UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

DOROTA CIBOR

PH-METRIA PRZEŁYKU U CHORYCH Z ZAPALENIEM REFLUKSOWYM PRZEŁYKU ORAZ METAPLAZJĄ BARRETTA

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:
dr hab. med. Tomasz Mach

Bibl. Medyczna CM UJ
1816036106

Praca wykonana w Katedrze i Klinice Gastroenterologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: Prof. dr hab. Józef Bogdał

KRAKÓW 2001

Składam serdeczne podziękowania,
Panu Doktorowi habilitowanemu Tomaszowi Machowi
za opiekę naukową oraz pomoc w trakcie realizacji pracy doktorskiej,

Bardzo serdecznie dziękuję Panu Profesorowi Józefowi Bogdałowi
za umożliwienie przeprowadzania badań w Klinice.

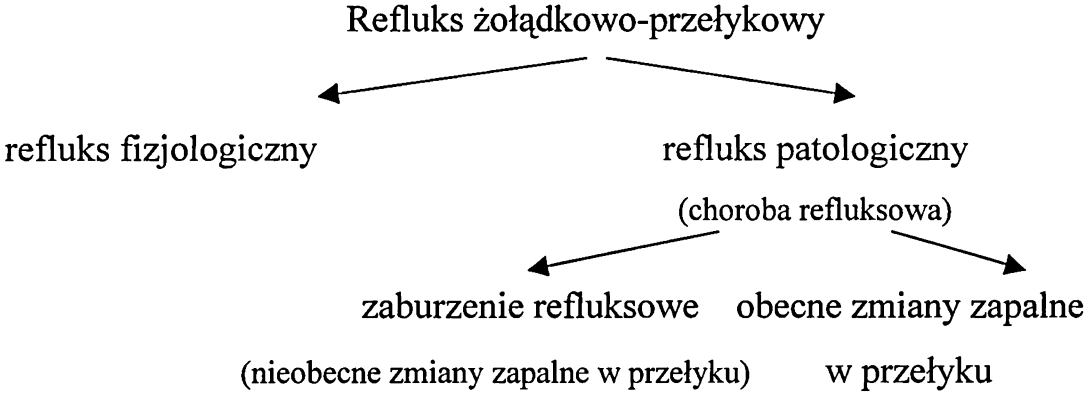
SPIS TREŚCI

	Strona
1. WPROWADZENIE	4
1.1 Etiopatogeneza choroby refluksowej	5
1.2 Rola infekcji Helicobacter pylori	8
1.3 Metaplazja Barretta	9
1.4 Obraz kliniczny choroby refluksowej	12
1.5 Diagnostyka choroby refluksowej	13
1.6 24-godzinna pH-metria przełyku	16
1.7. Leczenie choroby refluksowej	17
2. ZAŁOŻENIA	24
3. CEL PRACY	25
4. MATERIAŁ i METODY	26
4.1 Charakterystyka badanych chorych	26
4.2 Metodyka badań	30
4.2.1 Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego	31
4.2.2 24-godzinna pH-metria przełyku	32
4.2.3 Test omeprazolowy	37
4.2.4 Analiza statystyczna	38
5. WYNIKI	39
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	70
7. WNIOSKI	81
8. STRESZCZENIE	82
9. PIŚMIENNICTWO	85
10. SPIS STOSOWANYCH OZNACZEŃ	97

WPROWADZENIE

Refluks żołądkowo-przełykowy, czyli zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, jest zjawiskiem fizjologicznym. U osób zdrowych może wystąpić w okresie poposiłkowym, rzadko w czasie snu. Zazwyczaj epizody zarzucania są krótkotrwałe i nie towarzyszą im żadne dolegliwości. W warunkach prawidłowych całkowity czas narażenia śluzówki przełyku na działanie kwaśnej treści żołądkowej nie przekracza 4 – 5.5 % czasu dobowego, nie więcej niż ok. 3 % czasu w ciągu nocy i ok. 8 % w ciągu dnia. Natomiast z refluksem patologicznym mamy wówczas do czynienia, gdy całkowity czas ekspozycji przełyku na działanie kwaśnej treści przekracza wyżej podane normy fizjologiczne. Obserwuje się wówczas częstsze cofanie się zawartości żołądka do przełyku, które występuje niezależnie od czasu posiłków, w tym również w nocy, i może powodować wystąpienie dolegliwości [1]. Stan ten określamy mianem choroby refluksowej przełyku (GERD – *gastroesophageal reflux disease*).

Patologiczny refluks żołądkowo-przełykowy może być przyczyną występowania nie tylko szeregu uciążliwych dla pacjenta objawów, lecz także stwierdzanych w badaniu endoskopowym zmian zapalnych błony śluzowej przełyku oraz wielu powikłań. Do powikłań zaliczamy: zwężenie przełyku, owrzodzenie, krwawienie, perforację, a także występowanie ognisk metaplazji jelitowej, czyli tzw. przełyku Barretta, zwanego też metaplazją Barretta, stanowiącego zagrożenie rozwojem raka gruczołowego przełyku. Schemat tych zmian refluksowych podano na Rycinie 1.



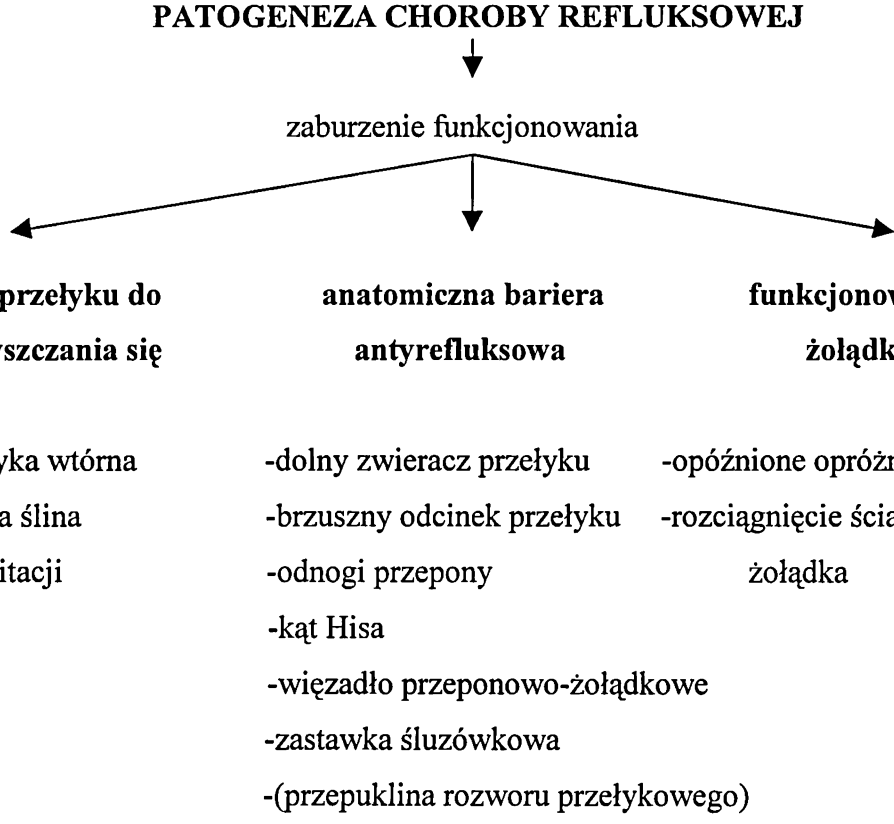
Rycina 1. Podział refluksu żołądkowo-przełykowego wg Jamiesona i Duranceau [2].

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zapadalności na chorobę refluksową przełyku. Aktualnie należy ona do najczęstszych schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Częstość jej występowania w populacji generalnej szacuje się na około 5 – 8 % i jest porównywalna z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy [3]. Natomiast objawy typowe dla GERD podaje około 20 – 40 % osób przynajmniej raz w miesiącu, zaś ok. 10 % dorosłych raz w tygodniu [4,5]. Schorzenie częściej obserwowane jest u mężczyzn, a także u osób po czterdziestym roku życia, ze szczytem zachorowań w 6 – 7 dekadzie życia. Rozpoznanie patologicznego refluksu może być utrudnione przez fakt, że dolegliwości chorobowe niejednokrotnie nie tworzą klasycznego obrazu. Występują bowiem niekiedy pod postaciami tzw. masek: laryngologicznej, płucnej, sercowej czy brzusznej.

Etiopatogeneza choroby refluksowej

Czynnikami uszkadzającymi błonę śluzową przełyku u chorych na GERD są zarzucane z żołądka następujące substancje chemiczne: kwas solny, pepsyna, sole kwasów żółciowych i lizolecytyna. Zarzucany do przełyku kwas solny hamuje aktywność pompy sodowo-potasowej, zmniejszając przechodzenie sodu z komórki do środowiska, co prowadzi do obrzęku i nekrozy komórek. Ponadto denaturuje białka komórkowe, upośledzając przepuszczalność śluzówki, poszerza przestrzenie międzykomórkowe, zmienia różnicę potencjałów przełykowych, aktywuje pepsynogen do pepsyny i sprzyja uszkadzającemu działaniu żółci. Natomiast sole kwasów żółciowych uszkadzają przełyk, działając na błonę śluzową przełyku jak detergenty [6,7].

Zwiększenie czasu ekspozycji błony śluzowej przełyku na działanie kwaśnej treści żołądkowej czy zarzucanej treści dwunastniczej może być spowodowane niewydolnością dolnego zwieracza przełyku oraz zaburzeniami motoryki trzonu przełyku i żołądka (Rycina 2).



Rycina 2. Patomechanizm choroby refluksowej przełyku.

Podstawowy mechanizm zabezpieczający przełyk przed patologicznym zarzucaniem treści żołądkowej stanowi bariera antyrefluksowa, a zwłaszcza dolny zwieracz przełyku (DZP). DZP jest fizjologiczną strefą podwyższonego ciśnienia, a wśród czynników mających wpływ na jego skurcz DZP wyróżniamy następujące czynniki [8,9]: neurogenne (nerw błędny, nerwy współczulne, śródścienne sploty autonomiczne), miogenne, metaboliczne, hormonalne, farmakologiczne (antycholinergiki, beta–agoniści, blokery kanałów wapniowych, nitraty, benzodiazepiny, teofilina, opiaty, tlenek azotu itd.), dietetyczne (tłuszcze, czekolada, kofeina, mięta, alkohol) i nikotynę [10].

Przez wiele lat uważano, że obniżone ciśnienie w DZP jest głównym czynnikiem wpływającym na występowanie patologicznego refluksu. Niewydolność DZP stwierdza się bowiem aż u ok. 50 – 60 % osób z GERD [11]. Według obecnych poglądów, obniżone napięcie DZP odpowiada jedynie za ok. 23 % epizodów refluksu w cięższych postaciach choroby refluksowej, a bardzo rzadko jest przyczyną zarzucania u osób bez zmian endoskopowych w przełyku [8].

Obecnie za najczęstszą przyczynę patologicznego zarzucania żołądkowo – przełykowego uznaje się istnienie tzw. przejściowych relaksacji dolnego zwieracza przełyku (tLESR – *transient lower esophageal relaxations*) [4,8,12]. Według Denta odpowiadają one za ok. 60 % epizodów refluksu u chorych ze znacznymi zmianami zapalnymi śluzówki przełyku w przebiegu GERD. W trakcie tLESR przez okres około 5 do 30 sekund dochodzi do spadku ciśnienia w DZP do wartości ciśnienia w żołądku (całkowita relaksacja). Zmianom ciśnień towarzyszyć może zarzucenie treści z żołądka do przełyku, np. u chorych z zapaleniem refluksowym w około 1/3-ej przypadków całkowitej relaksacji dochodzi do epizodu refluksu [8,13]. Przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku obserwuje się także u osób zdrowych, jednakże u chorych z GERD występują one częściej, trwają dłużej (około 30 do 60 sekund) i częściej zjawisku temu towarzyszy refluks [6,14]. Pojawienie się relaksacji może być albo spontaniczne, czyli niezależne od perystaltyki, albo może wystąpić po prawidłowej perystaltyce w trzonie przełyku lub może być zainicjowane przez nieprawidłową perystaltykę w górnej części przełyku [13]. Zazwyczaj wystąpieniu tLESR sprzyja spożycie pokarmów tłustych i pozycja leżąca. Wydaje się, że przyczynę ich występowania najlepiej wyjaśnia tzw. biomechaniczna koncepcja Petterssona. Według tej teorii w sytuacji, gdy żołądek jest rozciągnięty, wektory ciśnień w jego ścianie oddziałują na połączenie żołądkowo-przełykowe, rozciągają dolny zwieracz przełyku i prowadzą do jego skrócenia. Po osiągnięciu długości krytycznej, wynoszącej około 1 – 2 cm, ciśnienie w zwieraczu gwałtownie spada, umożliwiając zarzucanie treści z żołądka do przełyku [15,16,17,18].

Do rozciągnięcia ścian żołądka może dojść w wyniku przepełnienia narządu nadmierną ilością treści pokarmowej, połykania powietrza czy też opóźnionego opróżniania żołądkowego. Ta ostatnia patologia występuje u około 50 % pacjentów z GERD [15]. Rozciągnięcie żołądka powoduje skrócenie długości dolnego zwieracza przełyku i jego niewydolność. Dochodzi wówczas do patologicznego refluksu, który zapoczątkowuje mechanizm dodatniego sprzężenia zwrotnego. W wyniku bowiem długotrwałej ekspozycji błony śluzowej przełyku na kwaśną treść dochodzi do wzrostu wydzielania śliny i częstości jej połykania, co z kolei prowadzi do nadmiernego rozciągnięcia ścian żołądka, według koncepcji DeMeestera i Irelanda [19].

W sytuacji, kiedy treść pokarmowa przedostanie się do przełyku, stopień uszkodzenia błony śluzowej staje się zależny od prawidłowego funkcjonowania systemu ochronnego przełyku i wydolności tzw. klirensu przełykowego, czyli zdolności przełyku do samooczyszczania się [20,21,22,23]. Wyróżniamy dwa rodzaje klirensu: objętościowy i chemiczny. *Klirens objętościowy* jest wynikiem działania siły grawitacji oraz aktywności motorycznej przełyku. *Klirens chemiczny* obejmuje neutralizację kwasu przez wodorowęglany zawarte w ślinie oraz aktywność wydzielniczą gruczołów śluzowych przełyku [22]. Niewydolność opróżniania przełykowego stwierdza się u znacznej grupy chorych z GERD, a mianowicie u około 20% osób bez zmian zapalnych i u około 50% pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku [24].

Rola infekcji Helicobacter pylori

Związek pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori* a chorobą refluksową przełyku, choć od wielu lat jest przedmiotem zainteresowania naukowców, nadal pozostaje niewyjaśniony. W ciągu ostatnich dwudziestu lat w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych zaobserwowano tendencję spadkową częstości występowania choroby wrzodowej dwunastnicy, a także raka dystalnej części żołądka, przy jednoczesnym wzroście zapadalności na chorobę refluksową przełyku i gruczolakoraka przełyku, co może mieć związek z obserwowanym równolegle spadkiem częstości zakażeń *Helicobacter pylori* [25,26]. W niektórych badaniach obserwowano skłonność do rozwoju GERD u pacjentów, u których eradykowano *Helicobacter pylori* [27]. Jednakże np. w grupie pacjentów z chorobą wrzodową po eradykacji bakterii wystąpienie dolegliwości refluksowych może tłumaczyć fakt zaprzestania przyjmowania leków blokujących wydzielanie żołądkowe, zmiana diety, jak również wcześniejsze nierozpoznanie choroby refluksowej [28].

Niektóre doniesienia wskazują, że zakażenie, zwłaszcza szczepami *Helicobacter pylori* CagA-dodatnimi, może mieć wpływ ochronny na rozwój patologicznego refluksu. Sytuacja ta może być wynikiem zmniejszenia wydzielania żołądkowego, spowodowanego rozwojem zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, do którego według niektórych doniesień dochodzi szybciej u osób

zainfekowanych *Helicobacter pylori* i przyjmujących przewlekle leki z grupy blokerów pompy protonowe [29,30].

Metaplazja Barretta

Obecność metaplazji jelitowej w miejscu, gdzie prawidłowo występuje nabłonek wielowarstwowy płaski w przełyku określa się mianem metaplazji, bądź przełyku Barretta (MB) [31,32,33]. Powstanie MB wiąże się najprawdopodobniej z wieloletnim narażeniem błony śluzowej przełyku na działanie zarzucanego z żołądka kwasu solnego i soli kwasów żółciowych [34]. Szacuje się, że MB występuje u około 8 – 20 % pacjentów z objawami GERD poddanych endoskopii [31]. Częstość występowania MB wzrasta wraz z wiekiem (średni wiek rozpoznania ok. 60 lat), ponadto częściej jest ona stwierdzana u mężczyzn rasy białej [35].

Rozpoznanie MB opiera się na wyniku badania histopatologicznego wycinka błony śluzowej przełyku. Niezbędne kryterium diagnostyczne stanowi obecność wyspecjalizowanych komórek przypominających nabłonek jelita cienkiego z obecnością mikrokosmków, komórek kubkowych, czy komórek układu APUD, produkujących serotoninę, somatostatynę, glukagon itd. [31,35,36]. W obrębie MB mogą występować także komórki i gruczoły typowe dla trzonu i dna żołądka, należy jednak zaznaczyć, że aktualnie nie wyróżnia się w MB metaplazji typu żołądkowego [37,38].

Nadal nie jest w pełni poznana przyczyna prowadząca do powstania MB. W ostatnich latach naukowcy skłaniają się ku hipotezie, że MB powstaje w wyniku nieprawidłowego procesu różnicowania macierzystej komórki multipotencjalnej przełyku (‘*multipotential stem cell*”). Prawdopodobnie zjawisko to związane jest obecnością patologicznych warunków, czyli nadmiaru kwasu solnego i żółci w trakcie procesu odnowy nabłonka w uszkodzonej błonie śluzowej przełyku [31,39,40]. Rozwijający się w tym procesie nabłonek walcowaty cechuje się większą odpornością na działanie kwasu, stąd też jego powstanie może stanowić mechanizm obronny [41].

Istotną rolę w rozwoju MB odgrywa patologiczne zarzucanie żołądkowo-przełykowe kwasu solnego, soli kwasów żółciowych, lizolecytyny i pepsyny. Nie jest w pełni wyjaśnione, dlaczego u części chorych z GERD powstaje MB. Wydaje się jednak, że istotną rolę odgrywają w tym dłuższe i częstsze epizody refluksu,

większe zarzucanie w godzinach nocnych, bardziej nasilony refluks dwunastniczo-żołądkowy, częściej obserwowane, w porównaniu z nie powikłanym GERD, zaburzenia perystaltyki przełyku prowadzące do upośledzenia oczyszczania przełyku z zarzuconej treści, czy niższe ciśnienie w obrębie dolnego zwieracza przełyku [31,41,42,43]. W ostatnich latach zwraca się także uwagę na możliwą rolę patogenetyczną podwyższonego poziomu wolnych rodników i obniżonego poziomu dysmutazy nadtlenkowej u osób z rozwiniętą MB [44].

Jak wspomniano, rozpoznanie MB ustala się na podstawie badania histopatologicznego wycinka z przełyku pobranego w trakcie badania endoskopowego. Podczas endoskopii możliwe jest zaobserwowanie przesunięcia tzw. linii „Z", tj. granicy pomiędzy blado-różowym nabłonkiem płaskokomórkowym przełyku a żywo-czerwonym nabłonkiem walcowatokomórkowym żołądka w kierunku proksymalnej części przełyku [31,45,46]. Rozpoznanie wymaga systematycznego pobierania licznych wycinków z nieprawidłowo wyglądającej błony śluzowej przełyku w celu udokumentowania obecności metaplazji jelitowej i ewentualnego wykrycia dysplazji [47]. MB rozpoznawana jest wtedy, gdy w bioptacie pobranym z widocznego o dowolnej długości czerwonego nabłonka w obszarze nad połączeniem przełykowo – żołądkowym stwierdza się nabłonek jelitowy. W zależności od długości odcinka metaplastycznego wyróżnia się dwa typy przełyku Barretta: tzw. długi segment, powyżej 2 – 3 cm i krótki segment, poniżej 2 – 3 cm. U około 30 – 50 % chorych cierpiących z powodu GERD, w badaniu histologicznym wycinka z okolicy prawidłowo wyglądającego połączenia żołądkowo-przełykowego także można stwierdzić obecność metaplazji jelitowej; określa się to mianem ultra - krótkiego przełyku Barretta [31,34,37,38]. Jednakże związek tej zmiany z rozwojem gruczolakoraka przełyku jak dotąd nie został potwierdzony [37,48].

W ciągu ostatnich dziesięcioleci dwudziestego wieku w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych zaobserwowano wzrost zapadalności na raka gruczołowego przełyku, powstającego w większości przypadków na podłożu MB [31,49]. Ze względu na późny czas rozpoznania w zaawansowanym stadium choroby, średni 5-letni czas przeżycia w okresie pooperacyjnym waha się zaledwie od 15 – 44 % [33,39]. Wczesne wykrycie i leczenie mogłoby zaowocować poprawą rokowania, stąd tak ważny jest właściwy nadzór endoskopowy nad pacjentami z MB [50].

Zalecane jest, aby pacjenci z rozpoznaną MB byli poddawani systematycznym kontrolnym badaniom endoskopowym w odpowiednich odstępach czasowych, zależnych od obecności i stopnia dysplazji [47] (Tabela 1). Podczas tych endoskopii konieczne jest pobranie licznych wycinków, na całej długości przełyku Barretta co 2 cm z każdego kwadrantu obwodu przełyku. Zalecane jest pobieranie wycinków zarówno ze wszystkich obecnych zmian błony śluzowej, takich jak nadżerki, owrzodzenia, czy zwężenie, jak i z niezmienionego nabłonka przełyku [47]. Ponadto badaniu przesiewowemu w kierunku MB, według wytycznych *American College of Gastroenterology*, powinni być poddawani w szczególności mężczyźni rasy białej, powyżej 50 r.ż., cierpiący z powodu przewlekłych objawów GERD [51].

Tabela 1. Schemat obserwacji pacjentów z metaplazją Barretta

Wytyczne *American College of Gastroenterology* [47]

Dysplazja	Kontrolne badania endoskopowe
Bez dysplazji	Po 2 badaniach z wynikiem ujemnym następne co 2 do 3 lat
Dysplazja niskiego stopnia	Dwukrotnie co 6 miesięcy, potem co rok
Dysplazja dużego stopnia	Potwierdzenie dysplazji przez specjalistę; wybiórcze wycięcie lub powtarzanie endoskopii co 3 miesiące

Leczenie MB obejmuje opanowanie objawów refluksowych oraz wygojenie zmian w obrębie błony śluzowej. Farmakoterapia polega na stosowaniu dużych dawek leków należących do inhibitorów pompy protonowej (IPP), a w razie jej nieskuteczności przeprowadza się ewentualnie zabieg antyrefluksowy. Zaobserwowano, że po zabiegu antyrefluksowym nie dochodzi jednak do regresji zmian metaplastycznych, stąd konieczny jest stały dalszy nadzór endoskopowy nad tą grupą pacjentów [31,37,49]. Istnieją doniesienia sugerujące, że wysokie dawki IPP

nie zawsze powodują regresję zmian o charakterze MB [47]. W trakcie badań klinicznych są także inne metody terapeutyczne, takie jak ablacja, czyli miejscowe niszczenie metaplastycznego nabłonka. Ablację przeprowadza się za pomocą koagulacji argonowej lub laserowej, terapii fotodynamicznej lub elektrokoagulacji termicznej multipolarnej [7,31,34,38,52].

Obraz kliniczny choroby refluksowej

Do najczęstszych objawów zgłaszanych przez chorych cierpiących z powodu GERD należą: zgaga (ok. 70 %), zwracanie pokarmu połączone z uczuciem kwaśności w jamie ustnej (ok. 65 %), odbijania (ok. 45 %), bóle w nadbrzuszu (ok. 30 %). Znacznie rzadziej pacjenci podają bóle zamostkowe, nudności, wymioty, trudności w połykaniu [53]. Często zdarza się, że objawy kliniczne mają charakter atypowy i przyjmują postać tzw. masek:

- laryngologicznej (zmiana głosu, kaszel, chrypka, pieczenie w gardle, nawracające bóle gardła, zapalenie krtani, zapalenie zatok),
- płucnej (astma wewnątrzpochodna, duszność, nocne świsty, przewlekły kaszel nocny, nawrotowe zapalenia płuc, śródmiąższowe zwłóknienie płuc),
- sercowej (bóle dławicopodobne z charakterystycznym promieniowaniem do żuchwy lub lewej ręki),
- brzusznej (niecharakterystyczne dolegliwości bólowe w nadbrzuszu, wzdęcia, nudności, jadłowstręt, utrata ciężaru ciała)
- utrata szkliwa zębów,
- przewlekła czkawka.

