8.2, User's guide, 1995.
19. Semeniuk J, Kaczmarek M, Sidor K i wsp. Długotrwała obserwacja kliniczna niemowląt z rozpoznaniem refluksem żołądkowo-przełykowym. *Pol Merk Lek* 2004; 14: 208-12.
20. Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T i wsp. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 308-18.
21. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA i wsp. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 927-35.
22. Bardhan KD. Is there any acid peptic disease that is refractory to proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 13-24.
23. Tytgat GN, Nicolai JJ, Reman FC. Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double – blind, controlled trials. *Gastroenterology* 1990; 99: 629-34.
24. Bosheva M, Chatalbashev N, Pechilkova M i wsp. Peptic esophageal stricture in children. *Folia Med (Plovdiv)* 1998; 40: 24-8.
25. Hassall E, Weinstein WM, Ament ME i wsp. Barrett's esophagus in childhood. *Gastroenterology* 1985; 89: 1331-7.
26. Zawadzki S, Czerwionka-Szaflarska M, Zielińska I i wsp. Ocena korelacji obrazu klinicznego choroby refluksowej przełyku z wynikami badań pH-metrycznego, endoskopowego i histopatologicznego u dzieci i młodzieży. *Prz Pediat* 2002; 32: 294-9.
27. Czerwionka-Szaflarska M, Mierzwa G, Kuczyńska R. Ocena skuteczności leczenia inhibitorem pompy protonowej choroby refluksowej przełyku u dzieci. *Pol Merk Lek* 2004; 16: 217-9.