W zależności od rodzaju głównego mechanizmu przyczyniającego się do powstania nadmiernego zarzucania żołądkowo-przełykowego wyróżnia się 3 typy refluksu: a) dzienny (nasila się w okresach poposiłkowych i przy schylaniu się), b) nocny (powstaje, gdy chory przyjmuje pozycję leżącą), c) całodobowy (epizody refluksu pojawiają się niezależnie od pory dnia i pozycji ciała) [54]. Typ zarzucania może mieć wpływ na ciężkość przebiegu choroby. Osoby, u których występuje nocne i całodobowe zarzucanie są narażone na częstsze występowanie zapalenia przełyku i większe nasilenie zmian zapalnych.

Nadmierna ekspozycja błony śluzowej przełyku na działanie kwaśnej treści żołądkowej może prowadzić do powstanie szeregu powikłań, takich jak: zwężenie

przełyku, krwawienie, perforacja, czy też powstanie owrzodzenia. Szczególnie groźnym powikłaniem jest tzw. przełyk Barretta (metaplazja Barretta), który jest zmianą predysponującą do rozwoju raka gruczołowego przełyku.

Diagnostyka choroby refluksowej

W rozpoznaniu GERD wykorzystywane są aktualnie następujące metody: badanie radiologiczne z kontrastem, 24-godzinna pH-metria przełyku, manometria, scyntygrafia oraz badanie endoskopowe połączone z biopsją i badaniem histopatologicznym.

W przeszłości jedną z podstawowych metod rozpoznawania patologicznego refluksu stanowiło badanie *radiologiczne.* Badanie to w chwili obecnej znacznie straciło na znaczeniu. Mimo to, nadal może być pomocne przy wykrywaniu zaburzeń strukturalnych przełyku, takich jak zwężenia, zwłaszcza łagodne, bez trudu przepuszczające endoskop, czy skrócenie dystalnej części przełyku, a także zmian w żołądku, np. określenia rozmiaru przepukliny rozworu przełykowego. Badanie radiologiczne może również być przydatne w rozpoznaniu zaburzeń opróżniania żołądkowego [55].

Możliwość oceny liczby i czasu trwania epizodów refluksu w określonej jednostce czasowej stwarza badanie *scyntygraficzne*, będące stosunkowo prostą i nieinwazyjną metodą. Badanie polega na monitorowaniu przy użyciu gammakamery pasażu pokarmu zawierającego nieprzyswajalny radioizotop, zazwyczaj technet. Wadą badania jest wytworzenie niefizjologicznych warunków w trakcie testu i ograniczenie czasowe badania, a także dostęp do pracowni izotopowej [56,57].

Z kolei badanie *manometryczne* dostarcza informacji z zakresu patofizjologii refluksu. Dzięki niemu określić można ciśnienie panujące w dolnym zwieraczu przełyku, które prawidłowo wynosi 20 - 35 mmHg, jego lokalizację oraz długość (średnio ok. 4 cm) [9,57,58,59]. Wykonanie manometrii wskazane jest u pacjentów, u których rozważa się przeprowadzenie zabiegu antyrefluksowego. Badanie to umożliwia wykrycie zaburzeń perystaltyki trzonu przełyku, które mogłyby stać się

przyczyną pozabiegowej dysfagii w przypadku wyboru nieadekwatnej techniki operacyjnej [60].

Metodą z wyboru w ocenie zmian morfologicznych błony śluzowej jest badanie *endoskopowe* przełyku [60,61]. Prawidłowy obraz błony śluzowej u chorego z objawami GERD przemawia za obecnością zaburzeń czynnościowych. Uwidocznienie zmian zabarwienia błony śluzowej (zaczerwienienie, zblednięcie), sugerować może obecność uszkodzenia błony śluzowej, którą potwierdza obecność nadżerek czy ubytków śluzówki [60]. Występowanie jedynie obrzęku i zaczerwienienia wskazuje na obecność stanu zapalnego, jednakże jest objawem niepewnym, subiektywnym, który w dużej mierze zależy od osoby wykonującej badanie. Endoskopia stwarza także możliwość stwierdzenia powikłań, takich jak np. zwężenie czy owrzodzenie [47]. Nasilenie makroskopowych zmian w przełyku najczęściej klasyfikuje się według skali opisanej przez Savary'ego i Millera. Znane są też liczne jej modyfikacje. W ostatnim okresie zalecana jest klasyfikacja wprowadzona w Los Angeles, która jest oparta na stwierdzeniu obecności nadżerek o długości mniejszej lub większej niż 5 mm i zlokalizowanych na jednym lub więcej fałdach przełyku [47] (Tabela 2). Przeprowadzenie badania endoskopowego wskazane jest u pacjentów z objawami nietypowymi, u chorych nie reagujących na standardowe leczenie farmakologiczne oraz w sytuacji, gdy wystąpią niepokojące objawy, takie jak utrata ciężaru ciała, niedokrwistość lub dysfagia.

Tabela 2. Klasyfikacja Los Angeles zmian endoskopowych w przełyku [47].

Stopień	Stwierdzone zmiany
A`	Co najmniej 1 nadżerka śluzówki, nie dłuższa niż 5mm, z których żadna nie sięga wierzchołków sąsiadujących fałdów
B	Co najmniej 1 nadżerka śluzówki dłuższa niż 5mm, z których żadna nie sięga wierzchołków sąsiadujących fałdów
C	**Zlewające się nadżerki rozciągające się między wierzchołkami co najmniej 2 fałdów śluzówki, obejmujące mniej niż 75% obwodu przełyku**
D	Nadżerki błony śluzowej obejmujące co najmniej 75 % obwodu przełyku

Obecność zmian zapalnych błony śluzowej przełyku potwierdzić można również w badaniu *histopatologicznym.* Prawidłowo bioptat powinien być pobrany 2.5 – 5 cm powyżej linii „Z". Charakterystyczne zmiany mikroskopowe obejmują przekrwienie włośniczkowe, naciek eozynofilów i neutrofilów w nabłonku i blaszce właściwej, przerost warstwy podstawnej nabłonka powyżej 20 % wysokości nabłonka, pogrubienie warstwy brodawkowej powyżej 2/3 wysokości nabłonka [62]. Stwierdzenie obecności metaplazji jelitowej umożliwia rozpoznanie przełyku Barretta.

Od wielu lat natomiast za podstawową metodę diagnostyczną w GERD, określaną jako tzw. złoty standard, uważa się *24-godzinną pH-metrię przełyku* [63]. Jest to badanie cechujące się wysoką powtarzalnością (84 – 93 %), specyficznością sięgającą 98 % i czułością ocenianą na 87 – 96 % [64,65,66]. Zestawienie porównawcze czułości i swoistości poszczególnych metod diagnostycznych stosowanych w wykrywaniu patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego podano w Tabeli 1 [57].

Tabela 3. Czułość i swoistość badań wykorzystywanych w diagnostyce refluksu żołądkowo-przełykowego [57].

	Czułość	Swoistość
Endoskopia	45 – 68 %	88 – 96 %
Radiologia	25 – 40%	60 – 85 %
Manometria	58 – 73 %	83 – 84 %
Scyntygrafia	61 – 86 %	78 – 95 %
24-godz pH-metria	87 – 93 %	92 – 98 %

24-godzinna pH-metria przełyku

PH-metria przełyku od kilkudziesięciu lat jest metodą stosowaną w rozpoznawaniu refluksu żołądkowo-przełykowego. Tuttle po raz pierwszy dokonał pomiaru pH w przełyku w 1958 roku [67]. Kolejny krok uczynił Skinner w 1970 roku, przeprowadzając 24-godzinne monitorowanie kwaśności w przełyku [68].

Podczas gdy w żołądku kwaśność jego zawartości w okresie międzytrawiennym waha się w granicach od 0.5 do 2, w przełyku fizjologiczne pH jest znacznie wyższe i wynosi około 4.5 do 6.5 [69]. Spadek pH w przełyku poniżej wartości 4.0 określany jest jako epizod zarzucenia kwaśnej treści żołądkowej. Podstawowym parametrem ocenianym w GERD jest określenie odsetka czasu dobowego, w ciągu którego pH przełyku spada poniżej 4.0. Za górną granicę normy przyjmuje się 4.5 %, w tym 3 % w pozycji leżącej, a 8 % w pozycji wyprostowanej [60]. Jeśli nieprawidłowe pH występuje w trakcie ok. 10 – 20 % czasu dobowego, to refluks ten określa się mianem umiarkowanego, jeśli zaś dłużej, to stopień jego nasilenia określa się jako ciężki [60]. Dzięki pH-metrii możliwe jest nie tylko stwierdzenie nieprawidłowego zarzucania żołądkowo-przełykowego, ale również stopnia nasilenia refluksu, częstości i długotrwałości epizodów refluksowych oraz ich korelacji z objawami klinicznymi.

Spośród parametrów pH-metrycznych najczęściej branymi pod uwagę w analizie zapisu są:

- liczba epizodów refluksu żołądkowo-przełykowego,
- liczba epizodów refluksu żołądkowo-przełykowego trwających ponad 5 minut,
- czas trwania najdłuższego epizodu refluksu żołądkowo-przełykowego,
- procent czasu, gdy pH spada poniżej 4.0 (tzw.indeks refluksowy),
- pole pod krzywą zapisu pH poniżej 4.0,
- indeks oscylacyjny (procent czasu, gdy pH wahało się od 3.75 do 4.25).

Najbardziej rozpowszechnioną metodą analizy parametrów zapisu pH-metrycznego jest punktowa skala wprowadzona przez DeMeestera i Johnsona [70], która bierze pod uwagę późnoposiłkowy okres, czyli czas 2 godzin od spożycia posiłku (Tabela 4).

Tabela 4. Skala punktowa DeMeestera i Johnsona [70,71].

Parametr 24-godzinnego zapisu	$\bar{x} \pm SD$	Prawidłowa wartość	Punkty
Całkowity % czasu, gdy pH < 4.0	1.5 ± 1.4	< 4.2	3.0
% czasu w pozycji wyprostowanej, pH < 4.0	2.3 ± 2.0	< 6.3	2.98
% czasu w pozycji leżącej, pH < 4.0	0.3 ± 0.5	< 1.2	3.06
Liczba epizodów refluksu pH < 4.0	20.6 ± 14.8	< 50	2.99
Liczba epizodów refluksu > 5 min	0.6 ± 1.3	3 lub mniej	2.93
Najdłuższy epizod refluksu (min)	3.9 ± 2.7	< 9.2	3.0
Całkowita liczba punktów			17.96

X - średnia

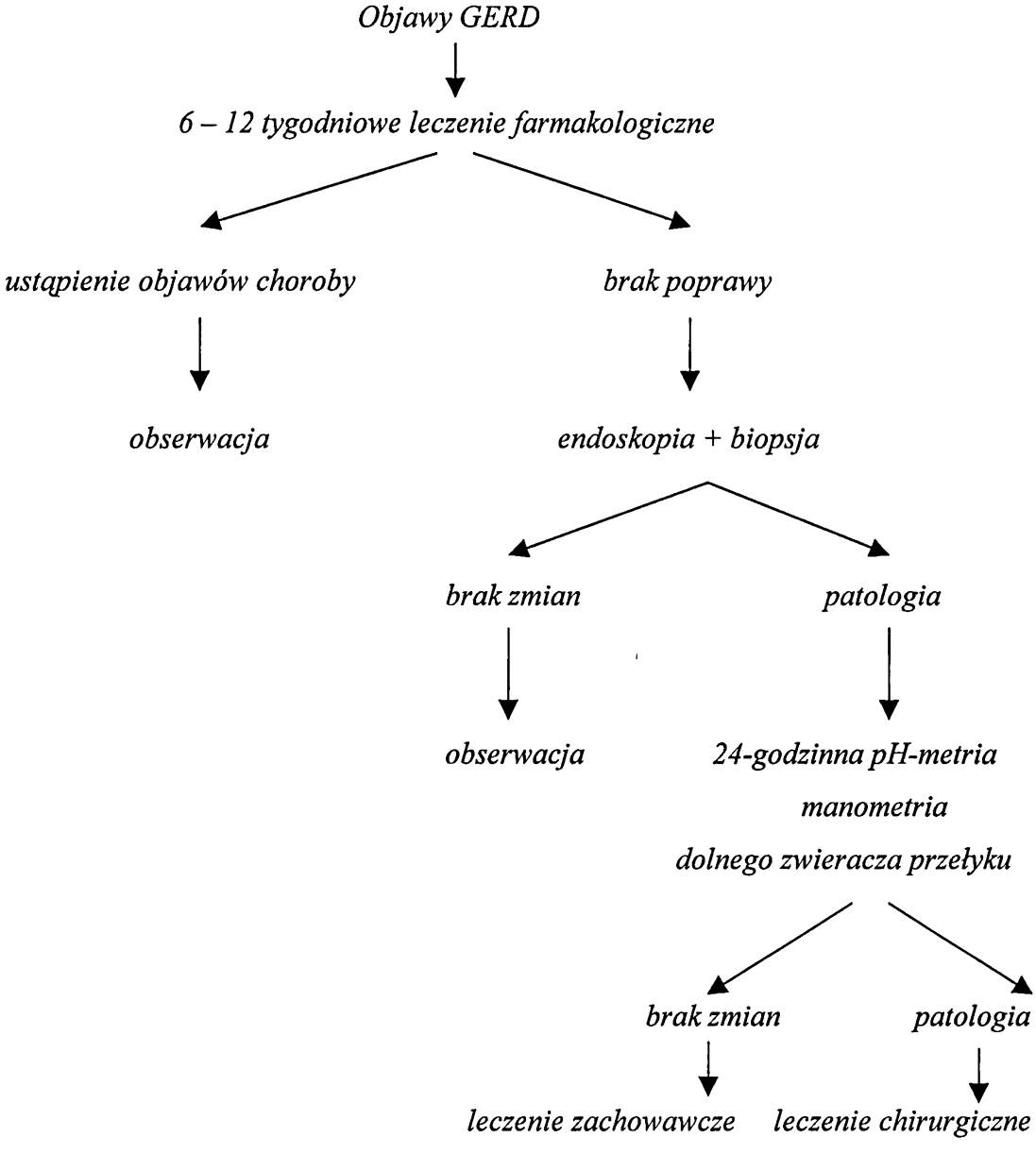
SD – odchylenie standardowe

24-godzinna pH-metria umożliwia potwierdzenie nieprawidłowego zarzucania żołądkowo-przełykowego u osób z typowymi objawami, lecz bez stwierdzanych endoskopowo zmian zapalnych błony śluzowej, pozwala na rozpoznanie GERD u pacjentów z nietypowymi objawami, a także umożliwia ocenę ekspozycji śluzówki przełyku na działanie kwaśnej treści u pacjentów opornych na leczenie.

Leczenie choroby refluksowej

Prawidłowa terapia chorych z GERD winna realizować trzy cele: znosić dolegliwości subiektywne pacjenta, zapobiegać nawrotom uszkodzenia błony śluzowej przełyku oraz zapobiegać długotrwałym powikłaniom choroby, takim jak krwawienia, owrzodzenia, zwężenia i powstanie metaplazji [72].

Według aktualnych wytycznych u chorych z objawami typowymi dla GERD zalecane postępowanie obejmuje zastosowanie empirycznego leczenia farmakologicznego przez około 8 do 12 tygodni. O ile nie przynosi ono efektu lub pojawiają się symptomy sugerujące obecność powikłań, konieczne jest przeprowadzenie dalszej diagnostyki. Wykonuje się badanie endoskopowe, którego celem jest potwierdzenie rozpoznania GERD, a zarazem wykluczenie innych chorób żołądka i dwunastnicy, a także 24-godzinne badanie pH-metryczne przełyku, będące ostatecznym potwierdzeniem patologicznego kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego (Rycina 3) [61,72].



Rycina 3. Postępowanie terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku [73].

W leczeniu chorych z GERD wykorzystywane były dotychczas dwa schematy obejmujące tzw. terapię *step-up*, czyli progresywną oraz terapię *step-down,* czyli regresywną. Terapia *step-up* polegała na „przechodzeniu" do coraz to wyższych stopni leczenia, czyli coraz silniejszych leków, o ile dotychczasowe nie były skuteczne, natomiast *step-down* charakteryzowała się stopniowym wycofywaniem się ze stosowanych preparatów w miarę poprawy klinicznej chorego. W ostatnich latach częściej zalecane jest stosowanie metody *step-down.* Niektóre z przeprowadzonych badań wskazują jednak na fakt, że w trakcie stosowania coraz to niższych dawek leków, nie udaje się utrzymać remisji objawów [74].

U wszystkich chorych, cierpiących z powodu nadmiernego zarzucania żołądkowo-przełykowego, zaleca się *zmianę stylu życia.* Obejmuje ona unikanie stresów, aktywny i regularny wypoczynek, właściwą dietę. Dieta polega na unikaniu pokarmów obniżających ciśnienie w dolnym zwieraczu przełyku, takich jak czekolada, tłuszcze, kawa, mięta, alkohol itd. Zaleca się także zmianę nawyków żywieniowych, tj. spożywanie niewielkich objętościowo posiłków, w celu przeciwdziałania nadmiernemu rozciągnięciu żołądka; unikanie pozycji leżącej bezpośrednio po posiłkach, spożywanie kolacji najpóźniej 3 godziny przed snem, redukcję ciężaru ciała (mającą na celu obniżenie ciśnienia śródbrzusznego), unikanie palenia tytoniu (nikotyna wpływa na obniżenie ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku oraz przyczynia się do spadku potencjału neutralizującego kwas), unikanie spożywania napojów alkoholowych, unikanie odzieży ściskającej w pasie, spanie z uniesionym wezgłowiem łóżka (poprawa oczyszczania przełykowego w nocy) oraz unikanie stosowania leków sprzyjających wywoływaniu refluksu [72,75,76]. Zmiana stylu życia jest skuteczna w opanowaniu objawów GERD u około 20 do 30 % chorych [77].

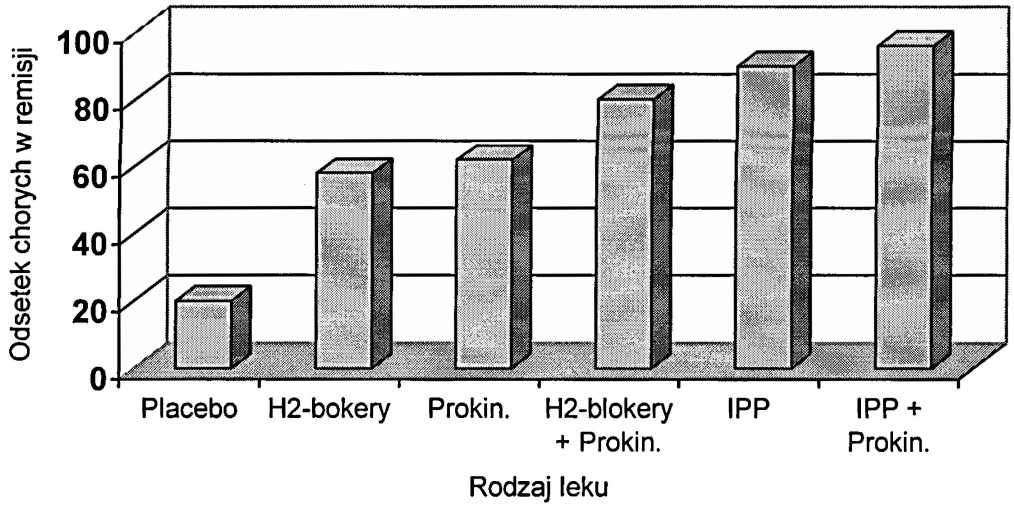
Wśród metod farmakologicznych istnieją dwie podstawowe grupy środków stosowanych w celu uzyskania remisji objawów klinicznych GERD. Pierwsza grupa obejmuje leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego, do których zalicza się *preparaty antagonistyczne receptora* H_2 oraz *inhibitory pompy protonowej* (IPP). Stosując H_2 blokery, po 6 – 8 tygodniach leczenia osiąga się opanowanie objawów w około 60 % przypadków. Natomiast ustąpienie zmian zapalnych przełyku obserwuje się u ok. 75 – 90 % chorych z zapaleniem I-go stopnia wg klasyfikacji Savary'ego-

Millera , u ok. 50 % chorych II-go i zaledwie u 20 - 30 % z zapaleniem w wyższych stopniach [78,79,80]. Ograniczenie stosowania H_2 blokerów polega na tym, że w trakcie ich podawania może szybko dojść do rozwoju tolerancji na lek, a zwiększanie dawek rzadko powoduje złagodzenie dolegliwości. Ponadto odstawienie tych leków może wywołać tzw. „efekt z odbicia", czyli gwałtowny wzrost wydzielania kwasu solnego w żołądku [81,82].

Aktualnie lekami z wyboru w terapii choroby refluksowej są *inhibitory pompy protonowej,* dzięki którym możliwe jest prawie całkowite zahamowanie produkcji kwasu solnego w żołądku. W porównaniu do leków z grupy H_2 blokerów działają one dłużej, niezależnie od posiłków i nie ulegają zjawisku tachyfilaksji [76,83]. W trakcie ich stosowania można się spodziewać u ok. 80 % chorych zarówno ustąpienia dolegliwości, jak i wyleczenia procesu zapalnego [47]. Długotrwałe ich stosowanie prawdopodobnie nie wiąże się z wystąpieniem skutków ubocznych.

Kolejną grupę leków stanowią preparaty *prokinetyczne.* Poprawiają one czynność motoryczną przewodu pokarmowego poprzez usprawnienie perystaltyki i zdolności samooczyszczania się przełyku, zwiększenie ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku oraz przyspieszenie opróżniania żołądkowego [84]. Skuteczność ich polega głównie na łagodzeniu objawów klinicznych i zmian zapalnych o niewielkim stopniu nasilenia. Porównywalna jest z siłą działania H_2 blokerów. Natomiast należy podkreślić, że zaobserwowano, iż w najcięższych postaciach choroby nawet skojarzone leczenie preparatami prokinetycznymi i blokerami receptorów H_2 nie dorównuje skuteczności inhibitorów pompy protonowej [75,85].

Zbiorcze wyniki dotyczące 12-miesięcznych remisji uzyskiwanych podczas leczenia zachowawczego GERD przy stosowaniu różnych preparatów przedstawiono na Rycinie 4 [86].

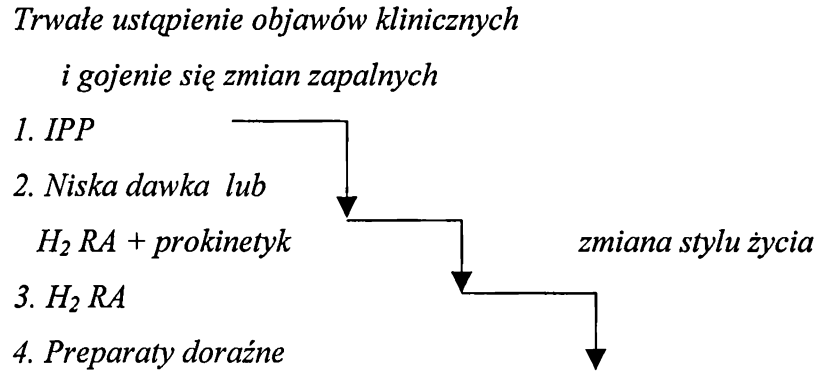


Rycina 4. Zbiorcze zestawienie odsetków remisji objawów w zależności od stosowanych leków (IPP = blokery pompy protonowej).

W zależności od stopnia zaawansowania zmian zapalnych błony śluzowej przełyku proponowane są różne schematy postępowania. Jeśli w badaniu endoskopowym nie stwierdza się zmian zapalnych lub są obecne zmiany tylko niewielkiego stopnia terapię rozpoczyna się standardowymi dawkami IPP (jeden raz dziennie), a następnie po ustąpieniu objawów klinicznych próbuje się redukować leki według schematu *„step down"* [60,80] (Rycina 5). W przypadku zmian zapalnych w przełyku o znacznym stopniu nasilenia stosuje się standardową dawkę IPP, a jeśli to nie przynosi efektu dawkę podwójną. W sytuacji, gdy przeważają objawy nocne, możliwe jest dołożenie wieczornej dawki blokera receptora H_2 zamiast drugiej dawki IPP [80,87].

Długotrwałe stosowanie leków hamujących wydzielanie żołądkowe obarczone może być wieloma skutkami ubocznymi, wśród których wymienia się możliwość wystąpienia hypergastrynemii, nasilenie stanów zapalnych zwłaszcza trzonu żołądka u chorych z infekcją *Helicobacter pylori*, przerost komórek chromochłonnych żołądka i jelit [86]. Jak dotąd nie istnieje skuteczna metoda farmakologiczna poprawiająca motorykę przełyku. Dlatego też leczenie zachowawcze nie daje nadziei na skuteczne wyleczenie choroby i po odstawieniu

leków należy liczyć się z nawrotem objawów. Złe wyniki terapii farmakologicznej obserwuje się zwłaszcza u pacjentów z towarzyszącą GERD przepukliną wślizgową rozworu przełykowego [88].



IPP – bloker pompy protonowej

H_2 RA – bloker receptorów histaminowych H_2

Rycina 5. Schemat terapii redukcyjnej *„step down"* GERD [60] .

Alternatywą dla przewlekłej farmakoterapii GERD jest leczenie operacyjne, które polega na wykonaniu tzw. zabiegu antyrefluksowego. Wskazaniem do jego przeprowadzenia jest brak reakcji na standardowe leczenie farmakologiczne u pacjentów z uporczywymi subiektywnymi dolegliwościami, nie gojącymi się zmianami zapalnymi błony śluzowej, z progresją zmian chorobowych i obecnością powikłań (np. krwawienie, zwężenia). Leczenie operacyjne zaleca się także u chorych, u których natychmiast po odstawieniu leków nawracają dolegliwości [72,88]. Przed wykonaniem zabiegu konieczne jest potwierdzenie patologicznego kwaśnego zarzucania w 24-godzinnej pH-metrii przełyku, a także stwierdzenie znacznego obniżenia napięcia w dolnym zwieraczu przełyku, braku zaburzeń motoryki oraz prawidłowej długości przełyku [88]. Porównanie wyników leczenia zachowawczego i operacyjnego GERD przedstawiono w Tabeli 5 [86].

Tabela 5. Skuteczność leczenia zachowawczego i operacyjnego GERD [86].

	Leczenie operacyjne	Leczenie zachowawcze
Opanowanie refluksu	69 – 97 %	74 – 96 %
Całkowite ustąpienie dolegliwości	60 –70 %	67 – 92 %

ZAŁOŻENIA

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat GERD stała się problemem społecznym ze względu na wzrastającą częstość występowania, nawrotowy charakter, a przy tym uporczywość objawów prowadzącą do obniżenia komfortu życia [89]. Ten fakt, jak również obserwowany równolegle wzrost zapadalności na gruczolakoraka dystalnej części przełyku i jego związek z metaplazją Barretta, przyczyniły się do wzrostu zainteresowania tym problemem. Pomimo to, wiele zagadnień związanych z patologicznym zarzucaniem żołądkowo-przełykowym wciąż pozostaje niejasnych. Nie są w pełni poznane czynniki patogenetyczne, które powodują, że u niektórych osób z GERD dochodzi do uszkodzenia śluzówki przełyku, czy powstania metaplazji Barretta. I tak, choć wiadomo, że wytworzeniu się zmian zapalnych i ubytków w błonie śluzowej przełyku sprzyja wydłużenie czasu ekspozycji śluzówki na działanie kwaśnej treści żołądkowej, w tym zwłaszcza epizody refluksu trwające powyżej 20 minut, nie jest jasne, czy wysokość zarzucania treści do przełyku ma również znaczenie. Podzielone są opinie naukowców co do roli infekcji *Helicobacter pylori* u chorych z GERD. Podczas, gdy część badań dowodzi ujemnej korelacji pomiędzy nasileniem zmian zapalnych w przełyku a infekcją *Helicobacter pylori*, inne wskazują na brak związku pomiędzy nimi. Również wpływ stylu życia, typu refluksu, znaczenie zarzucania do przełyku soli żółciowych, czy rola samooczyszczania się przełyku i wiele innych zagadnień nadal wymagają wyjaśnienia. Przedstawione powyżej niejasności stały się bodźcem do podjęcia próby określenia czynników sprzyjających powstaniu zmian zapalnych i metaplazji Barretta oraz oceny współzależności pomiędzy stopniem nasilenia zmian endoskopowych w przełyku, parametrami pH-metrycznymi i nasileniem dolegliwości subiektywnych u chorych z GERD.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest próba odpowiedzi na poniższe pytania:

1. Jaka jest częstość występowania refluksowego zapalenia przełyku u pacjentów z chorobą refluksową przełyku?
2. Czy istnieje związek pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori* a zapaleniem refluksowym przełyku i metaplazją Barretta?
3. Jaki jest czas trwania spadków pH w przełyku u chorych z zaburzeniem refluksowym, zapaleniem refluksowym przełyku i metaplazją Barretta?
4. Jaki jest zasięg spadków pH w przełyku podczas epizodów refluksu?
5. Czy występuje korelacja pomiędzy objawami chorobowymi, nasileniem refluksu żołądkowo-przełykowego (częstość epizodów, czas trwania, wysokość zarzucania, oczyszczanie przełyku) a stopniem zaawansowania zmian zapalnych w przełyku?

MATERIAŁ i METODY

Charakterystyka badanych chorych

Badaniem objęto grupę 60 chorych, pacjentów zgłaszających się do Kliniki Gastroenterologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od stycznia 1998 roku do grudnia 2000 roku, u których z powodu objawów typowych dla choroby refluksowej wykonano badanie gastroskopowe i na jego podstawie rozpoznano zapalenie przełyku.

W badanej grupie wyróżniono 10-osobową podgrupę pacjentów z metaplazją Barretta. Byli to chorzy, u których na podstawie badania histopatologicznego wycinka z błony śluzowej przełyku po raz pierwszy rozpoznano to schorzenie (3 osoby) oraz 7 pacjentów, objętych stałą opieką w Ambulatorium Kliniki Gastroenterologii, u których wykonywano kontrolną endoskopię.

Odrębnej analizie poddano grupę 12 chorych (7 kobiet i 5 mężczyzn), u których badanie pH-metryczne nie potwierdziło obecności kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego. U 9 z nich wykonany „test omeprazolowy" dał wynik pozytywny.

Przyjęto następujące kryteria włączenia do grupy badanej:

a) wiek powyżej 18 r.ż.,
b) dobry ogólny stan pacjenta (chorzy nie obciążeni ciężkimi przewlekłymi schorzeniami, chorobami układowymi),
c) występowanie objawów przez co najmniej 3 miesiące i przez 2 dni w ciągu ostatniego tygodnia,
d) zgoda chorego na udział w badaniach.

Z badań wyłączono chorych:

a) z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy (czynną),
b) po przebytych operacjach górnego odcinka przewodu pokarmowego,
c) po cholecystektomii,
d) z cukrzycą,
e) przyjmujących na stałe leki, wpływające na czynność dolnego zwieracza przełyku (nitraty, antycholinergiki, itd.),

f) kobiety w ciąży i w okresie laktacji,

g) pacjentów z chorobą alkoholową.

Wszyscy chorzy zostali szczegółowo poinformowani o zakresie prowadzonych badań, zapoznali się z broszurą „Informacja dla uczestnika badania", zawierającą dokładny opis procedury badawczej (Rycina 6) oraz wyrazili zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Informacja dla uczestnika badania

„pH-metria przełyku u chorych z zapaleniem refluksowym przełyku oraz metaplazją Barretta".

Lekarz prowadzący rozpoznał u Pani / Pana chorobę refluksową. Jest to zaburzenie, polegające na patologicznym (nadmiernym) zarzucaniu treści żołądkowej do przełyku. Objawy, które Pani / Pan odczuwa (zgaga, odbijania, nudności, niesmak w ustach, ból w klatce piersiowej, ból w nadbrzuszu) wiążą się właśnie z przedłużoną ekspozycją śluzówki przełyku na kwaśną treść żołądkową.

Celem proponowanego Pani / Panu badania jest ocena stopnia nasilenia oraz typu, występującego u Pani / Pana refluksu.

Badanie polega na 24-godzinnym rejestrowaniu pH w przełyku za pomocą cienkiej sondy z czujnikiem, wprowadzonej poprzez nos do przełyku. W trakcie badania proszona/y jest Pani / Pan o prowadzenie dziennika, w którym notowany jest czas posiłków, czas przebywania w pozycji leżącej oraz czas i rodzaj występujących objawów chorobowych. Badanie nie powinno wpływać na Pani / Pana codzienną aktywność. W miarę możności proszona/y jest Pani / Pan o leżenie jedynie w ciągu nocy.

Do badania należy zgłosić się na czczo. W tygodniu poprzedzającym badanie nie należy przyjmować preparatów z grupy blokerów pompy protonowej (Losec, Lanzul, Controloc, Gasec, Helicid, Pantoprazol, Prazol), a na dwa dni przed terminem badania należy odstawić H_2-blokery (Ranigast, Raniberl, Ulfamid, Famogast) oraz leki prokinetyczne (Coordinax, Gasprid, Metoclopramid). W trakcie badania pH-metrycznego i w dniu poprzedzającym nie można przyjmować leków alkalizujących i osłonowych (Alugastrin, Alusal, Alumag, Maalox, Gealcid, Rennie itp.).

W każdej chwili może Pani / Pan zrezygnować z dalszego udziału w badaniu bez podawania przyczyny.

Rycina 6: „Informacja dla uczestnika badania".

Badaną grupę 60 osób stanowiło 26 kobiet (43.3 %) i 34 mężczyzn (56.7 %). Wśród osób z zapaleniem refluksowym przełyku były 23 kobiety (46 %) i 27 mężczyzn (54 %), natomiast w podgrupie chorych z metaplazją Barretta były 3 kobiety (30 %) oraz 7 mężczyzn (70 %). Średnia wieku wszystkich badanych osób wyniosła 49.6 ± 12.3 lat (od 19 do 74), w tym średnia wieku kobiet 51.2 ± 10.8 lat (od 24 do 71), a mężczyzn 48.4 ± 16 lat (od 19 do 74) (Tabela 6). W podgrupie z zapaleniem refluksowym przełyku średnia wieku wynosiła 47.3 ± 12.9 lat (od 19 do 74), u chorych z metaplazją Barretta 60.8 ± 12.6 lat (od 37 do 74) (Tabela 7).

Tabela 6. Średnia wieku badanych chorych a płeć.

	Liczba (%)	Wiek x ± SD
Kobiety	**26 (43.3 %)**	51.2 ± 10.8 lat
Mężczyźni	34 (56.7 %)	48.4 ± 16 lat
Ogółem	**60 (100 %)**	**49.6 ± 12.3 lat**

x - średnia; SD – odchylenie standardowe

Brak istotnej statystycznie różnicy wartości średniej wieku pomiędzy grupami.

Tabela 7. Rodzaj zmian w przełyku u badanych chorych a wiek i płeć.

	Zapalenie przełyku		Metaplazja Barretta	
	Liczba (%)	**Wiek x ± SD**	**Liczba (%)**	**Wiek x ± SD**
Kobiety	23 (46 %)	49.3 ± 10.7	3 (30 %)	52.8 ± 12.7
Mężczyźni	**27 (54 %)**	**45.6 ± 13.7**	**7 (70 %)**	**64.2 ± 14.3**
Ogółem	50 (100 %)	47.3 ± 12.9	10 (100%)	60.8 ± 12.6

Brak istotnej statystycznie różnicy wartości średniej wieku pomiędzy grupami: kobiety – mężczyźni.

Grupę kontrolną stanowiło 40 chorych (19 kobiet, 21 mężczyzn), dobranych losowo spośród osób, u których z powodu objawów charakterystycznych dla choroby refluksowej wykonano badanie endoskopowe, nie stwierdzając cech nadżerkowego zapalenia przełyku, a wykonane badanie pH-metryczne potwierdziło obecność nadmiernego kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego. Kryteria włączające i wyłączające były takie same jak w grupie badanej. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu. Średnia wieku w grupie kontrolnej wyniosła 49.6 ± 10.7 lat (od 20 do 68) i nie różniła się istotnie od grupy badanej (Tabela 8).

Tabela 8. Średnia wieku i płeć w grupie kontrolnej.

	Liczba (%)	Wiek x ± SD
Kobiety	**19 (47.5 %)**	**48.7 ± 10.9 lat**
Mężczyźni	21 (52.5 %)	50.4 ± 11.6 lat
Ogółem	**40 (100 %)**	**49.6 ± 10.7 lat**

X - średnia; SD – odchylenie standardowe

Brak istotnej statystycznie różnicy wartości średniej wieku pomiędzy grupami.

Wszystkie badania przeprowadzone zostały w Klinice Gastroenterologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Oceny histopatologicznej wycinków dokonywano w Katedrze Patomorfologii CM UJ (Kierownik: Prof. dr hab. med. Jerzy Stachura).

Ocena nasilenia objawów chorobowych

U każdego chorego przeprowadzony został wywiad ze szczególnym uwzględnieniem: czasu trwania objawów chorobowych, czynników nasilających dolegliwości, a także ilości spożywanego alkoholu oraz ilości i lat palenia papierosów.

Oceniano występowanie objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego takich, jak zgaga, zarzucanie pokarmu, odbijania, dysfagia, bóle w klatce piersiowej, bóle w nadbrzuszu, nudności. Stopień nasilenia tych objawów określano według następującej skali:

- brak objawów: 0 punktów
- łagodne objawy - występują, ale są dobrze tolerowane: 1 punkt
- umiarkowane objawy – dyskomfort odczuwany przez chorego wpływa na jego codzienną aktywność, zaburza pracę, sen: 2 punkty
- ciężkie objawy – niezdolność do normalnej aktywności: 3 punkty

Badanie fizykalne

U każdego pacjenta przeprowadzono badanie internistyczne, a także wykonano pomiar wzrostu oraz ciężaru ciała celem określenia wskaźnika masy ciała BMI (*body mass index*) wg wzoru BMI (kg/m^2) = ciężar ciała (kg) podzielony przez wzrost (m) do kwadratu.

Badanie endoskopowe

Badanie endoskopowe (gastrofiberoskop Olympus GIF Q30) przełyku, żołądka i dwunastnicy wykonywane było w celu oceny nasilenia zmian zapalnych błony śluzowej przełyku, stwierdzenia ewentualnej obecności przepukliny rozworu przełykowego, oceny współistniejących zmian w żołądku i dwunastnicy, a także celem wykluczenia czynnej choroby wrzodowej. W trakcie badania dokładnie oceniano błonę śluzową przełyku i kwalifikowano na tej podstawie chorych do dwóch grup: a) grupa bez ewidentnych zmian zapalnych w przełyku (brak widocznych uszkodzeń śluzówki, zaczerwienienia, obrzęku, kruchości) lub b) grupa z nadżerkowym zapaleniem przełyku (obecność nadżerek powyżej połączenia przełykowo - żołądkowego). Stopień nasilenia zmian zapalnych określano, stosując zmodyfikowaną klasyfikację według Savary'ego-Millera (Tabela 9) [90].

Tabela 9. Klasyfikacja refluksowego zapalenia przełyku według zmodyfikowanego podziału Savary'ego-Millera [90].

Stopień	*Stwierdzone zmiany*
I	Pojedyncza nadżerka rumieniowata i/lub rumieniowato-wysiękowa, owalna lub podłużna, nie przekraczająca jednego fałdu
II	liczne nadżerki, zajmujące więcej niż jeden fałd i nie obejmujące całego obwodu przełyku
III	nadżerki zlewające się i obejmujące cały obwód przełyku
IV	przewlekłe ubytki błony śluzowej: owrzodzenia, zwężenia, skrócenie przełyku (zmiany izolowane lub współistniejące ze stopniem I - III.
V	Metaplazja gruczołowa (przełyk Barretta) (zmiany izolowane lub współistniejące ze stopniem I - IV)

W czasie endoskopii, z miejsc makroskopowo zmienionych zapalnie - zwykle około 2 – 3 cm powyżej linii „Z", w dolnej części przełyku, pobierano wycinek do badania histopatologicznego. Rozpoznanie zapalenia przełyku w obrazie mikroskopowym przyjmowano na podstawie stwierdzenia obecności eozynofilów, neutrofilów w nabłonku oraz nacieku limfocytów w blaszce właściwej oraz, gdy przerost warstwy podstawowej przekraczał 20 % wysokości nabłonka, a przerost warstwy brodawkowej był powyżej 2/3 wysokości nabłonka [62].

W przypadku podejrzenia podczas badania endoskopowego metaplazji Barretta pobierane były liczne wycinki ze zmienionej błony śluzowej dolnej części przełyku. Rozpoznanie metaplazji Barretta ustalano, gdy w badaniu histopatologicznym obecna była metaplazja jelitowa [31].

Badanie *histopatologiczne* wycinków z błony śluzowej przełyku przeprowadzone było w Katedrze Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (Kierownik: Prof. dr hab. Jerzy Stachura).

W każdym przypadku podczas endoskopii pobierano także po dwa bioptaty z okolicy przedodźwiernikowej żołądka na test ureazowy (Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa) celem oceny występowania zakażenia *Helicobacter pylori.*

24-godzinna pH-metria przełyku

Chorzy zgłaszali się do kliniki na czczo o godz. 9^{00}. Przygotowanie do badania obejmowało zaprzestanie przyjmowania leków, mogących wpływać na pH żołądka oraz na motorykę przewodu pokarmowego. Blokery pompy protonowej odstawiano na tydzień przed pH-metrią, H_2-blokery oraz leki prokinetyczne 48 godzin przed badaniem, zaś leki alkalizujące w dniu poprzedzającym badanie. Jak podano powyżej (Rycina 6), uczestnik badania otrzymywał wcześniej informację na piśmie, która określała zasady przygotowania do badania.

24-godzinny zapis pH w przełyku dokonywany był przy pomocy aparatu rejestrującego Digitrapper MK III firmy Synectics Medical.

Przed rozpoczęciem badania każdorazowo kalibrowano antymonową sondę i elektrodę referencyjną w standardowych buforach o pH 1.0 i pH 7.0. Następnie wprowadzano choremu w pozycji siedzącej przez nos do przełyku dwukanałową sondę pH-metryczną (Synectics) o rozstępie 5 cm pomiędzy kanałami, na głębokość odpowiadającą 5 cm powyżej górnego brzegu dolnego zwieracza przełyk. Elektrodę referencyjną przymocowywano do przedniej powierzchni klatki piersiowej (Fotografia 1) [71].

Fot. 1. Pacjent w trakcie badania pH-metrycznego.

W trakcie badania pacjenci przebywali w Klinice Gastroenterologii, gdzie o wyznaczonych godzinach (8^{30}, 12^{30}, 17^{30}) otrzymywali posiłki. Chorzy zobowiązani byli do niespożywania napojów alkoholowych, a także w miarę możności do przyjmowania pozycji leżącej dopiero po godzinie 22.00. Proszeni byli także o aktywne spędzanie czasu. Ponadto w trakcie badania pacjenci prowadzili dziennik, w którym notowali czasokres posiłków, leżenia, jak również godziny wystąpienia i rodzaj dolegliwości (Rycina 7).

Dziennik pacjenta

Nazwisko ..... Data .....

Początek badania ..... Koniec badania .....

Początek	Koniec	Posiłki	Leżenie	Objawy	Inne

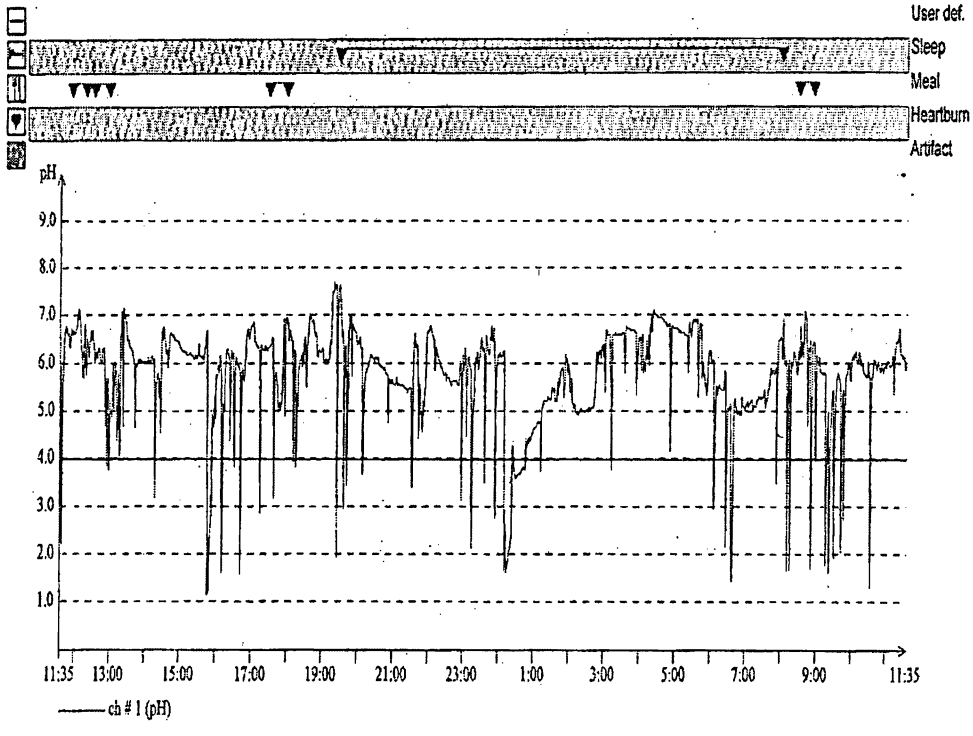
Rycina 7. Dziennik chorego prowadzony w trakcie badania pH-metrycznego

Analiza danych przeprowadzona została na komputerze PC z procesorem Pentium 100 MHz przy pomocy standardowego programu EsopHogram Software 5.50 firmy Synectics. Epizod refluksu definiowano jako spadek poziomu pH poniżej 4.0, a czas trwania refluksu jako okres do momentu, gdy wartość pH wzrosła powyżej 4.0. Obecność patologicznego refluksu rozpoznawano, gdy procentowy czas spadku pH poniżej 4.0 w ciągu doby wynosił powyżej 4.5 %, a przy tym za nieprawidłowy przyjęto refluks powyżej 3.0 % w ciągu snu (pozycja leżąca) i 8.0 % w ciągu dnia [60].

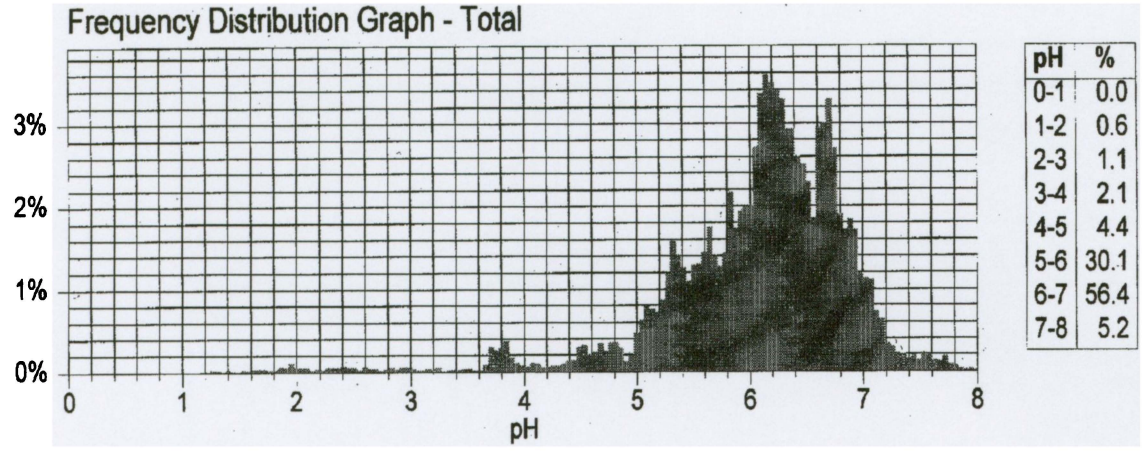
W analizie danych uzyskanych podczas 24-godzinnej pH-metrii przełyku wzięto pod uwagę następujące parametry:

- liczba epizodów refluksu żołądkowo-przełykowego w czasie 24 godzin,
- liczba epizodów refluksu trwających powyżej 5 min,
- czas trwania najdłuższego epizodu refluksu,
- procent dobowego czasu, gdy pH było poniżej 4.0,
- procent czasu w okresie snu, gdy pH było poniżej 4.0,
- procent czasu w okresie dziennym, gdy pH było poniżej 4.0,
- pole pod refluksem,
- indeks oscylacyjny
- wskaźnik oczyszczania przełyku (średni czas trwania refluksu podzielony przez całkowitą liczbę epizodów refluksu).

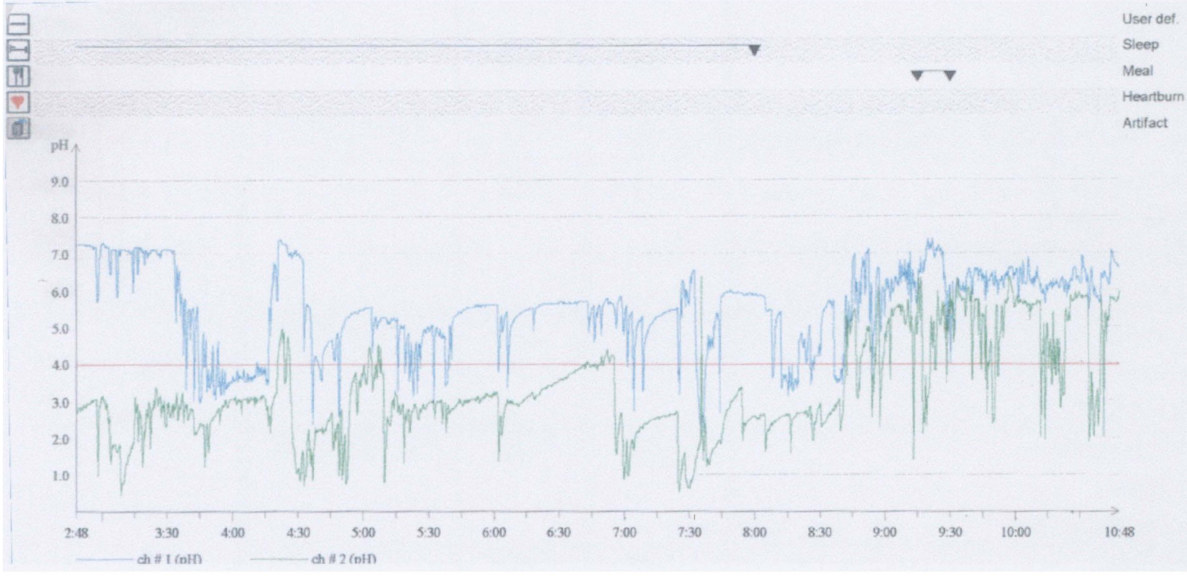
W trakcie badania pH-metrycznego wykonywano *test oczyszczania przełyku (clearance).* W tym celu podawano choremu do wypicia standardowo zakwaszony płyn o objętości 15 ml i o pH 1.2, a następnie oceniano czas powrotu pH do wartości powyżej 4.0.



Rycina 8. Prawidłowy zapis zmian pH w przełyku w ciągu doby.
Odsetkowy czas spadków pH < 4.0 wynosił 3.8 %.

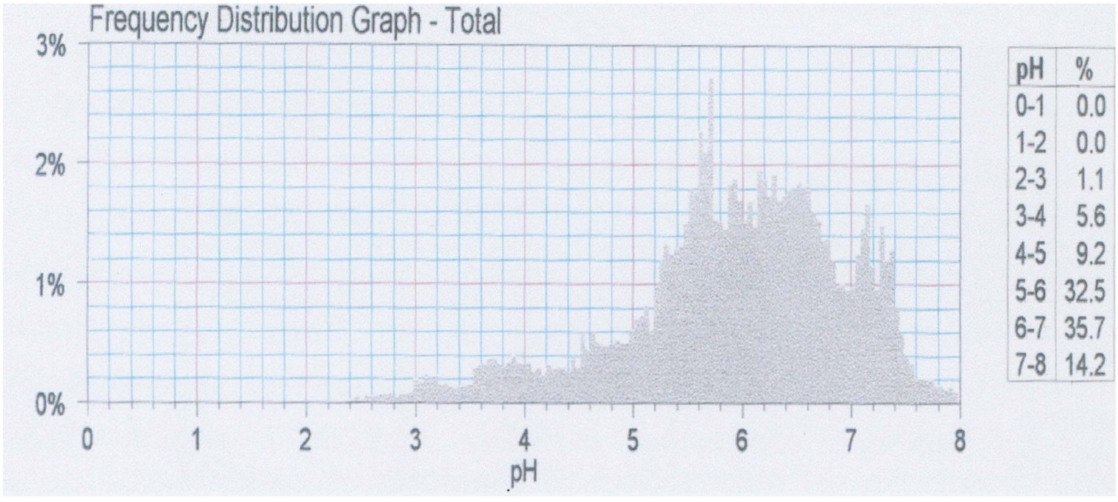


Rycina 9. Prawidłowy rozkład częstości dobowych zmian pH w przełyku.



Rycina 10. 24-godzinny zapis zmian pH w przełyku u chorego z GERD (2 kanały).

Odsetkowy czas spadków pH < 4.0 wynosił: 50.4 % (sonda 1) i 6.8 % (sonda 2).



Rycina 11. Dobowy rozkład częstości zmian pH w przełyku u chorego z GERD.

Test omeprazolowy

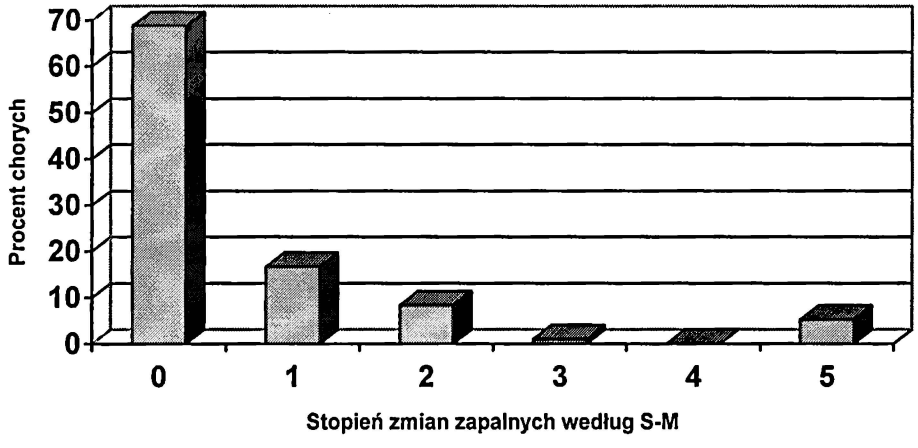
U chorych z objawami GERD i ze stwierdzanymi endoskopowo cechami zapalenia przełyku, u których w trakcie badania pH-metrycznego odsetkowy czas spadków pH < 4.0 wynosił ≤ 4.5 % czasu dobowego wykonywano test omeprazolowy. W tym celu podejmowano tygodniową próbę leczenia omeprazolem (Losec; Astra) w dawce 2 razy dziennie po 1 kaps. 20 mg. Ustąpienie dolegliwości oznaczało pozytywny wynik testu [61].

Analiza statystyczna

Uzyskane dane opracowano statystycznie przy użyciu programu do analiz statystycznych Statistika. Ocenę zmienności badanych cech przedstawiono poprzez średnie arytmetyczne (x), odchylenie standardowe (SD), minimalne i maksymalne wartości (min-max) oraz tablice wielodzielcze i odsetki częstości występowania. Porównania poszczególnych cech pomiędzy grupami dokonano za pomocą testu χ^2 (zmienne nieparametryczne) oraz za pomocą analizy wariancji jednoczynnikowej ANOVA (zmienne parametryczne). W przypadku stwierdzenia istotnych różnic pomiędzy średnimi dokonywano porównania poszczególnych średnich testem Tukey'a. Ocenę współzależności cech przeprowadzono poprzez obliczenie współczynnika korelacji Spearmana. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0.05$.

Ocena epidemiologiczna

W okresie od stycznia 1998 roku do grudnia 2000 roku z powodu objawów typowych dla choroby refluksowej wykonano badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego u 192 osób w Klinice Gastroenterologii CM UJ. U 60 chorych, co stanowiło 31.2 % przebadanych, stwierdzono obecność zmian zapalnych w przełyku. U tych chorych zmiany makroskopowe klasyfikowano według zmodyfikowanej skali Savary'ego-Millera. Stwierdzono zapalenie nadżerkowe I stopnia u 32 pacjentów (16.7 % w stosunku do ogółu badanych), II stopnia u 16 pacjentów (8.3 %), III stopnia u 2 pacjentów (1.0 %), a metaplazję Barretta u 10 chorych (5.2 %), w tym w 3 przypadkach (1.5 %) było to pierwszorazowe rozpoznanie (Rycina 12).



Rycina 12. Zaawansowanie zmian zapalnych przełyku według zmodyfikowanej klasyfikacji Savary'ego-Millera u chorych poddanych endoskopii z powodu objawów typowych dla GERD.

Badaną grupę stanowiło 60 chorych z objawami GERD, u których w badaniu gastroskopowym stwierdzono obecność zmian zapalnych w przełyku. Wśród tych pacjentów wyróżniono 3 podgrupy: chorzy z pozytywnym wynikiem pH-metrii (ZP), chorzy z negatywnym wynikiem pH-metrii (ZP-pH) oraz chorzy z metaplazją Barretta (MB). Grupę pacjentów z MB stanowiły osoby, u których po raz pierwszy wykryto obecność metaplazji jelitowej i osoby będące w stałej kontroli ambulatoryjnej Kliniki Gastroenterologii z powodu tego schorzenia. Średni wiek wszystkich badanych wyniósł 49.6 ± 12.3 lat, a średni wiek pacjentów z zaburzeniem refluksowym (ZR), bez zmian endoskopowych w przełyku, stanowiących grupę kontrolną wyniósł 49.6 ± 10.7 lat (Tabela 10).

Tabela 10. Średni wiek chorych a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	Grupy chorych ze zmianami w przełyku			
	ZR	ZP	ZP– pH	MB
Liczebność (N)	40	38	12	10
x ± SD	49.6 ± 10.7	47 ± 12.9	48.4 ± 11.7	60.8 ± 12.6
Min-max	20 – 68	19 – 71	34 – 74	37 – 74

MB a pozostałe grupy: wartość testu F = 3.60; p = 0.016.

ZR – zaburzenie refluksowe

ZP – zapalenie przełyku

ZP- pH - zapalenie przełyku, ujemny wynik pH-metrii

MB – metaplazja Barretta

Jak wynika z danych podanych w Tabeli 10, chorzy w grupie MB byli istotnie starsi (60.8 ± 12.6 lat) od pozostałych badanych, u których, średnia wieku wahała się od 47 do 49.6 lat (F = 3.60, poziom istotności p = 0.016).

Tabela 11. Płeć, używki, czas objawów a obecność zmian zapalnych w przełyku.

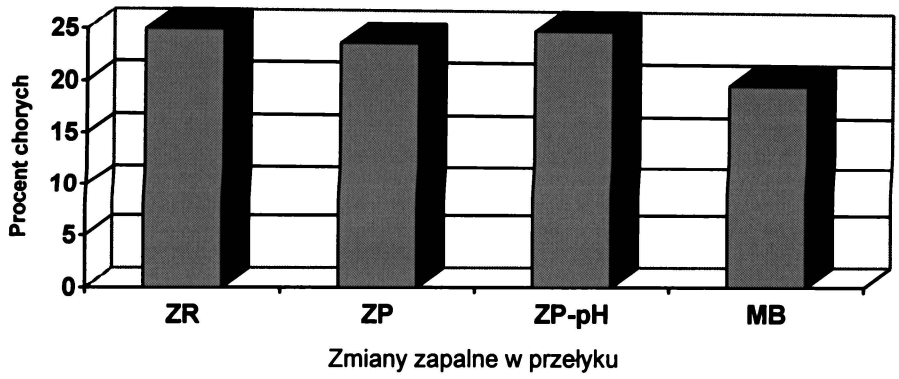
	ZR		ZP		ZP-pH		MB	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Mężczyźni	21	52	22	58	5	42	7	70
Kobiety	**19**	**48**	**16**	**42**	**7**	**58**	**3**	**30**
Spożycie alkoholu	3	7	3	8	1	8	1	10
Palacze	**10**	**25**	**9**	**24**	**3**	**25**	**2**	**20**
Czas objawów								
≤ 12 miesięcy	16	40	11	29	5	41	3	30
> 12 miesięcy	24	60	27	71	7	59	7	70

Objaśnienia skrótów jak w tabeli 10.

Analizując zachowanie się płci w badanych podgrupach zauważono, że wśród osób z ZR, ZP i ZP-pH stosunek mężczyzn do kobiet wahał się od 0.71 do 1.37, natomiast w grupie MB ponad dwukrotnie częściej chorowali mężczyźni – stosunek M : K wynosił 2.33. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie ($F = 1.96$, $p = 0.570$).

Styl życia

Retrospektywnie na podstawie danych z wywiadu oceniono także nawyki chorych, obejmujące nadmierne spożywanie napojów alkoholowych oraz regularne palenie papierosów. Badane grupy charakteryzowały się podobnym odsetkiem osób stale stosujących używki. Procent osób przyznających się do regularnego spożywania napojów alkoholowych wynosił od 7 % do 10 %, zaś odsetek pacjentów palących papierosy wahał się od 20 % do 25 % (Tabela 11, Rycina 20). Wśród palaczy w poszczególnych grupach nie stwierdzono też istotnych różnic pomiędzy średnią ilością wypalanych papierosów i czasem trwania nałogu ($F = 0.98$, $p = 0.423$).



Rycina 20. Procent osób palących w poszczególnych grupach.

Objaśnienia skrótów jak w Tabeli 10.

Czas trwania choroby refluksowej

Porównując czas trwania okresu choroby, w którym pacjent odczuwał dolegliwości, nie stwierdzono korelacji pomiędzy długością symptomatycznego okresu choroby a stopniem zaawansowania zmian zapalnych w przełyku, określonym według zmodyfikowanej klasyfikacji Savary'ego-Millera. Odsetek osób odczuwających objawy nie dłużej niż jeden rok wahał się od 29 % u osób z ZP do 41% w grupie ZP-pH. Średni czas występowania dolegliwości typowych dla choroby refluksowej wynosił od 4.3 ± 5 lat u pacjentów z ZR i ZP-pH do 6.7 ± 9.3 lat u pacjentów z ZP. Wyższa średnia w grupie ZP związana była z dwoma osobami, które zgłosiły występowanie dolegliwości od około 40 lat (Tabela 11 i 12).

Tabela 12. Średnia długość trwania choroby (lata) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	4.3 ± 5.0	6.7 ± 9.3	4.3 ± 4.3	4.6 ± 3.3
Min-max	0.08 – 20	0.33 – 40	0.41 – 13	0.16 – 8.0

Wartość testu F = 1.53; poziom istotności p = 0.326.

Objaśnienia skrótów jak w Tabeli 10.

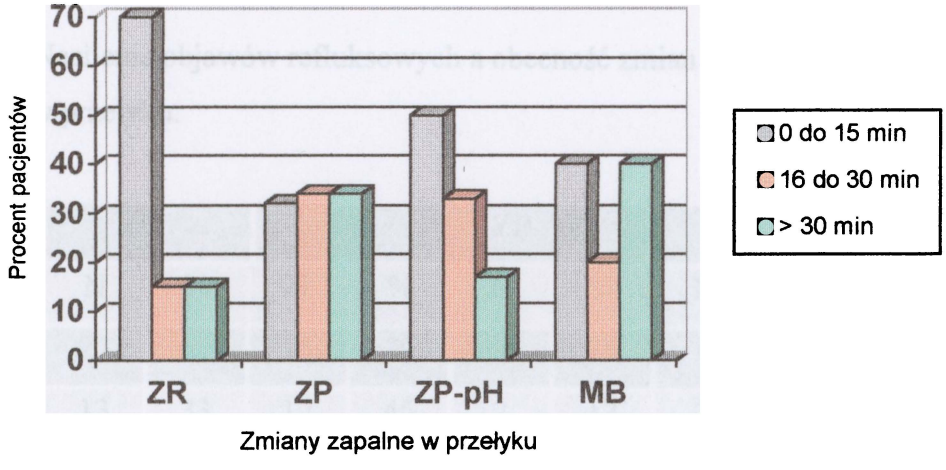
W przypadku wystąpienia dolegliwości pacjenci określali także średnią długość czasu ich trwania. Wyróżniono trzy czasokresy: 1 – od 0 do 15 minut, 2 – od 15 do 30 minut, 3 – powyżej 30 minut. Wyniki zestawiono w Tabeli 13 i przedstawiono na Rycinie 14.

Tabela 13. Średni czas trwania epizodów chorobowych u badanych chorych.

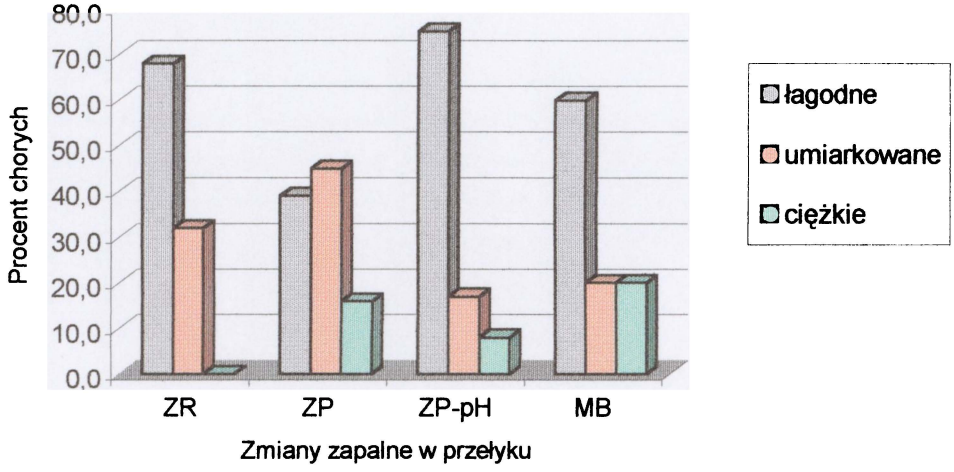
	ZR		ZP		ZP– pH		MB	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0 – 15 min	28	70	12	32	6	50	4	40
16 - 30min	6	15	13	34	4	33	2	20
> 30 min	6	15	13	34	2	17	4	40

MB i ZP a grupa ZR: wartość $\chi^2 = 13.42$; $p = 0.037$

Objaśnienia skrótów jak w Tabeli 10.



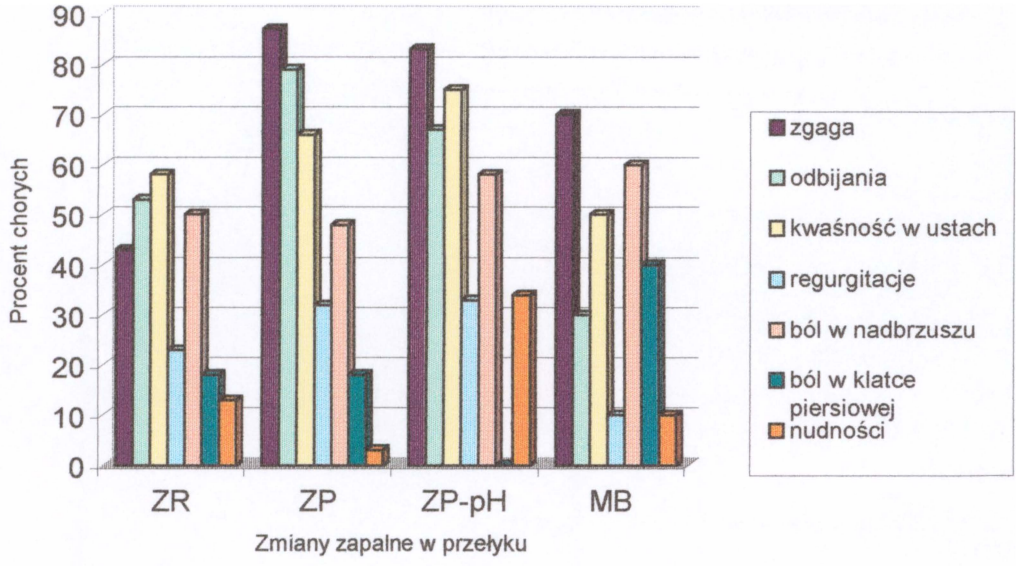
Rycina 14. Średni czas trwania epizodów chorobowych a obecność zmian zapalnych w przełyku.



Rycina 15. Nasilenie objawów chorobowych a obecność zmian zapalnych w przełyku.

Objawy refluksowe

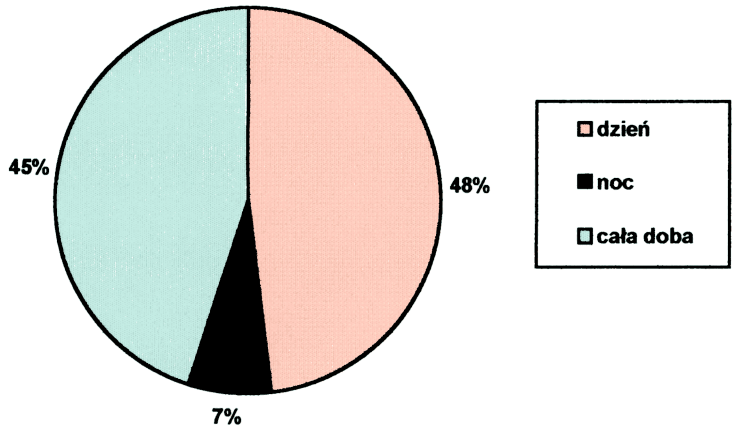
Pod względem częstości występowania analizowano następujące objawy chorobowe: zgaga, odbijania, uczucie kwaśności w jamie ustnej, zwracanie, nudności, bóle w klatce piersiowej oraz bóle w nadbrzuszu środkowym. Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami we wszystkich grupach chorych były: zgaga, odbijania, uczucie kwaśności w jamie ustnej i bóle w nadbrzuszu. Stwierdzono, że statystycznie znamiennie częściej z powodu zgagi cierpieli chorzy w grupach z obecnymi zmianami zapalnymi w stosunku do grupy kontrolnej: 83 % w grupie ZP-pH, 87 % w grupie ZP, 70 % w grupie MB, 43 % chorych w grupie ZR ($\chi^2 = 20.73$, $p = 0.002$). Puste odbijania istotnie częściej zgłaszali pacjenci z grup ZP (79 %) i ZP-pH (67 %) w porównaniu do grupy MB (30 %) ($\chi^2 = 17.50$, $p = 0.007$). W stosunku do pozostałych objawów nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. Wyniki przedstawiono na Rycinie 16. Żaden z chorych nie zgłaszał objawów o charakterze laryngologicznym (chrypka, kaszel itp.), natomiast 3 pacjentów miało rozpoznaną astmę oskrzelową przewlekłą o lekkim nasileniu.



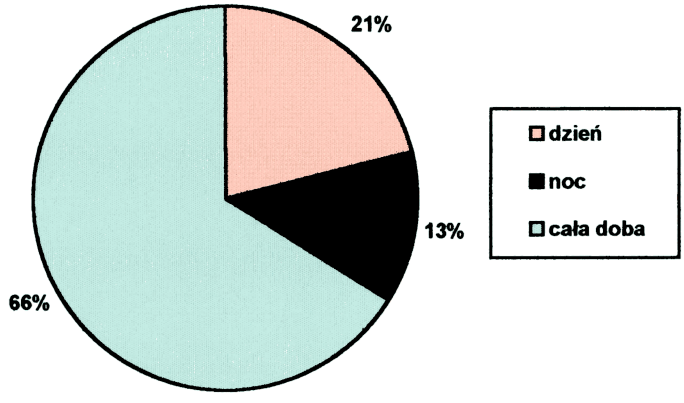
Rycina 16. Częstość występowania dolegliwości a stopień zmian zapalnych w przełyku.

Nasilenie objawów refluksowych przy zmianie pozycji ciała (schylaniu się) obserwowano u 70 % chorych z MB, 71 % chorych z ZP, 91 % chorych z ZP-pH oraz 85 % chorych z zaburzeniem refluksowym. W pozycji leżącej zwiększenie nasilenia symptomów zgłaszało 60 % pacjentów z MB, 53 % pacjentów z ZP, 33 % pacjentów z ZP-pH oraz 30 % badanych w grupie ZR. Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości zmian zapalnych w przełyku obserwowano częstsze występowanie dolegliwości w pozycji leżącej, jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie ($\chi^2 = 13.79$, $p = 0.130$).

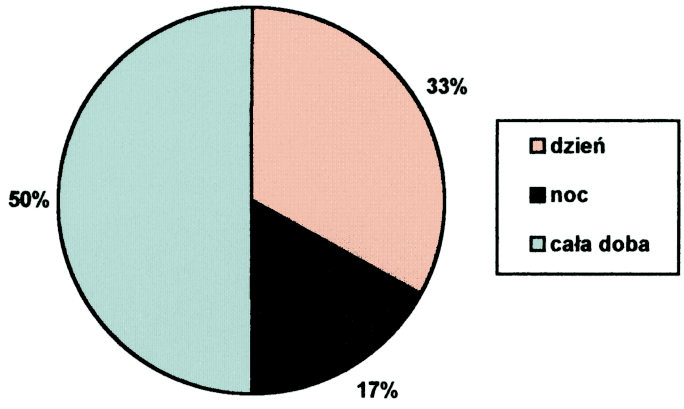
Występowanie dolegliwości zarówno w dzień jak i w nocy zgłaszało 80 % chorych z MB w porównaniu do grupy z ZP, w której 66 % odczuwało objawy przez całą dobę, ZP-pH – 50 % i w grupie ZR – 45 % przypadków. Różnice te były istotne statystycznie ($\chi^2 = 11.98$, $p = 0.049$). Zestawienie porównawcze występowania objawów refluksowych w zależności od pory dnia przedstawiono na Rycinach 17, 18, 19, 20.



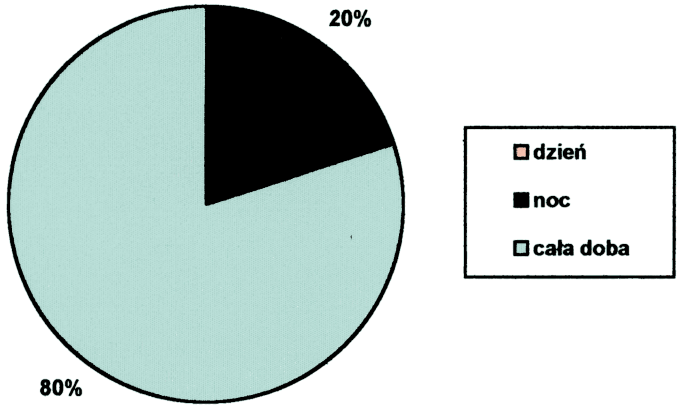
Rycina 17. Występowanie dolegliwości w zależności od pory dnia u chorych z zaburzeniem refluksowym.



Rycina 18. Występowanie dolegliwości w zależności od pory dnia u chorych z zapaleniem przełyku.



Rycina 19. Występowanie dolegliwości w zależności od pory dnia u chorych z zapaleniem przełyku i negatywnym wynikiem pH-metrii.

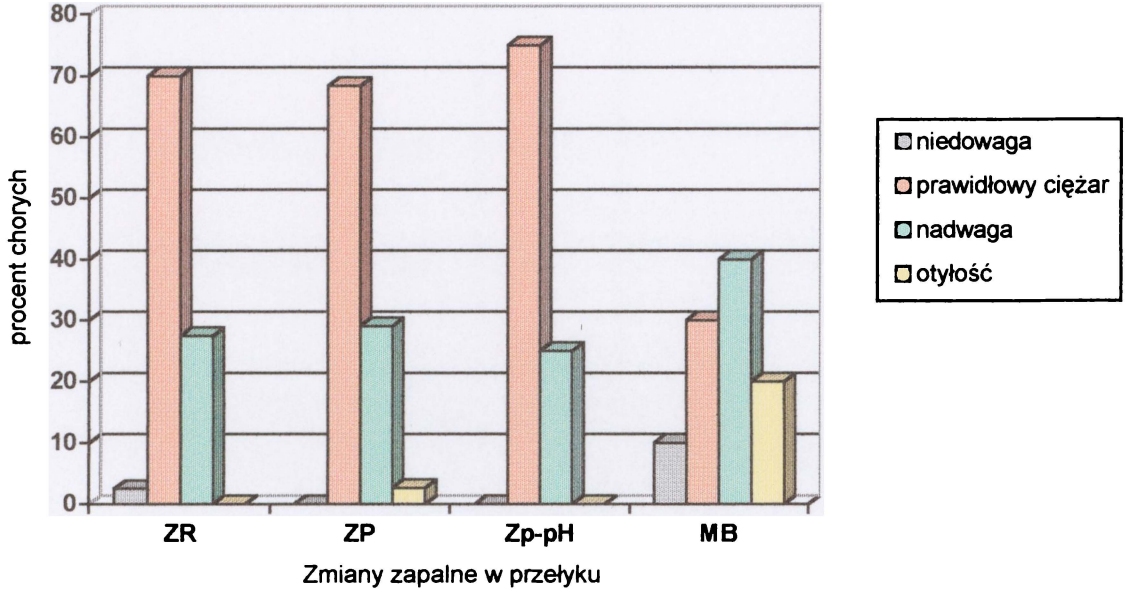


Rycina 20. Występowanie dolegliwości w zależności od pory dnia u chorych z metaplazją Barretta.

Na podstawie zebranego wywiadu stwierdzono, że większość badanych zgłaszała nasilenie objawów w ciągu dnia w okresie poposiłkowym (75 % chorych z MB, 60 % chorych z ZP, 66 % chorych z ZP-pH oraz 78 % chorych z grupy ZR). Wystąpienie dolegliwości wywoływało zwłaszcza spożycie produktów słodkich, kwaśnych i tłustych.

Ciężar ciała

Każdy chory został poddany badaniu internistycznemu, połączonemu z pomiarem wzrostu oraz ciężaru ciała. Na tej podstawie wyliczano wskaźnik masy ciała (BMI), przyjmując wartość od 18.5 kg/m^2 do 25 kg/m^2 za prawidłową. Niedowagę stwierdzano, gdy BMI był mniejszy niż 18.5, nadwagę gdy mieścił się w granicach od 25 do 30, natomiast otyłość, gdy przyjmował wartości powyżej 30 [91]. Otrzymane wyniki przedstawiono na Rycinie 21.



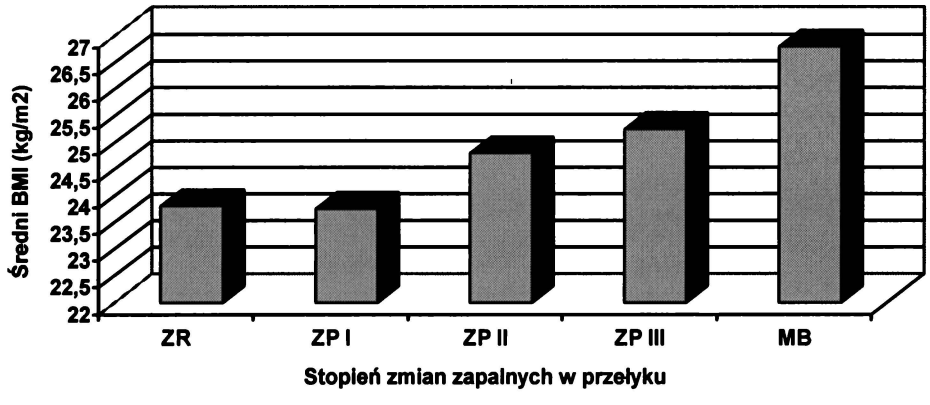
Rycina 21. Ciężar ciała a obecność zmian zapalnych w przełyku.

U osób z ZR średnia wartość wskaźnika masy ciała wyniosła 23.8 ± 3.0, u osób z ZP 24.4 ± 2.26 , w tym u osób z ZP I stopnia - 23.75 ± 11.4, u osób z ZP II stopnia - 24.8 ± 5.78, u osób z ZP III stopnia - 25.25 ± 15.8, u chorych z MB 26.8 ± 4.6. Wyniki przedstawiono w Tabeli 16 i na Rycinie 22. Choć wraz ze wzrostem średniej wartości BMI obserwowano także wzrost stopnia ciężkości zmian zapalnych w przełyku, to jednak tendencja ta nie była statystycznie znamienna. Natomiast istotnie wyższe BMI stwierdzono w grupie MB w porównaniu do grupy ZR (wartość testu F = 4.07, p = 0.009).

Tabela 16. Średnia wartość wskaźnika masy ciała (kg/m^2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	23.8 ± 3.0	24.4 ± 2.9	22.9 ± 2.3	26.8 ± 4.6
Min-max	17 – 30	19.7 – 31	20.3 – 26	17.8 – 34

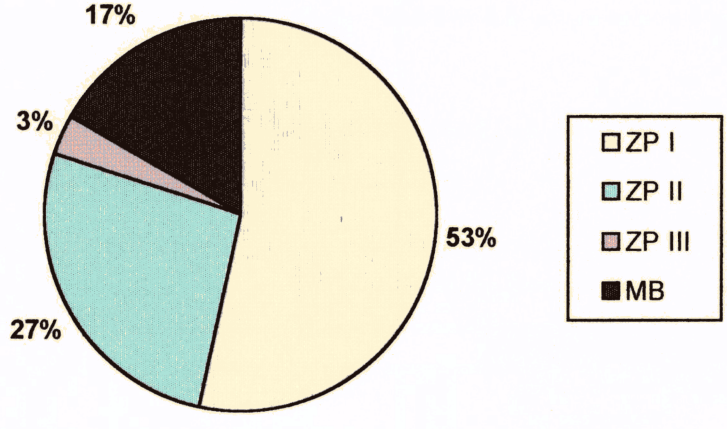
Grupa MB a grupy ZR i ZP-pH: wartość testu F = 4.07; p = 0.009.



Rycina 21. Średnia wartość wskaźnika masy ciała a stopień zmian zapalnych w przełyku (objaśnienia w tekście).

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonywane było za pomocą gastrofiberoskopu Olympus GIF Q30. Oceniano obecność zmian zapalnych w przełyku (wraz z określeniem ich stopnia według 5-stopniowej zmodyfikowanej skali Savary'ego-Millera) (Tabela 5), a także obecność zmian zapalnych w żołądku i dwunastnicy. Ponadto zwracano uwagę na obecność przepukliny rozworu przełykowego i obecność refluksu żółciowego z dwunastnicy do żołądka. W trakcie badania pobierano wycinki ze zmienionej zapalnie błony śluzowej przełyku oraz z części przedodźwiernikowej żołądka na test ureazowy.

U 60 chorych stwierdzono obecność zmian nadżerkowych w przełyku, w tym nadżerki obejmujące 1 fałd (I stopień wg Savary'ego-Millera) występowały u 32 pacjentów (53.3 %), nadżerki obejmujące wiele fałdów (II stopień) u 16 pacjentów (26,7 %), nadżerki obejmujące cały obwód (III stopień) u 2 pacjentów (3,3 %), a metaplazję Barretta rozpoznano u 10 chorych (16,7 %). Dane przedstawiono na Rycinie 23.



Rycina 23. Występowanie zmian zapalnych przełyku w badanej grupie chorych z GERD według zmodyfikowanej skali Savary'ego-Millera.

Poddano analizie współistnienie zmian stwierdzonych w badaniu endoskopowym w przełyku, żołądku, a także dwunastnicy (Tabela 17, Rycina 24). Nie zaobserwowano częstszego występowania zapalenia żołądka i dwunastnicy czy

obecności refluksu żółciowego do żołądka w żadnym stopniu ciężkości zapalenia przełyku. Tak więc można sądzić, że żaden z tych stanów nie predysponuje do rozwoju zmian zapalnych w przełyku.

Tabela 17. Współistnienie zmian w żołądku i dwunastnicy a obecność zmian zapalnych przełyku.

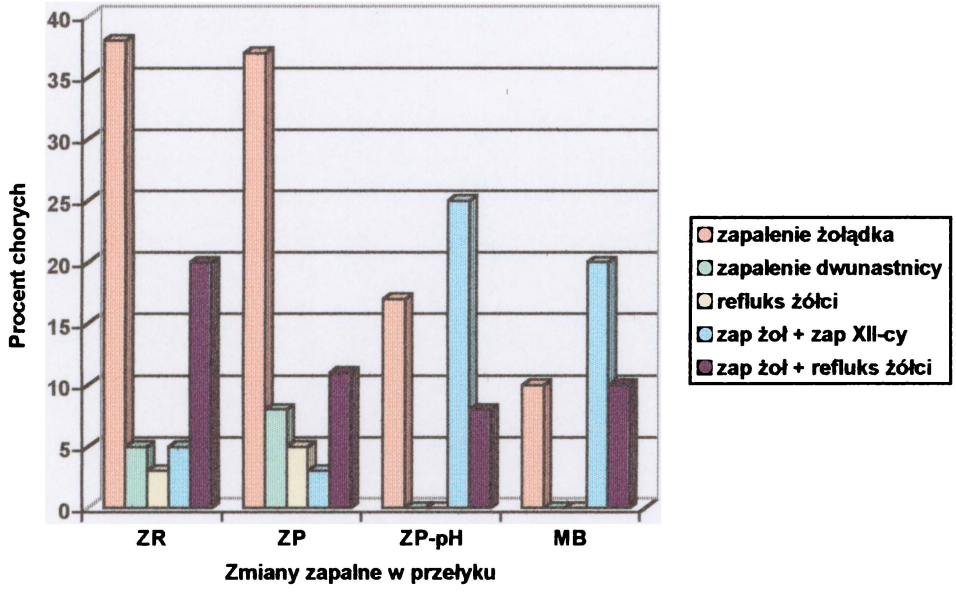
	ZR		ZP		ZP– pH		MB	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Z.żołądka	25	63	19	50	6	50	4	40
Z.XII-cy	6	15	5	13	3	25	3	30
R.żółci	9	23	6	16	1	8	1	10

Wartość testu F = 2.25; poziom istotności p = 0.522

Z. żołądka - zapalenie błony śluzowej żołądka

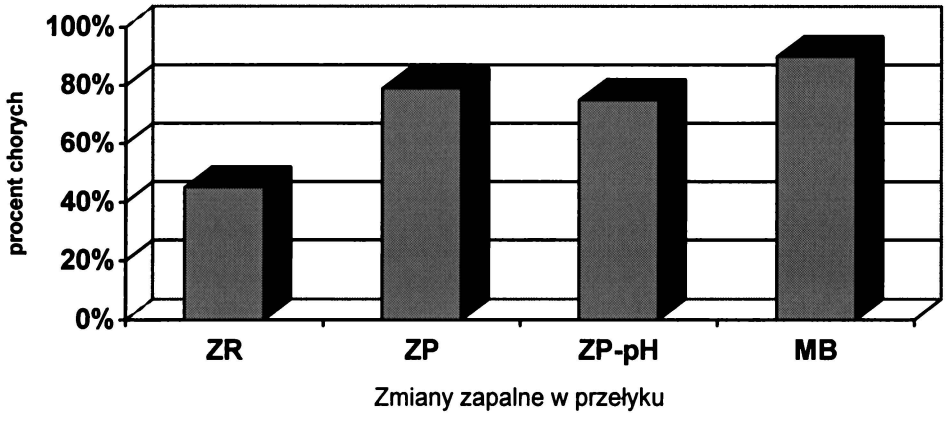
Z. XII-cy – zapalenie błony śluzowej dwunastnicy

R. żółci – refluks dwunastniczo – żołądkowy



Rycina 24. Zmiany endoskopowe w żołądku i dwunastnicy a obecność zmian zapalnych w przełyku.

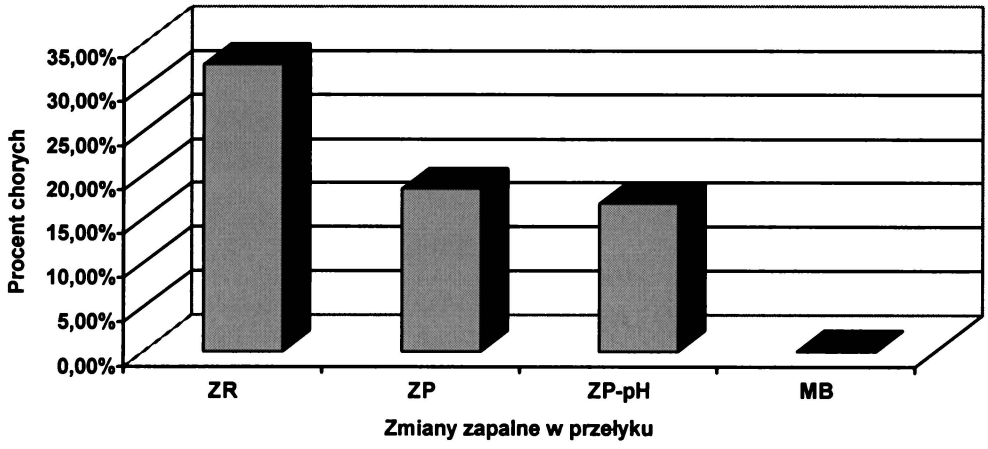
W badaniu endoskopowym obecność przepukliny rozworu przełykowego stwierdzono u 45 % pacjentów z ZR, 79 % chorych z ZP, 75 % chorych z ZP-pH i 90% osób z MB (Rycina 25). Statystyczną różnicę stwierdzono pomiędzy grupą ZR i pozostałymi grupami z obecnością zmian zapalnych w przełyku (wartość testu χ^2 = 13.70; p = 0.003), co potwierdza fakt, że obecność przepukliny sprzyja powstawaniu zmian zapalnych.



Rycina 25. Przepuklina rozworu przełykowego a obecność zmian zapalnych w przełyku

Helicobacter pylori

Podczas badania endoskopowego u każdego pacjenta pobierano wycinek z części przedodźwiernikowej żołądka celem oznaczenia obecności *Helicobacter pylori* w teście ureazowym. Przy pomocy tej metody bakterię stwierdzono u 32.5 % osób w grupie ZR, 18.4% osób w grupie ZP, 16.7 % osób w grupie ZP-pH. U żadnego pacjenta z MB test ureazowy nie wykazał obecności *Helicobacter pylori* (Rycina 26). Istotną statystycznie różnicę stwierdzono pomiędzy chorymi z MB i pacjentami z grupy ZR (wartość testu χ^2 = 5.87; p = 0.046).



Rycina 26. Zakażenie *Helicobacter pylori* a obecność zmian zapalnych w przełyku.

24-godzinna pH-metria przełyku

Wykonana 24-godzinna pH-metria przełyku pozwoliła na ocenę stopnia nasilenia zarzucania kwaśnej treści z żołądka do przełyku, jak również na określenie jego wysokości. Porównano w odległości 5 i 10 cm nad dolnym zwieraczem przełyku liczbę epizodów refluksu, ilość epizodów trwających dłużej niż 5 minut, czas trwania najdłuższego epizodu, procentowy czas trwania refluksu w ciągu doby, procent refluksu w pozycji stojącej i leżącej, refluks poposiłkowy, pole pod refluksem oraz klirens (oczyszczanie) całkowity, w pozycji stojącej i w pozycji leżącej.

Badanie pH-metryczne dało wynik ujemny u 20 % osób, u których uprzednio w badaniu endoskopowym stwierdzono obecność zmian nadżerkowych w przełyku. Dobowy procent spadków pH poniżej 4.0 wahał się w tej grupie od 0.5 do 3.8 %, przyjmując średnią wartość 1.8 ± 0.7 %. U wszystkich osób z tej grupy przeprowadzono tzw. *test omeprazolowy*. Na jego podstawie stwierdzono, że regularne zażywanie preparatu blokującego pompę protonową w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka spowodowało poprawę samopoczucia i zniesienie objawów chorobowych u 75 % pacjentów.

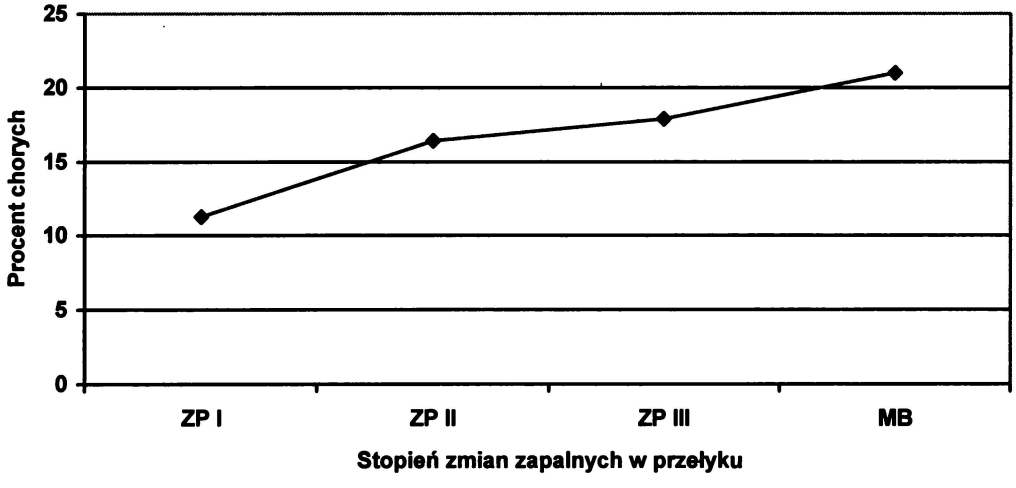
Z analizy statystycznej porównawczej, dotyczącej badania pH-metrycznego, grupa ZP-pH (zapalenie przełyku z negatywną 24-godzinną pH-metrią) została wyłączona. Wyniki przedstawione zostały w Tabelach od 18 do 41 oraz na Rycinach od 26 do 29.

Tabela 18. Średni procent refluksu w ciągu doby a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	13.3 ± 10	16.5 ± 11	1.8 ± 1	21.0 ± 18
Min-max	4.6 – 54.8	4.6 – 49.5	0.5 – 3.8	4.6 – 60.4

Wartość testu F = 1.90; poziom istotności p = 0.156.

Stwierdzono, że średni procent refluksu dobowego jest większy u osób z obecnymi zmianami zapalnymi w przełyku. W grupie ZR wynosił on 13.3 ± 10 %, w grupie ZP 16.5 ± 11 %, a w grupie MB aż 21.0 ± 18 %, jednakże różnice te nie były znamienne statystycznie (wartość testu F = 1.90, p = 0.156) (Tabela 18).



Rycina 26. Średni procent refluksu w ciągu doby a stopień zmian zapalnych w przełyku.

Zaobserwowano natomiast istnienie dodatniej korelacji (r = 0.206, p = 0.049) pomiędzy stopniem nasilenia zmian zapalnych w przełyku a wielkością procentu spadku pH poniżej 4.0 w ciągu doby (Rycina 26).

Tabela 19. Średni procent refluksu w pozycji stojącej, leżącej i w okresie poposiłkowym a obecność zmian zapalnych w przełyku.

		ZR	ZP	ZP– pH	MB
Pozycja stojąca	x ± SD	14.7 ± 10	20.1 ± 14	2.5 ± 0.9	16.3 ± 23
	Min-max	2.9 – 41.1	2.1 – 69.8	0.8 – 3.5	6.8 – 53.5
Pozycja leżąca	x ± SD	12.4 ± 17	11.8 ± 12	0.9 ± 1.5	18.7 ± 26
	Min-max	0.6 – 87.8	0 – 55.7	0 – 5.1	0 – 85.3
Okres po posiłku	x ± SD	18.3 ± 17	24 ± 18.3	3.4 ± 1.3	27.8 ± 20
	Min-max	3.6 – 55.9	2.1 – 75.9	1.6 – 5.6	8.6 – 70

Wartość testu F w przedziale 0.76 – 2.20; poziom istotności $p \geq 0.1$.

W badanych grupach porównano także średni procent występowania refluksu w pozycji stojącej, leżącej i w okresie poposiłkowym (Tabela 19). Nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami chorych.

Stopień nasilenia kwaśnego zarzucania żołądkowo-przełykowego oceniano także poprzez określenie tzw. pola pod krzywą zapisu pH poniżej 4.0. W grupie ZP-pH średnia wielkość pola wyniosła 31 ± 12, w grupie ZR 317 ± 237, w grupie ZP 354 ± 346, a w grupie MB 509 ± 426. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupą ZR i MB (F = 0.95; p = 0.039) oznaczającą, że pacjenci w grupie MB byli narażeni na dłuższe i silniejsze działanie kwasu. Dane te zostały przedstawione w Tabeli 20.

Tabela 20. Pole pod refluksem a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	317 ± 237	354 ± 346	31 ± 12	509 ± 426
Min-max	44 – 870	50 – 1328	14 – 58	85 – 1201

Wartość testu F = 0.95 ; poziom istotności p = 0.039 .

Tabela 21. Średnia ilość epizodów refluksu a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	300 ± 227	275 ± 167	45.7 ± 24	196 ± 153
Min-max	56 – 841	63 – 741	9 – 101	46 – 578

Wartość testu F = 1.15; poziom istotności p = 0.322.

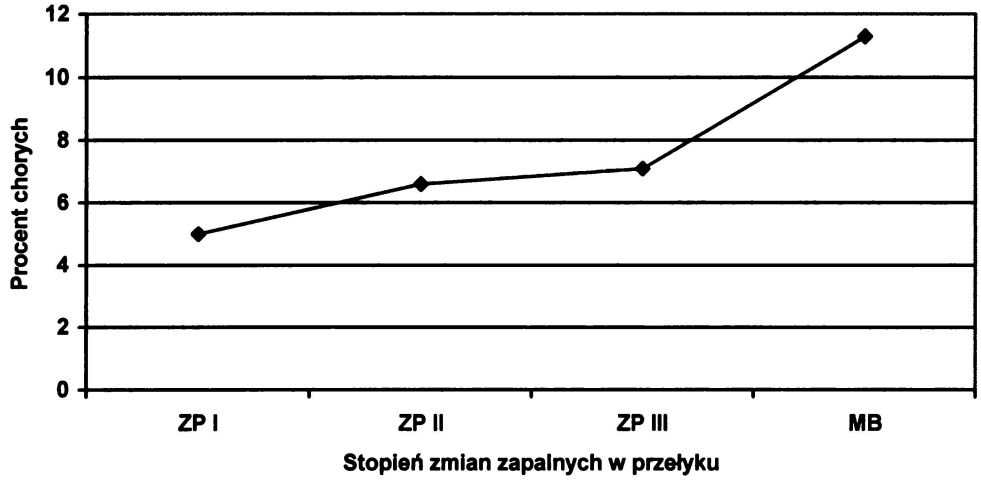
Po wyłączeniu grupy ZP-pH pod względem ilości epizodów zarzucania kwaśnej treści żołądkowej do przełyku obserwowano tendencję do zmniejszania się ich liczby odwrotnie proporcjonalnie do stopnia ciężkości zmian zapalnych w przełyku. Nie były to jednak różnice statystycznie znamienne (F = 1.15, p = 0.332). Tendencja ta była prawdopodobnie związaną ze wzrostem długości trwania poszczególnych epizodów refluksu. Dane te przedstawiono w Tabeli 21.

Analizując średnią ilość epizodów refluksu trwających dłużej niż 5 minut, stwierdzono, że w grupie MB było ich znamiennie statystycznie więcej niż w grupie ZR (F = 3.85, p = 0.025); Tabela 22. Ponadto pomiędzy wzrostem ilości epizodów refluksu trwających powyżej 5 minut a stopniem zmian zapalnych w przełyku zaobserwowano istnienie dodatniej korelacji (r = 1.7, p = 0.048). Wyniki przedstawione na Rycinie 27.

Tabela 22. Średnia ilość epizodów refluksu trwających dłużej niż 5 minut a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	5.5 ± 5.2	6.8 ± 5.6	0.4 ± 0.9	11.3 ± 9.0
Min-max	0 – 22	0 – 20	0 – 3	2 – 28

Grupa MB a grupa ZR: wartość testu F = 3.85; p = 0.025.



Rycina 27. Średnia ilość epizodów refluksu powyżej 5 minut a stopień zmian zapalnych w przełyku.

Podobnej analizy dokonano także względem ilości epizodów refluksu, trwających dłużej niż 20 minut. Stwierdzono, że u 8.3 % chorych z ZP-pH występowały epizody ponad 20-minutowe, u 47.5 % chorych z ZR, u 53 % z ZP oraz u 90 % pacjentów z MB. Zestawienie tych danych przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Średnia ilość epizodów refluksu trwających dłużej niż 20 minut a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	0.5 ± 0.9	1.4 ± 0.9	0.1 ± 0.3	2.9 ± 1.1
Min-max	0 – 2	0 – 4	0 – 1	0 – 7

Grupa MB a pozostałe grupy: wartość testu F = 3.85; p = 0.025.

Zaobserwowano także wraz ze wzrostem stopnia nasilenia zmian zapalnych w przełyku wydłużanie się średniego czasu trwania najdłuższego epizodu refluksu. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie były jednak znamienne statystycznie (F = 2.29, p = 1.106; Tabela 24).

Tabela 24. Średni czas trwania najdłuższego epizodu refluksu a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	22 ± 19.4	31.6 ± 34	5.2 ± 5.5	41.5 ± 32
Min-max	3.0 –105	4.6 – 161	2.0 –18	5.0 – 117

Wartość testu F = 2.29; poziom istotności p = 0.106.

Stopień nasilenia zarzucania kwaśnej treści z żołądka do przełyku oceniono także w skali DeMeestera-Johnsona. W grupie ZR średnia ilość punktów wg tej skali wynosiła 57.9 ± 45, w grupie ZP 66.9 ± 43.1, w grupie MB 75.8 ± 67. Choć wraz ze wzrostem średniej ilości punktów w skali obserwowano także nasilenie stopnia zmian zapalnych w przełyku, to jednak różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne (wartość testu F = 0.65, p = 0.526). Wyniki przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 25. Nasilenie refluksu w skali DeMeestera - Johnsona a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	57.9 ± 45	66.9 ± 43	8.2 ± 3.8	75.8 ± 67
Min-max	16.6 - 217	19 – 213	2.4 – 18.1	12 – 235

Wartość testu F = 0.65; poziom istotności p = 0.526.

W poszczególnych grupach porównano także indeks oscylacyjny, określający procent czasu, gdy pH w przełyku wahało się w graniach od 3.75 do 4.25, nie stwierdzając istotnych różnic (Tabela 26).

Tabela 26. Indeks oscylacyjny w poszczególnych grupach chorych.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	3.3 ± 1.9	4.4 ± 2.5	1.0 ± 0.6	4.6 ± 2.5
Min-max	0.6 – 8.2	0.8 – 9.9	0.3 – 2.4	1.0 – 9.3

Wartość testu F = 1.64 ; poziom istotności p = 0.203.

Celem oceny czynności przełyku poddano analizie wartości średniego całkowitego oczyszczania przełyku z kwaśnej treści (klirensu), klirensu w pozycji stojącej i w pozycji leżącej. Najkrótszy średni czas całkowitego oczyszczania stwierdzono w grupie ZP-pH (0.5 ± 0.2 min), zaś najdłuższy w grupie MB (1.0 ± 0.3min). W grupach ZP i ZR stwierdzono najdłuższy średni czas oczyszczania w pozycji leżącej (1.0 ± 0.8 min). Pomiędzy grupami nie obserwowano jednak znamiennych statystycznie różnic. Natomiast statystycznie dłuższy średni czas oczyszczania stwierdzono w pozycji stojącej w grupie MB, który wynosił 0.9 ± 0.2min w stosunku do grupy ZR 0.6 ± 0.3 min, grupy ZP 0.5 ± 0.2 min i grupy ZP-pH 0.5 ± 0.2 min (test F = 6.44, p = 0.030). Dane te zestawiono w Tabeli 27.

Tabela 27. Średni całkowity czas oczyszczania przełyku z kwaśnej treści, klirens w pozycji stojącej i klirens w pozycji leżącej w poszczególnych grupach chorych.

		ZR	ZP	ZP– pH	MB
Klirens całkowity	x ± SD	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.2	1.0 ± 0.3
	Min-max	0.1 – 1.8	0.3 – 1.6	0.2 – 0.9	0.6 – 1.3
Pozycja stojąca	x ± SD	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.2
	Min-max	0.1 – 1.4	0.2 – 0.9	0.2 – 0.9	0.5 – 1.3
Pozycja leżąca	x ± SD	1.0 ± 0.9	1.0 ± 0.8	0.5 ± 0.4	0.9 ± 0.7
	Min-max	0.0 – 3.7	0.1 – 3.7	0.0 – 1.1	0.0 – 1.8

Klirens całkowity: Wartość testu F = 1.91; poziom istotności p = 0.157

Pozycja stojąca: Wartość testu F = 6.44; poziom istotności p = 0.003

Pozycja leżąca: Wartość testu F = 0.06; poziom istotności p = 0.945

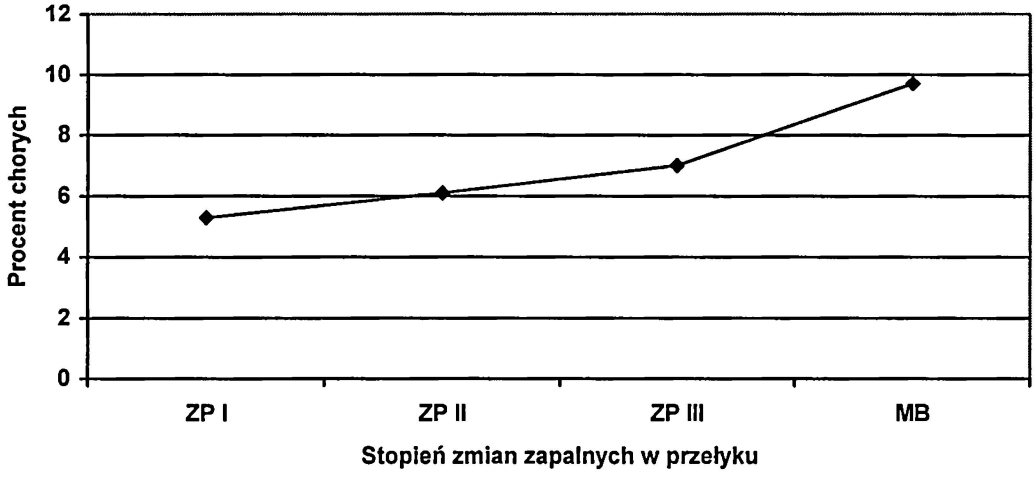
Czas oczyszczania przełyku oceniano też w sposób standardowy w pozycji siedzącej po wypiciu 15 ml kwaśnego płynu o pH 1.2. W grupie ZP-pH zaobserwowano najkrótszy średni czas klirensu 3.6 ± 2.2 min, w grupie ZR wynosił on 5.0 ± 3.2 min, w grupie ZP 6.3 ± 2.3 min. Natomiast w grupie MB średni czas klirensu wynosił 9.7 ± 3.5 min i był znamiennie statystycznie dłuższy (F = 3.03, p = 0.048). Dane te przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28. Średni klirens przełykowy a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	5.0 ± 3.2	6.3 ± 2.2	3.6 ± 2.2	9.7 ± 3.5
Min-max	2.0 – 12.0	2.0 – 10.0	1.0 – 8.0	6.0 – 18.0

Grupa MB a pozostałe grupy: wartość testu F = 3.03; p = 0.048.

Stwierdzono również istnienie dodatniej korelacji pomiędzy średnim czasem klirensu a stopniem zmian zapalnych w przełyku (r = 0.313, p = 0.003; Rycina 28).



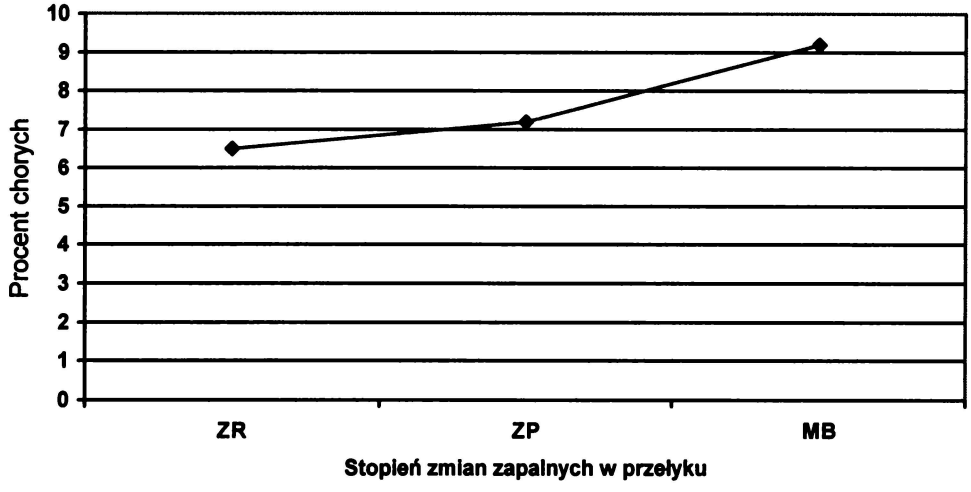
Rycina 28. Średni czas klirensu a stopień zmian zapalnych w przełyku.

Obecność spadków pH < 4.0 oceniano także na wysokości 10 cm powyżej górnego brzegu dolnego zwieracza przełyku. W grupie ZP-pH u wszystkich osób procentowy czas trwania refluksu w ciągu doby był niższy od 4.5 %, wynosząc średnio 1.4 ± 0.87 %. W grupie ZR u 55 % chorych stwierdzono obecność refluksu obejmującego więcej niż 4.5 % czasu, średnio 6.5 ± 5.2 %. W grupie ZP u 74 % osób obecny był refluks powyżej 4.5 %, średnio 7.2 ± 3.4 %, natomiast w grupie MB u 90% pacjentów stwierdzono obecność refluksu obejmującego więcej niż 4.5 % w ciągu doby, średnio 9.2 ± 4.6 %. Pod względem średniego czasu trwania refluksu obserwowano tendencję wzrostową wraz z występowaniem zmian zapalnych w przełyku, jednakże różnice pomiędzy grupami, po wyłączeniu grupy ZP-pH, nie były istotne statystycznie (F = 0.92, p = 0.410). Dane przedstawiono w Tabeli 29 i na Rycinie 29.

Tabela 29. Średni procent refluksu dobowego (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	6.5 ± 5.1	7.2 ± 3.4	1.4 ± 0.8	9.2 ± 4.6
Min-max	0.4 – 16.0	1.8 – 14.5	0.8 – 2.4	4.3 – 18.4

Wartość testu F = 0.92; poziom istotności p = 0.410 .



Rycina 29. Średni procent refluksu dobowego (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

W badanych grupach porównano także wysokość zarzucania kwaśnej treści do przełyku u chorych w pozycji stojącej, leżącej i w okresie poposiłkowym (Tabela 30). Wraz z wystąpieniem zmian zapalnych w przełyku i metaplazji Barretta zaobserwowano wzrost średniego procentu refluksu w pozycji stojącej i w okresie poposiłkowym, jednakże nie stwierdzono istnienia statystycznych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami ($p > 0.05$).

Tabela 30. Średni procent refluksu w pozycji stojącej, leżącej i w okresie poposiłkowym (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

		ZR	ZP	ZP– pH	MB
Pozycja stojąca	x ± SD	7.8 ± 4.6	9.1 ± 5.2	2.3 ± 1.5	12.1 ± 6.6
	Min-max	0.7 – 15.2	2.8 – 23.9	1.4 – 4.0	4.4 – 22.0
Pozycja leżąca	x ± SD	6.0 ± 9.7	4.9 ± 5.0	0.2 ± 0.3	6.2 ± 5.1
	Min-max	0.2 – 22.5	0.0 – 21.2	0.0 – 0.5	0.0 – 12.8
Okres po posiłku	x ± SD	10.3 ± 6.1	11.2 ± 6.6	2.7 ± 1.4	17.1 ± 11
	Min-max	1.4 – 18.8	2.4 – 27.6	1.4 – 4.3	5.8 – 35.7

Pozycja stojąca: wartość testu F = 1.37; poziom istotności p = 0.268.

Pozycja leżąca: wartość testu F = 0.13; poziom istotności p = 0.876

Okres po posiłku: wartość testu F = 1.95, poziom istotności p = 0.158

Nasilenie refluksu porównywano także, określając pole pod krzywą zapisu pH poniżej 4.0. Najmniejszą średnią wielkość pola stwierdzono w grupie ZP-pH, która wynosiła 23.7 ± 11.4, w grupie ZR 105.4 ± 74.2, w grupie ZP 129.8 ± 74.1, a w grupie MB 152.7 ± 64.5. Różnice te nie były istotne statystycznie (F = 0.50, p = 0.614). Dane zostały przedstawione w Tabeli 31.

Tabela 31. Średnie pole pod refluksem (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	105 ± 74	130 ± 74	24 ± 11	153 ± 64
Min-max	7.6 - 260	35 - 295	12 - 35	79 – 303

Wartość testu F = 0.50; poziom istotności p = 0.614 .

Średnia ilości epizodów zarzucania kwaśnej treści żołądkowej do przełyku na wysokości 10 cm od dolnego zwieracza przełyku wahała się od 131 ± 79 do 171 ± 114. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami (F = 0.52, p = 0.597). Dane przedstawiono w Tabeli 32.

Tabela 32. Średnia ilość epizodów refluksu (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	137 ± 109	171 ± 114	36 ± 16	131 ± 79
Min-max	25 – 387	49 – 561	21 – 54	54 – 256

Wartość testu F = 0.52; poziom istotności p = 0. 597.

Tabela 33. Średnia ilość epizodów refluksu, trwających dłużej niż 5 minut (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	2.3 ± 2.7	3.2 ± 2.4	0.0 ± 0.0	3.8 ± 3.1
Min-max	0.0 – 9.0	0.0 – 8.0	0.0 – 0.0	1.0 – 10.0

Wartość testu F = 0.82; poziom istotności p = 0.451.

Wraz ze wzrostem średniej ilości epizodów refluksu trwających powyżej 5 minut obserwowano również wzrost nasilenia zmian zapalnych w przełyku. Tendencja ta nie była jednak istotna statystycznie (F = 0.82, p = 0.451; Tabela 33).

Poszczególne grupy porównano także pod względem obecności epizodów refluksu, trwających dłużej niż 20 minut. U żadnego pacjenta z grupy ZP-pH nie stwierdzono epizodu > 20 min, w grupie chorych ZR u 5 % pacjentów występowały epizody ponad 20-minutowe, w grupie chorych ZP u 16 %, a w grupie MB u 70 % pacjentów. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (χ^2 = 114; p = 0.002).

Wraz ze wzrostem stopnia nasilenia zmian zapalnych w przełyku obserwowano również wydłużanie się średniego czasu trwania najdłuższego epizodu refluksu. Statystycznie znamiennie dłuższy czas trwania najdłuższego refluksu występował w grupie MB w stosunku do grupy ZR i ZP ($F = 3.56$, $p = 0.040$; Tabela 34).

Tabela 34. Średni czas trwania najdłuższego epizodu refluksu (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	9.4 ± 8.8	12.6 ± 9.6	2.3 ± 0.6	21.3 ± 9.6
Min-max	2.0 – 33.0	3.0 – 35.0	2.0 – 3.0	3.6 – 33.0
MB a pozostałe grupy: wartość testu F = 3.56; p = 0.040				

Stopień nasilenia kwaśnego refluksu w przełyku na wysokości 10 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku oceniono także w skali DeMeestera-Johnsona. W grupie ZR średnia ilość punktów wynosiła 26.0 ± 20.3, w grupie ZP 31.5 ± 16.4, w grupie MB 35.6 ± 16.3. Choć wraz ze wzrostem średniej ilości punktów w skali obserwowano także nasilenie stopnia zmian zapalnych w przełyku, to jednak różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne (wartość testu $F = 0.12$, $p = 0.888$). Wyniki przedstawiono w Tabeli 35.

Tabela 35. Nasilenie refluksu w skali DeMeestera - Johnsona (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	26.0 ± 20	31.5 ± 16	5.6 ± 2.4	35.6 ± 16
Min-max	3.4 – 72.0	7.4 – 67.3	4.0 – 8.4	13.1 – 67.0
Wartość testu F = 0.43; poziom istotności p = 0.888.				

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami indeksu oscylacyjnego przy pomiarze wykonanym sondą 2. Dane przedstawiono w Tabeli 36.

Tabela 36. Indeks oscylacyjny (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

	ZR	ZP	ZP– pH	MB
x ± SD	2.5 ± 1.9	3.3 ± 1.4	0.6 ± 0.4	2.3 ± 1.8
Min-max	0.4 – 5.7	0.7 – 6.1	0.3 – 1.1	1.0 – 3.6

Wartość testu F = 0.85 ; poziom istotności p = 0.440 .

Dokonano również porównania wartości średniego całkowitego klirensu, klirensu w pozycji stojącej i w pozycji leżącej na wysokości 10 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. Otrzymane wyniki były porównywalne ze średnimi wartościami klirensu na wysokości 5 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. Najkrótszy średni czas całkowitego oczyszczania stwierdzono w grupie ZP-pH, który wynosił 0.5 ± 0.2 min, zaś najdłuższy w grupie MB 0.9 ± 0.3 min, a w grupach ZP i ZP-pH wynosił on 0.6 ± 0.3 min. W grupach ZP i ZR stwierdzono najdłuższy średni czas oczyszczania w pozycji leżącej, odpowiednio 1.3 ± 1.1 min i 1.2 ± 1.4 min. W pozycji stojącej średni czas klirensu wynosił 0.5 ± 0.2 min w grupach ZP i ZP-pH, 0.6 ± 0.2 min w grupie ZR oraz 0.8 ± 0.2 min w grupie MB. Pod względem klirensu całkowitego i klirensu w pozycji leżącej między grupami nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Wartość testu F występowała w przedziale od 0.40 do 0.99, a poziom istotności $p > 0.05$. Natomiast w pozycji stojącej otrzymane wyniki były na granicy istotności statystycznej (wartość testu $F = 3.10$, $p = 0.050$). Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 37.

Tabela 37. Średni klirens całkowity, klirens w pozycji stojącej, klirens w pozycji leżącej (sonda 2) a obecność zmian zapalnych w przełyku.

		ZR	ZP	ZP– pH	MB
Klirens całkowity	x ± SD	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.3
	Min-max	0.2 – 1.1	0.2 – 1.4	0.3 – 0.7	0.5 – 1.1
Pozycja stojąca	x ± SD	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.2
	Min-max	0.2 – 0.9	0.2 – 0.7	0.3 – 0.7	0.6 – 1.0
Pozycja leżąca	x ± SD	1.3 ± 1.1	1.2 ± 1.4	0.2 ± 0.3	0.7 ± 0.8
	Min-max	0.4 – 3.7	0.0 – 5.7	0.0 – 0.5	0.0 – 1.9

Klirens całkowity: wartość testu F = 0.99; poziom istotności p = 0.385

Pozycja stojąca: wartość testu F = 3.10; poziom istotności p = 0.050

Pozycja leżąca: wartość testu F = 0.40; poziom istotności p = 0.671

Dokonano również analizy statystycznej parametrów pH-metrycznych, porównując grupy pacjentów dobranych pod względem stopnia nasilenia objawów refluksowych. Nasilenie dolegliwości klasyfikowano jako: łagodne, umiarkowane i ciężkie.

Wraz ze wzrastającym stopniem ciężkości objawów zgłaszanych przez pacjenta, w badaniu pH-metrycznym w sposób istotny statystycznie wzrastały następujące parametry: średnia ilość epizodów refluksu powyżej 5 minut oraz średni procent refluksu mierzony 10 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. Ponadto znamiennie statystycznie większe pole pod refluksem i ilość punktów w skali DeMeestera-Johnsona stwierdzono w grupach o umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów w stosunku do grupy chorych z objawami łagodnymi (wartość testu F w przedziale 6.06 – 12.8, poziom istotności $p < 0.05$). Wyniki przedstawiono w Tabelach 38 – 41.

Tabela 38. Średnia ilość epizodów trwających powyżej 5 minut a nasilenie dolegliwości refluksowych.

	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
x ± SD	4.9 ± 4.1	8.9 ± 6.0	9.5 ± 11.2
Min-max	0.0 – 22.0	1.0 – 20.0	0.0 – 28.0
„Łagodne" a pozostałe grupy: wartość testu F = 5.65; p = 0.039			

Tabela 39. Średnia wielkość pola pod refluksem a nasilenie dolegliwości refluksowych.

	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
x ± SD	212 ± 142	486 ± 362	452 ± 445
Min-max	44 – 575	50 – 1328	133 – 1201
„Łagodne" a pozostałe grupy: wartość testu F = 6.06; p = 0.028			

Tabela 40. Średnia ilość punktów w skali DeMeestera-Johnsona a nasilenie dolegliwości refluksowych.

	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
x ± SD	42.8 ± 25	89.8 ± 51	88.9 ± 68
Min-max	12 – 127	21 – 217	38 – 235
„Łagodne" a pozostałe grupy: wartość testu F = 12.81; p = 0.029			

Tabela 41. Średni procent refluksu mierzony 10 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku a nasilenie dolegliwości refluksowych.

	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
x ± SD	11.3 ± 8.6	20.2 ± 11.7	22.8 ± 19.2
Min-max	4.5 – 54.8	2.0 – 49.5	8.0 – 60.4
„Łagodne" a pozostałe grupy: wartość testu F = 8.24; p = 0.030			

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Choroba refluksowa jest konsekwencją zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami agresji, takimi jak pepsyna czy kwas solny, a czynnikami obrony błony śluzowej przełyku, obejmującymi oczyszczanie przełyku i prawidłową funkcję nabłonka. Uważa się, że stopień ciężkości choroby jest proporcjonalny do stopnia ekspozycji przełyku na działanie zarzuconej treści, jednakże nadal wiele zagadnień dotyczących patogenezy tego schorzenia pozostaje niejasnych. Niniejsze badania przeprowadzono celem określenia czynników, które mogą wpływać na zwiększenie ryzyka rozwoju zmian zapalnych w przełyku i powstania metaplazji Barretta u osób z dolegliwościami typowymi dla choroby refluksowej. Poddano szczegółowej analizie wybrane parametry badania pH-metrycznego, uzyskane w trakcie 24-godzinnego pomiaru oraz kompleksowo oceniono dane uzyskane w trakcie wywiadu chorobowego i badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Choroba refluksowa, choć rzadko zaburza codzienną aktywność chorych, w znacznym jednak stopniu wpływa na pogorszenie komfortu życia i samopoczucia pacjentów [89]. Wynika to z uporczywości objawów, przewlekłego i nawrotowego charakteru schorzenia oraz często spotykanej oporności na leczenie zachowawcze [92,93]. W przypadku patologicznego zarzucania żołądkowo-przełykowego może dojść do wystąpienia takich zaburzeń refluksowych, w których u pacjenta pojawiają się objawy kliniczne bez towarzyszących im zmian makroskopowych w przełyku, bądź też do wystąpienia zapalenia refluksowego przełyku, w którym stwierdza się w badaniu endoskopowym obecność nadżerek błony śluzowej przełyku. Długotrwała choroba refluksowa może ponadto prowadzić do powstania szeregu powikłań takich, jak zwężenie przełyku, owrzodzenie, krwawienie, czy też wystąpienia metaplazji Barretta [93].

Przełyk Barretta polega na obecności metaplazji jelitowej w miejscu, gdzie prawidłowo występuje nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku. Schorzenie to stanowi najgroźniejsze powikłanie wieloletniej choroby refluksowej. Wiąże się bowiem z około 30- do 50-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju gruczolakoraka dolnej części przełyku [31,94,95]. Ogromne zainteresowanie tym problemem spowodowane jest obserwowaną w ostatnim dwudziestoleciu w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej tendencją do wzrostu zapadalności na raka gruczołowego okolicy złącza żołądkowo-przełykowego, a więc zarówno raka

dolnej części przełyku, jak i wpustu żołądka [31]. Alarmujące dane epidemiologiczne wskazują na to, że zapadalność na raka gruczołowego przełyku w tych krajach wzrasta szybciej niż na jakikolwiek inny nowotwór złośliwy [96].

Według danych z piśmiennictwa częstość występowania w populacji ogólnej objawów typowych dla choroby refluksowej waha się od 20 %, w przypadku dolegliwości pojawiających się co najmniej raz w miesiącu, do 45 %, gdy objawy występują rzadziej niż raz na miesiąc [5,92]. Chorobę refluksową rozpoznaje się u kilku procent osób w populacji [3], przy czym obecność zmian zapalnych w przełyku stwierdza się u mniej niż 50 % chorych [97]. Pomimo to, według Richtera, to właśnie zapalenie refluksowe przełyku jest najczęstszym endoskopowym rozpoznaniem u pacjentów zgłaszających dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego [98]. U większości chorych stwierdzane są zmiany zapalne niskiego stopnia (A i B według klasyfikacji Los Angeles oraz I, II według zmodyfikowanej klasyfikacji Savary'ego-Millera), natomiast ciężkie zapalenie przełyku występuje jedynie w około 2 % przypadków [5,99,100]. W Klinice Gastroenterologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 1998 – 2000 z powodu objawów typowych dla choroby refluksowej wykonano badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego u 192 chorych. U 60 z nich, co stanowi 31.2 %, stwierdzono obecność zmian nadżerkowych w przełyku, które oceniono według zmodyfikowanej klasyfikacji Savary'ego-Millera. Spośród wszystkich chorych poddanych endoskopii zapalenie I stopnia rozpoznano u 32 pacjentów, co stanowiło 16.7 % badanych, zapalenie II stopnia u 16 (8.3 %) chorych i zapalenie III stopnia u 2 (1 %) chorych. Przedstawione dane potwierdzają wyniki uzyskane w trakcie innych badań.

Według danych epidemiologicznych szacuje się, że u około 8 do 20 % pacjentów poddanych endoskopii z powodu przewlekłych objawów choroby refluksowej można stwierdzić obecność metaplazji Barretta [31,101]. Zwraca uwagę także fakt, że według danych z autopsji, zaledwie 5 % przypadków metaplazji Barretta jest rozpoznawanych za życia [102]. W badanej przez nas grupie metaplazję Barretta stwierdzono u 10 chorych, co stanowi 5.2 %, przy czym u 3 pacjentów (1.5%) było to pierwszorazowo postawione rozpoznanie. Niski procent chorych z metaplazją Barretta w niniejszych badaniach może wynikać z jednej strony z faktu, że w przeprowadzonym badaniu włączano do próby osoby o zróżnicowanym czasie

trwania objawów choroby refluksowej (minimum 3 miesiące), jak również z być może niższej częstości występowania metaplazji Barretta w Polsce w porównaniu z krajami Europy Zachodniej.

Według danych z literatury szacuje się, że choroba refluksowa przełyku jest nieco częściej rozpoznawana u mężczyzn. Również u płci męskiej około 1.5 – 3 razy większe jest ryzyko rozwoju metaplazji Barretta [3,31,32]. Stwierdzono, że częstość występowania metaplazji Barretta wzrasta wraz z wiekiem, a średni wiek rozpoznania choroby wynosi, według niektórych autorów, około 60 lat, wahając się od 57.8 do 63 lat [35,103]. W badanym materiale większość chorych stanowili mężczyźni, w tym było 52.5 % osób z zaburzeniem refluksowym, 54 % osób z zapaleniem przełyku i 70 % osób z metaplazją Barretta. Stosunek mężczyzn do kobiet mieścił się w przedziale od 1.1 u osób z zaburzeniem refluksowym do 2.33 u osób z metaplazją Barretta. Chorzy z metaplazją Barretta byli także znamiennie statystycznie starsi ($p = 0.016$), średnia wieku wyniosła bowiem 60.8 lat w porównaniu do pozostałych grup, gdzie wahała się od 47 do 49.6 lat. Wyniki te są zgodne z danymi podawanymi w literaturze.

Patogeneza refluksu żołądkowo-przełykowego nadal nie jest w pełni poznana. Wciąż wymaga wyjaśnienia wpływ zmiany trybu życia, nawyków dietetycznych, zmniejszenia ciężaru ciała, stosowania używek czy zmiany pozycji ciała w trakcie snu na zwiększenie zarzucania żołądkowo-przełykowego. Dotychczas nie ma dobrze udokumentowanych badań, które by potwierdzały lub zaprzeczały istnieniu takiego związku przyczynowo-skutkowego [47]. W badanym materiale, porównując dane uzyskane w trakcie wywiadów chorobowych, zaobserwowano znamienne statystycznie ($p < 0.05$) różnice pomiędzy grupami pod względem średniej długości czasu trwania dolegliwości w przypadku wystąpienia epizodu refluksu, częstości ich występowania w nocy, stopnia nasilenia objawów chorobowych, a także średniej wartości wskaźnika masy ciała. I tak, u osób z obecnymi zmianami nadżerkowymi w przełyku i w grupie z metaplazją Barretta stwierdzono częstsze występowanie objawów, trwających powyżej 15 minut (metaplazja Barretta 60 % przypadków, zapalenie przełyku 68 % przypadków, zaburzenie refluksowe 30 % przypadków), jak również częściej pacjenci z tych grup zgłaszali występowanie ciężkich objawów, uniemożliwiających normalne funkcjonowanie (metaplazja Barretta 20 % przypadków, zapalenie przełyku 16 % przypadków, zaburzenie refluksowe 0 %). Nie

obserwowano natomiast różnic w zakresie objawów o nasileniu łagodnym i umiarkowanym.

Większość badań klinicznych wskazuje na to, że nie ma istotnego związku pomiędzy obecnością i stopniem uszkodzenia błony śluzowej przełyku (nadżerki, owrzodzenia) a nasileniem i częstotliwością objawów refluksowych [32,104,105,106]. Stopień dyskomfortu zależny jest bowiem nie tylko od wielkości ekspozycji na treść żołądkową, ale również od stopnia wrażliwości błony śluzowej przełyku u poszczególnych chorych [107]. Jednakże część doniesień wskazuje, że osoby z zapaleniem przełyku odczuwają silniejsze dolegliwości, jak również samopoczucie pacjenta i ocena jakości życia pogarsza się proporcjonalnie do częstości występowania najczęstszego objawu, jakim jest zgaga [107,108,109,110]. W badanym materiale większość chorych odczuwała dolegliwości w ciągu dnia, zwłaszcza w okresach poposiłkowych (60 – 78 % przypadków). Obecność metaplazji Barretta wiązała się z częstszym występowaniem objawów nocą (20 % osób z metaplazją Barretta, 13 % osób z zapaleniem przełyku, w grupie z zaburzeniem refluksowym jedynie u 7 %), jak również chorzy ci częściej zgłaszali dolegliwości w ciągu całej doby (80 % osób z metaplazją Barretta, 66 % osób z zapaleniem przełyku, w grupie z zaburzeniem refluksowym 45 %). Statystycznie znamienne różnice ($p < 0.05$) stwierdzono pomiędzy grupą z metaplazją Barretta i zaburzeniem refluksowym. Fakt ten może pośrednio wskazywać na większe narażenie błony śluzowej przełyku na działanie kwasu i pepsyny u chorych w grupie z metaplazją Barretta, jak również może tłumaczyć częstszą niższą ocenę samopoczucia i większy stopień nasilenia dolegliwości w tej grupię. W dotychczas przeprowadzanych badaniach spadki poziomu pH poniżej 4.0 stwierdzane w badaniu pH-metrycznym występowały zazwyczaj w okresach poposiłkowych, a w porze nocnej głównie u osób z cięższymi stopniami zapalenia przełyku, co zgodne jest z uzyskanymi wynikami.

Jak dotychczas nie ma jednoznacznych opinii, co do wpływu otyłości na występowanie objawów refluksowych. Część doniesień wskazuje na fakt, że zmniejszenie ciężaru ciała powoduje również zmniejszenie nasilenia dolegliwości refluksowych [111], inne z kolei nie potwierdzają istnienia takiej zależności [112]. W badanej grupie pacjentów nie stwierdzono korelacji pomiędzy nasileniem objawów chorobowych a średnim wskaźnikiem masy ciała. Zaobserwowano natomiast nieznamienną statystycznie tendencję do wzrostu średniego wskaźnika

masy ciała wraz ze wzrostem stopnia nasilenia zmian zapalnych w przełyku, przy czym istotną różnicę stwierdzono jedynie pomiędzy grupą z zaburzeniem refluksowym (BMI 23.8) a grupą z metaplazją Barretta (BMI 26.8; p. < 0.01).

Na podstawie przeprowadzonych wywiadów nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami pod względem ilości osób palących papierosy, osób pijących regularnie alkohol, a także pod względem średniej długości czasu trwania choroby refluksowej i czynników nasilających objawy refluksowe. Większość doniesień w piśmiennictwie światowym wskazuje, że zmiana stylu życia jedynie w minimalnym stopniu wpływa na leczenie chorych z zapaleniem przełyku [113,114]. I tak, unikanie napojów alkoholowych może spowodować zmniejszenie dolegliwości refluksowych, jednakże nie wpływa na gojenie się zmian zapalnych w przełyku [47,115], podobnie zaprzestanie palenia tytoniu prawdopodobnie nie wywiera lub wywiera jedynie minimalny wpływ na leczenie choroby refluksowej [116,117]. Dane te przemawiają również za brakiem istotnego wpływu stylu życia na powstawanie patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego.

W trakcie niniejszych badań oceniono także współistnienie zmian endoskopowych w przełyku, żołądku i dwunastnicy, zwracając szczególną uwagę na obecność przepukliny rozworu przełykowego. Nie stwierdzono współzależności pomiędzy zapaleniem żołądka a przełyku, zapaleniem dwunastnicy a przełyku oraz refluksem żółciowym z dwunastnicy do żołądka a zapaleniem przełyku. Powyższe stany równie często towarzyszyły zaburzeniu refluksowemu, jak i zapaleniu refluksowemu przełyku. Natomiast istotnie częściej (p = 0.003) rozpoznawano u chorych z obecnymi zmianami endoskopowymi w przełyku przepuklinę rozworu przełykowego. I tak, przepuklinę stwierdzono u 90 % osób z metaplazją Barretta, u 79 % osób z zapaleniem przełyku i u 75 % osób z zapaleniem przełyku bez zmian w 24-godzinnej pH-metrii w porównaniu do pacjentów z grupy z zaburzeniem refluksowym (45 % przypadków). W piśmiennictwie światowym spotyka się różne opinie co do istoty roli przepukliny przełykowej w rozwoju patologicznego refluksu. Stan rozworu przełykowego jest niewątpliwie jednym z elementów mających wpływ na prawidłowe funkcjonowanie mechanizmu antyrefluksowego [11,118]. Według Sloana i Kahrilasa znacznego stopnia niewydolność złącza żołądkowo-przełykowego zazwyczaj związana jest nie tylko z upośledzeniem stanu czynnościowego dolnego

zwieracza przełyku, lecz także i przepony [119,120]. Mięśniowy kanał rozworu przełykowego w istotny sposób wzmaga skuteczność dolnego zwieracza przełyku, a jego przemieszczenie w obręb klatki piersiowej, jak to ma miejsce w przepuklinie wślizgowej, uniemożliwia wzmocnienie jego działania poprzez ciśnienie śródbrzuszne, co wiąże się ze zwiększeniem częstości zarzucania żołądkowo-przełykowego [119,121]. Dodatkowo obecność przepukliny może wpływać na zmniejszenie ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku, jak również może prowadzić do wydłużenia czasu oczyszczania przełykowego [119,122]. Ostatnie doniesienia sugerują, że z łagodną postacią choroby refluksowej częściej są związane przejściowe relaksacje tLESR, natomiast obniżenie ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku i przepuklina rozworu przełykowego częściej prowadzą do rozwoju zmian zapalnych w przełyku i cięższych postaci choroby [119,123]. Uzyskane wyniki w niniejszych badaniach potwierdzają istnienie zależności pomiędzy obecnością przepukliny rozworu przełykowego a rozwojem zmian zapalnych i metaplazji Barretta w przełyku.

Kontrowersyjnym i nie wyjaśnionym zagadnieniem dotyczącym choroby refluksowej jest rola, jaką odgrywa w niej infekcja *Helicobacter pylori*. W przeprowadzonym badaniu u każdego chorego w trakcie endoskopii pobierano wycinek z części przedodźwienikowej żołądka celem wykonania testu ureazowego. Test ten należy do metod inwazyjnych służących rozpoznaniu zakażenia błony śluzowej żołądka i umożliwia to rozpoznanie z dużą czułością sięgającą 97 % [124]. W niniejszych badaniach bakterię *Helicobacter pylori* stwierdzono u 32.5 % osób w grupie z zaburzeniem refluksowym, u 18.4 % w grupie z zapaleniem przełyku oraz u 16.7 % w grupie z zapaleniem przełyku i ujemnym badaniem pH-metrycznym, nie stwierdzono jej natomiast u żadnego pacjenta z metaplazją Barretta. Zwraca uwagę fakt, że częstość rozpoznania zakażenia *Helicobacter pylori* jest u badanych chorych niższa, niż w populacjach pacjentów np. z chorobą wrzodową. Może to być spowodowane ograniczoną niekiedy czułością testu ureazowego u osób zażywających leki z grupy blokerów pompy protonowej czy blokerów H_2 receptora. W trakcie leczenia blokerem pompy protonowej prawdopodobnie dochodzi do redystrybucji *Helicobacter pylori* w żołądku, tak że gęstość bakterii w części przedodźwiernikowej się zmniejsza [125]. W przeprowadzonym badaniu różnica w występowaniu tej bakterii pomiędzy grupami z zaburzeniem refluksowym i

metaplazją Barretta była znamienna statystycznie ($p < 0.05$). Wyniki te mogą sugerować ochronną rolę zakażenia *Helicobacter pylori* w rozwoju cięższych postaci choroby refluksowej, co zgodne jest ze spostrzeżeniami innych autorów [126,127,128,129]. Zależność taką może wyjaśniać teoria mówiąca, że w wyniku zakażenia, szczególnie szczepami CagA-dodatnimi, dochodzi do rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka, a w konsekwencji do zmniejszenia kwasowości treści żołądkowej. Część badaczy sugeruje, że nie tyle sama obecność bakterii, co miejsce jej kolonizacji odgrywa rolę protekcyjną w chorobie refluksowej [28,130]. El-Serag zaobserwował u chorych z zapaleniem przełyku i metaplazją Barretta rzadsze występowanie ostrego i przewlekłego zapalenia błony śluzowej trzonu żołądka, które wiązało się z 54 % mniejszym ryzykiem rozwoju zapalenia przełyku [130]. Podobnie Labenz i Malfertheiner sugerowali, że infekcja *Helicobacter pylori* może mieć wpływ ochronny na rozwój choroby refluksowej u osób ze zmianami zapalnymi w trzonie, a nasila objawy refluksowe w przypadku zapalenia części przedodźwiernikowej żołądka [131]. Istnieją też doniesienia sugerujące, że nie ma różnic pomiędzy częstością występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u osób z obecną metaplazją Barretta czy gruczolakorakiem przełyku w porównaniu do populacji ogólnej [126].

Możliwość oceny stopnia ekspozycji błony śluzowej przełyku na działanie kwaśnej treści żołądkowej stwarza 24-godzinny pomiar pH przełyku. W przeprowadzonym badaniu oceniano nasilenie refluksu na standardowej wysokości 5cm powyżej górnego brzegu dolnego zwieracza przełyku oraz dodatkowo 10 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. Analizując otrzymane wyniki zaobserwowano, że wystąpieniu zmian zapalnych w przełyku, czy metaplazji Barretta towarzyszy wzrost wartości poszczególnych parametrów pH-metrycznych. Należy jednak podkreślić, że znamienne statystycznie różnice stwierdzono jedynie w przypadku kilku tych parametrów, a mianowicie średniej wielkości pola pod refluksem, średniej ilości epizodów trwających powyżej 5 minut, średniej ilości epizodów trwających powyżej 20 minut oraz klirensu w pozycji stojącej ($p < 0.05$). U osób z obecnymi zmianami nadżerkowymi w przełyku stwierdzono istnienie korelacji pomiędzy stopniem zaawansowania zmian zapalnych a średnim procentowym czasem trwania refluksu, ilością epizodów trwających powyżej 5 minut oraz czasem oczyszczania przełyku z kwaśnej treści żołądkowej (klirens) w pozycji stojącej. Uzyskane wyniki

potwierdzają, że wystąpienie zmian zapalnych czy metaplazji Barretta wiąże się z wielkością ekspozycji błony śluzowej przełyku na kwas zarzucony z żołądka, jak również wskazują, że narażenie na kilka długo lub bardzo długo trwających epizodów jest bardziej szkodliwe niż ekspozycja na częste, ale krótkotrwałe epizody refluksowe. Spostrzeżenia poczynione w tych badaniach są zgodne z wynikami innych autorów [132,133,134,135,136]. Występowanie długich epizodów refluksu jest najprawdopodobniej związane z zaburzeniem mechanizmów oczyszczania przełykowego, na co wskazuje zarówno wydłużenie czasu klirensu stwierdzone w pH-metrii, jak i w trakcie testu oczyszczania przełykowego. Według Kahrilasa upośledzenie oczyszczania objętościowego, które jest wynikiem aktywności motorycznej przełyku i siły grawitacji, jest konsekwencją zaburzenia perystaltyki i występuje u około 25 % pacjentów z łagodnym zapaleniem refluksowym i blisko połowy chorych z ciężkimi zmianami zapalnymi [24,119,137]. Podobnie Holloway uważa, że zwłaszcza chorzy z ciężkim zapaleniem wykazują upośledzenie oczyszczania przełykowego, co dodatkowo może wpływać na zwiększenie wysokości zarzucania refluksowego [138].

Analizując wyniki uzyskane w trakcie pomiaru pH-metrycznego na wysokości 10 cm powyżej górnego brzegu dolnego zwieracza przełyku, stwierdzono znamiennie niższą ekspozycję na zarzucaną treść w porównaniu do ekspozycji określonej na wysokości 5 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. Przedstawione w tej pracy rezultaty są więc zgodne z większością doniesień w piśmiennictwie [139,140]. Należy jednak dodać, że zdarzały się zgoła przeciwne obserwacje dotyczące wysokości (zasięgu) refluksu [141]. W przeprowadzonych badaniach znamienną statystycznie różnicę pomiędzy poszczególnymi grupami chorych stwierdzono jedynie w zakresie średniej długości czasu trwania najdłuższego epizodu refluksu ($p = 0.04$). Tak więc wyniki te pozwalają na stwierdzenie, że wysokość zarzucania kwaśnej treści żołądkowej nie ma istotnego wpływu na powstawanie zmian nadżerkowych w błonie śluzowej przełyku, a jedynym czynnikiem sprzyjającym ich tworzeniu może być przedłużone narażenie tego narządu na działanie kwasu solnego i pepsyny oraz innych substancji korozyjnych.

W badanych grupach chorych poszukiwano również współzależności pomiędzy nasileniem refluksu żołądkowo-przełykowego określonym parametrami

pH-metrycznymi a stopniem nasilenia dolegliwości w ocenie chorych. Stwierdzono istnienie znamiennych różnic ($p < 0.05$) pomiędzy pacjentami z objawami łagodnymi a osobami z dolegliwościami umiarkowanymi i ciężkimi pod względem ilości epizodów refluksu trwających powyżej 5 minut, wielkości pola pod refluksem, ilości punktów w skali DeMeestera-Johnsona oraz częstości zarzucania kwaśnej treści na wysokości 10 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. Na podstawie tych wyników można wnioskować, że dłuższy kontakt błony śluzowej przełyku z kwaśną treścią żołądkową może wiązać się z wystąpieniem objawów o charakterze umiarkowanym i ciężkim. Spostrzeżenia poczynione w niniejszej pracy są więc sprzeczne z wieloma badaniami, które wskazują na to, że nie ma związku pomiędzy stopniem ekspozycji przełyku na kwas a stopniem nasilenia dolegliwości chorobowych [41,104,105,106], choć pojawiały się także doniesienia, sugerujące, że osoby z zapaleniem refluksowym odczuwają więcej dolegliwości niż pacjenci z zaburzeniem refluksowym [93,134].

Badanie pH-metryczne, choć przez wielu uważane jest za tzw. „złoty standard" w diagnostyce choroby refluksowej [61,142,143], nie pozwala na rozpoznanie wszystkich przypadków tej choroby. U około 30 % chorych z rozpoznanym zapaleniem przełyku obserwuje się prawidłową ekspozycję na kwas [144,145,146]. W przeprowadzonych niniejszych badaniach u 20 % chorych z potwierdzonym endoskopowo nadżerkowym zapaleniem błony śluzowej przełyku badanie pH-metryczne nie potwierdziło obecności patologicznego refluksu. Natomiast w grupie tych pacjentów dodatkowo wykonany test omeprazolowy aż u 75 % przypadków wypadł dodatnio, czyli wskazał na istnienie klinicznych objawów typowych dla choroby refluksowej. Uważam że, niższa czułość pH-metrii może być związana z wytworzeniem nietypowych warunków dla chorego w trakcie badania, unikaniem przez pacjenta czynników prowokujących wystąpienie refluksu, czy też może być spowodowana dodatkową obecnością zarzucania dwunastniczo-żołądkowego, a więc zawierającego treść alkaliczną, zobojętniającą kwas solny [28,147,148,149].

Tak więc w podsumowaniu niniejszych badań można stwierdzić, że refluksowe zapalenie przełyku występuje u ok. 31 % osób z chorobą refluksową. W grupie tej u ok. 78 % chorych stwierdza się przepuklinę rozworu przełykowego. Stopień

nasilenia zmian zapalnych w przełyku koreluje w trakcie pH-metrii z czasem trwania dobowego refluksu, ilością epizodów trwających powyżej 5 minut i czasem oczyszczania przełykowego. Nie ma natomiast korelacji pomiędzy wysokością zarzucania treści żołądkowej a nasileniem zmian zapalnych w przełyku. Metaplazja Barretta występuje rzadziej u osób z obecnym w żołądku zakażeniem *Helicobacter pylori*, a w badaniu pH-metrycznym charakteryzuje się wyższymi wartościami wielkości pola pod refluksem, ilością epizodów refluksu trwających powyżej 5 i 20 minut oraz wydłużeniem czasu oczyszczania przełykowego w pozycji stojącej. Osoby z umiarkowanymi i ciężkimi dolegliwościami refluksowymi charakteryzują się w badaniu pH-metrycznym większą ilością dłuższych epizodów refluksu i większym ich nasileniem. U 20 % osób z dolegliwościami typowymi dla choroby refluksowej i ze zmianami zapalnymi w przełyku badanie pH-metryczne daje wynik ujemny.

WNIOSKI

1. Refluksowe zapalenie przełyku występuje u 31 % osób z chorobą refluksową.
2. U ok. 78 % chorych z refluksowym zapaleniem przełyku współistnieje przepuklina rozworu przełykowego.
3. Metaplazja Barretta występuje rzadziej u osób z obecnym w żołądku zakażeniem *Helicobacter pylori.*
4. Metaplazja Barretta w badaniu pH-metrycznym charakteryzuje się wyższymi wartościami wielkości pola pod refluksem, ilością epizodów refluksu trwających powyżej 5 i 20 minut oraz wydłużeniem czasu oczyszczania przełykowego w pozycji stojącej.
5. Stopień nasilenia zmian zapalnych w przełyku koreluje w trakcie pH-metrii z czasem trwania dobowego refluksu, ilością epizodów trwających powyżej 5 minut i czasem oczyszczania przełykowego.
6. Wysokość zarzucania treści żołądkowej nie koreluje z nasileniem zmian zapalnych w przełyku.
7. Osoby z umiarkowanymi i ciężkimi dolegliwościami refluksowymi charakteryzują się w badaniu pH-metrycznym większą ilością dłuższych epizodów refluksu i większym ich nasileniem.
8. U 20 % osób z dolegliwościami typowymi dla choroby refluksowej i ze zmianami zapalnymi w przełyku badanie pH-metryczne daje wynik ujemny.

STRESZCZENIE

Choroba refluksowa jest konsekwencją zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami agresji, takimi jak pepsyna czy kwas solny, a czynnikami obrony błony śluzowej przełyku, obejmującymi oczyszczanie przełyku i prawidłową funkcję nabłonka. Uważa się, że stopień ciężkości choroby jest proporcjonalny do stopnia ekspozycji przełyku na działanie zarzuconej treści, jednakże nadal wiele zagadnień dotyczących patogenezy choroby pozostaje niejasnych. Skłoniło to autorkę pracy do podjęcia próby określenia czynników wpływających na powstanie zapalenia przełyku i metaplazji Barretta oraz oceny współzależności pomiędzy nasileniem objawów chorobowych, stopniem nasilenia zmian zapalnych w przełyku, a parametrami, uzyskanymi w 24-godzinnym badaniu pH-metrycznym.

Badaniami objęto 60 chorych (34 mężczyzn i 26 kobiet), u których w badaniu endoskopowym stwierdzono obecność zmian zapalnych w przełyku. Do badań włączono pacjentów powyżej 18 r.ż., nie obciążonych przewlekłymi schorzeniami, u których objawy typowe dla choroby refluksowej występowały w ciągu ostatnich 3 miesięcy i co najmniej przez 2 dni w ciągu ostatniego tygodnia. Z próby wyłączono pacjentów z czynną chorobą wrzodową, po cholecystektomii i operacjach górnego odcinka przewodu pokarmowego. Grupę kontrolną stanowiło 40 chorych (21 mężczyzn, 19 kobiet), dobranych losowo spośród osób z dolegliwościami refluksowymi, u których nie stwierdzono zmian nadżerkowych w przełyku, a badanie pH-metryczne potwierdziło obecność patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego. Badania zostały wykonane w Klinice Gastroenterologii Collegium Medicum UJ w Krakowie.

U wszystkich chorych przeprowadzono następujące badania:

a) wywiad chorobowy w celu oceny stopnia nasilenia dolegliwości i czynników je nasilających, czasu trwania choroby, stosowanych używek,
b) badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego dla oceny stopnia zaawansowania zmian zapalnych w przełyku, żołądku i dwunastnicy oraz stwierdzenia ewentualnej obecności przepukliny rozworu przełykowego,
c) badanie histopatologiczne wycinków ze zmienionej zapalnie błony śluzowej przełyku,
d) test ureazowy w wycinkach z żołądka celem określenia obecności *Helicobacter pylori,*

e) 24-godzinna pH-metria przełyku dla oceny stopnia nasilenia refluksu,

f) test oczyszczania przełykowego – służy ocenie czasu powrotu spadku pH w przełyku do wartości powyżej 4.0 po wypiciu standardowo zakwaszonego płynu,

g) test omeprazolowy - u chorych z objawami refluksowymi i ujemnym wynikiem badania pH-metrycznego podejmowano tygodniową próbę leczenia omeprazolem w dawce 2 x 20 mg, przyjmując za pozytywny wynik ustąpienie dolegliwości.

Wyniki opracowano przy pomocy standardowych testów statystycznych.

Obecność zmian zapalnych w przełyku stwierdzono u 31.2 % chorych, w tym zapalenie I^{o} u 16.7 % osób, II^{o} u 8.3 %, III^{o} u 1.0 %, a metaplazję Barretta u 1.5 % osób. Pacjenci z metaplazją Barretta byli istotnie statystycznie starsi – średnia wieku wyniosła 60.8 ± 12.6 lat. Pod względem nasilenia objawów refluksowych u chorych z zapaleniem przełyku i metaplazją Barretta obserwowano znamienne wydłużenie czasu trwania dolegliwości i stopnia ich nasilenia. Chorzy z metaplazją Barretta mieli także istotnie wyższy wskaźnik BMI (26.8 ± 4.6 kg/m^2) w stosunku do grupy z zaburzeniem refluksowym (23.8 ± 3.0 kg/m^2).

W badaniu endoskopowym nie zaobserwowano różnic pod względem współistniejących zmian morfologicznych w żołądku i dwunastnicy, z wyjątkiem znamiennie częstszego występowania przepukliny rozworu przełykowego u osób z obecnymi zmianami zapalnymi w przełyku (79 – 90 % pacjentów vs 45 % w grupie zaburzeniem refluksowym). U żadnej osoby w grupie z metaplazją Barretta nie stwierdzono infekcji *Helicobacter pylori*.

24-godzinna pH-metria przełyku dała wynik pozytywny u 80 % chorych z zapaleniem refluksowym przełyku. Analiza parametrów pH-metrycznych wykazała częstsze występowanie u osób z metaplazją Barretta epizodów refluksu trwających powyżej 5 i 20 minut oraz dłuższy średni czas oczyszczania przełyku w pozycji stojącej. Stopień nasilenia zmian zapalnych w przełyku w badaniu pH-metrycznym korelował z czasem trwania dobowego refluksu, czasem oczyszczania przełykowego oraz ilością epizodów trwających powyżej 5 minut. Nie stwierdzono natomiast różnic w wysokości zarzucania treści żołądkowej.

U osób z objawami o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w badaniu pH-metrycznym stwierdzono większe pole pod refluksem, wyższą ilość punktów w skali DeMeestera-Johnsona oraz częstsze występowanie epizodów refluksu trwających powyżej 5 minut.

Przedstawiony materiał pozwala na wyciągnięcie wniosku, że u około 1/3 pacjentów z objawami refluksowymi występują zmiany zapalne w przełyku, wiążące się z większą ilością długo trwających epizodów refluksu, czemu sprzyja upośledzenie oczyszczania przełykowego oraz obecność przepukliny rozworu przełykowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Gelfand M.D.: Gastroesophageal reflux disease. Med. Clin. North. Am. 1991; 75(4): 923-940.
2. Jamieson G.G., Duranceau A.: Gastroesophageal reflux. (Jamieson GG, Duranceau A. eds) W.B. Saunders Philadelphia 1988.
3. Howard P.J., Headind R.C.: Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease. World J. Surg. 1992; 16: 288
4. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. i wsp.: Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997; 112: 1448-1456.
5. Spechler S.J.: Epidemiology and natural history of gastroespohageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (Suppl 1): 24-29.
6. Wetscher G.J., Sueki S., Adrian T.E.: Gastroespohageal reflux disease is associated with enteric hormone abnormalities. Am. J. Surg. 1994; 167(1): 186-191.
7. Moss S.F., Arnold R., Tytgat G.N.J. i wsp.: Consensus Statement for Management of Gastroesophageal Reflux Disease. J. Clin. Gastroenterol. 1998; 27.
8. Dent J., Holloway R.H., Toouli J., Dodds W.J.: Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut. 1988; 29: 1020-1028.
9. Stein H.J., DeMeester T.R.: Indications, technique, and clinical use of ambulatory 24-hour esophageal motility monitoring in a surgical practice. Ann. Surg. 1993; 217(2): 128-137.
10. Robertson D., Aldersley M., Shepherd H., Smith C.L.: Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. Gut. 1987; 28: 1484-1488.
11. Zaninotto G., DeMeester T.R., Schwizer W. i wsp.: The lower esophageal sphincter in health and disease. Am. J. Surg. 1988; 155: 104-111.
12. Dodds W.J., Hogan W.J., Helm J.F., Dent J.: Pathogenesis of reflux esophagitis. Gastroenterology 1981; 81: 375-394.
13. Mittal R.K., Rochester D.F., McCallum R.W.: Effect of the diaphragmatic contraction on lower oesophageal sphincter pressure in man. Gut 1987; 28: 1564-1568.

14. Dent. J.: Gastroesophageal reflux disease: a primary motility disorder. Gastrointestinal Dysmotility focus on Cisapride. Red.: R.C. Haing, J.D.Wood. Raven Press, Ltd., New York, 1992; 127-140.
15. DeMeester T.R., Ireland P.A.: Gastric pathology as an initiator and potentiator of gastroesophageal reflux disease. Esophagus 1997; 10: 1-8.
16. Holloway R.H., Hongo M., Berger K., McCallum R.W.: Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1985; 89: 779-784.
17. McBride P.J., Hinder R.A., Raiser F., Katada N.: Lower esophageal sphincter as an-antireflux barrier: a review. Esophagus 1997; 10: 101-104.
18. Pettersson G.B., Bombeck C.T., Nyhus L.M.: The lower esphageal sphincter: mechanisms of opening and closure. Surgery 1980; 88: 307-314.
19. Iwakiri K., Kobayashi M., Kotoyori M. i wsp.: Relationship between postprandial esophageal acid exsposure and meal volume and fat content. Dig. Dis. Sci. 1996; 41: 926-930.
20. Ergun G.A., Kahrilas P.J.: Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. Am. J. Gastroenterol. 1996; 91: 1077-1089.
21. Helm J.F., Dodds W.J., Riedel D.R.: Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. Gastroenterology 1983; 85: 607-612.
22. Helm J.F., Dodds W.J., Pele L.R.: Effect of oesophageal emptying and saliva on clearance of acid from oesophagus. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 284-288.
23. Fouad Y.M., Katz P.O., Hatlebakk J.G. i wsp.: Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. Am. J. Gastroenterol 1999; 94(6): 1464 – 1467.
24. Kahrilas P.J., Dodds W.J., Hogan W.J.: Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. Gastroenterology 1988; 94: 73-80.
25. Kinoshita Y., Kawanami C., Kishi K. i wsp.: Helicobacter pylori independent chronological change in gastric acid secretion in the Japanese. Gut 1997; 41: 452-458.
26. O'Connor H.J.: H. pylori and gastro-esophageal reflux disease: clinical implications and management. Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 117-127.
27. Labenz J., Blum A.L., Bayerdorffer E. i wsp.: Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997; 112: 1442-1447.

28. Falk G.W.: Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Endoscopy 2001; 33 (2): 109 – 118.
29. Vicari J.J., Peek R.M., Falk G.W. i wsp.: The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1998; 115: 50-57.
30. Banatvala, Mayo K., Megraud F., Jennings R. i wsp.: The cohort effect and Helicobacter pylori. J. Infect. Dis. 1991; 168: 219-221.
31. Falk G.W., Richter J.E.: Reflux disease and Barrett's esophagus. Endoscopy 1998; 30: 61-72.
32. Spechler S.J.: Barrett's esophagus. Gastroenterologist 1994; 2: 273-284.
33. Spechler S.J., Zeroogian J.M., Autonioli D.A. i wsp.: Prevalence of metaplasia at the gastroesophageal junction. Lancet 1994; 344: 1533-1536.
34. Roesch T.: Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Endoscopy 2000; 32 (11): 826 – 835.
35. Cameron A.J., Lomboy C.T.: Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. Gastroenterology 1992; 103: 1241-1245.
36. Bremner C.G., Lynch V.P., Spurling T. i wsp: Barrett's esophagus: congenital or acquired. An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. Surgery 1970; 68: 209-210.
37. Weinstein W.M.: Barrett's esophagus – implications of new definitions and new therapies. World Gastroenterology News 1997; 23-26.
38. Weinstein W.M., Ippoliti A.F.: The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. Gastrointest. Endosc. 1996; 44: 91-94.
39. Naef A.P., Savary M., Ozello L.: Columnar-lined esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 1975; 70: 826-826.
40. Boch J.A., Shields H.M., Antonioli D.A. i wsp.: Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialised columnar epithelium. Gastroenterology 1997; 112: 760-765.
41. Johnson D.A., Winters C., Spurling T. i wsp.: Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. J. Clin. Gastroenterol. 1987; 9: 23-25.
42. D'Onofrio V., Bovero E., Iaquinto G.: Characterisation of acid and alkaline reflux in patients with Barrett's esophagus. G.O.S.P.E. Operative Group for the study of Esophageal Precancer. Dis. Esophagus 1997; 10: 16-22.

43. Neuman C.S., Cooper B.T.: 24 hour ambulatory oesophageal pH monitoring in uncomplicated Barrett's esophagus. Gut. 1994; 35: 1352-1355.
44. Mach T., Cibor D.: Metaplazja Barretta. Fol. Med. Cracov. 1999; 40: 5 – 16.
45. Spechler S.J.: Esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus). Gastrointest. Endosc. Clin. N.Am. 1997; 7: 1-18.
46. Tytgat G.N.J., Ignacio J.G.: Technicalities of endoscopic biopsy. Endoscopy 1995; 27: 683-688.
47. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. i wsp. : Ocena metod postępowania w chorobie refluksowej przełyku na podstawie dowodów – raport z Warsztatów w Genval. Gut 1999; 44: suppl. 2 1-13.
48. Attwood S.E.A., Morris C.D.: Who defines Barrett's oesophagus: endoscopist or pathologist? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000; 13: 97 – 99.
49. Clark G.W., DeMeester T.R.: Surgical management of Barrett's oesophagus. Ann. Chir. Gynaecol. 1995; 84: 139-144.
50. Van Sandick J.W., Bartelsman J.F.W.M., Van Lanschot J.B.i wsp.: Nadzór kliniczny nad chorymi z przełykiem Barretta: praktyka kliniczna i przegląd aktualnych wytycznych. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. Wyd. Polskie 2000; 3: 2 – 9.
51. Sampliner R.E.: Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93: 1028 – 1032.
52. Overholt B.F., Penjehpour M.: Photodynamic therapy for Barrett's oesophagus: clinical update. Am. J. Gastroenterol. 1996; 91: 1719-1723.
53. Paradowski L.: Patofizjologiczne podstawy leczenia zachowawczego choroby refluksowej przełyku. Terapia i Leki 1991; 10: 241-247.
54. DeMeester T.R., Johnson L.F., Joseph G.J. i wsp.: Patterns od gastroesophageal reflux in health and disease. Ann. Surg. 1976; 184: 459-470.
55. Kim R, Weissfeld J.L., Reynolds J.C., Kuller L.H.: Etiology of Barrett's metaplasia and esophageal adenocarcinoma. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1997; 6: 369-377.
56. Schuster M.M.: Atlas of gastrointestinal motility in health and disease. Williams and Wilkins, Baltimore 1993.
57. Fyderek K: Choroba refluksowa i inne zaburzenia motoryki przełyku u dzieci. Medycyna Praktyczna, Kraków 1998.

58. Crookes P.F., Kaul B.K., DeMeester T.R. i wsp.: Manometry of individual segments of the distal esophageal sphincter. Its relation to functional incompetence. Arch. Surg. 1993; 128: 411-415.
59. Stein H.J., Liebermann-Meffert D., DeMeester T.R. i wsp.: Three-dimensional image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. Surgery 1995; 117: 692-698.
60. Misiewicz J.J. Postępowanie w chorobie refluksowej przełyku. Gdańsk Via Medica 2000.
61. DeVault K.R., Castell D.O., and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Updated guidelines for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol. 1999; 94: 1434- 1442.
62. Ismail-Beigi F., Horton P., Pope C.: Histologic consequences of gastroesophageal reflux in man. Gastroenterology 1970; 58: 163-174.
63. Ott D.J.: Gastroesophageal reflux disease. Radiol. Clin. North Am. 1994; 32: 1147-1166.
64. Johnsson F., Joelsson B.: Reproductibility of ambulatory oesophageal pH monitoring. Gut 1988; 29: 886-889.
65. Vandenplas Y., Goywaerts H., Helven R., Sacre L.: Reproductibility of continuos 24-hour pH monitoring in infants and children. Gut 1990; 31: 374-377.
66. Johnsson F., Joelsson B., Isberg P.E.: Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Gut 1987; 28: 1145 – 1150.
67. Tuttle S.G., Grossman M.I.: Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurments of intraluminal pressure and pH. Proc. Soc. Exp. Med.1958; 98: 225-230.
68. Skinner D.B., Booth D.J.: Assessment of distal esophageal function in patients with hiatal hernia and/or gastroesophageal reflux. Ann. Surg. 1970; 172: 627-636.
69. Konturek S.: Fizjologia układu trawienia. PZWL, Warszawa 1985.
70. Johnson L.F., DeMeester T.R.: Development of 24-hour intraesophageal pH-monitoring composit scoring system. J. Clin. Gastroenterol. 1986; 8: 52-58.
71. DeMeester T.R.: Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79: 656 – 670.

72. Wallner G., Misiuna P.: Zasady zachowawczego leczenia choroby refluksowej przełyku. Gastroenterologia Polska 1997; 4: 193-200.
73. Hinder R.A.: Gastroesophageal reflux disease. Digestive tract surgery. Red. Bell Jr R.H., Rikkers L.F., Mulholland M.W. Lippincott Raven Publish., Philadelphia, 1996, 3-26.
74. Carlsson R., Dent J., Watts R. i wsp.: Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in primary care – an international study of different treatment strategies with omeprazole. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 10: 119 – 124.
75. Spechler S.J., Williford W.O. and the VA Cooperative Study Group No. 277: A prospective, randomized trial of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1990; 98: A 129.
76. Tytgat G.N.J., Nio C.Y.: Medical therapy of reflux esophagitis. Gastroenterology 1987; 1: 791-807.
77. Armstrong D., Nicolet M., Monnier Ph. i wsp.: Maintenance therapy: is there still a place for antireflux surgery? World J. Surg. 1992; 16: 300-307.
78. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M., Hunt R.H.: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology 1997; 112: 1798-1810.
79. Euler A.R., Murdock R.H., Wilson T.H. i wsp.: Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. Am. J. Gastroenterol. 1993; 520-524.
80. de Caestecker J.S. Misiewicz J.J.: Choroba refluksowa przełyku. Monografia. Science Press 1996.
81. El-Omar E., Benerjee S., Wirz A. i wsp.: Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. Am. J. Gastroenterol. 1996; 91: 335-359.
82. Hatlebakk J.G., Berstad A.: Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Clin. Pharmacokinet. 1996; 31: 386-406.
83. Feldman M., Harford W.V., Fisher R.S. i wsp.: Treatment of reflux esophagitis resistant to H-receptor antagonists with lansoprazole; a new H^+/K^+ - ATPase inhibitor: a controlled, double-blind study. Am. J. Gastroenterol. 1993; 88: 1212-1217.
84. Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J.C., Wienbeck M.: Update on the pathophysiology and management of gastro-oesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996; 8: 603-611.

85. Galmiche J.P., Brandstatter G., Evreux M. i wsp.: Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe reflux oesophagitis: a double-blind controlled trial. Gut 1988; 29: 675-681.
86. Tytgat G.N.J.: Possibilities and shortcomings of maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease. Digestive Surgery 1999; 16: 1-6.
87. Peghini P., Katz P.O., Kuo B. i wsp.: Ranitidine controls nocturnal gastric acid break through on omeprazole: A controlled study in normal subjects. Gastroenterol. 1998; 115: 1335-1339.
88. Wallner G.: Komentarz do artykułu: Tytgat G.N.J. Choroba refluksowa przełyku – zalety i wady leczenia zachowawczego. Med. Prakt. Chir. 2000; 3: 49-50.
89. Eloubeidi M.A., Provenzale D.: Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease without Barrett's esophagus. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 1881 – 1887.
90. Ollyo J.B., Lang F., Fontolliet Ch. i wsp.: Savary-Miller's new endoscopic grading of reflux-oesophagitis: a simple, reproductible, logical, complete and useful classification. Gastroenterology 1990; 98: A100.
91. Kokot F.: Choroby wewnętrzne. PZWL, Warszawa 1996; 891 –892.
92. Valle C., Broglia F., Pistoria A. i wsp.: Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 1848-1852.
93. Henke C.J., Levin T.R., Henning J.M. i wsp.: Work loss due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in health maintenance organization. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 788 – 792.
94. Cameron A.J., Ott B.J., Payne W.S.: The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 857-857.
95. Hameeteman W. Tytgat G.N.J., Houthoff H.J., Van Den Tweel J.G.: Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. Gastroenterology, 1989; 96: 1239-1256.
96. Watson A. Barrett's esophagus – 50 years on. Br. J. Surg. 2000; 87: 529 – 531.
97. Smout A.J.P.M: Endoscopy negative acid reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997, 11 (suppl. 2): 81-85.

98. Winters C., Spurling T.J., Chonangan S.J. i wsp.: Barrett's oesophagus. A prevalent, occult complication of gastro-oesophageal reflux disease. Gastroenterology 1987, 92: 116-124.

99. Wienbeck M., Barnert J.: Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24 (suppl.156): 7-13.

100. Loof L., Gotell P., Elfberg B.: The incidence of reflux esophagitis. A study of endoscopy reports from defined catchment area in Sweden. Scand. J. Gastroenterol. 1993; 28: 113-118.

101. Richter J.E.: Dyspepsia: Organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. Scand. J. Gastroenterol. 1991; 26: 11-16.

102. Waring J.P.: Barrett's esophagus: incidence and prevalence. Dig. Dis. Week, 4-15 May 1999.

103. Voitilainen M., Farkkila M., Sipponen P.: Barrett's esophagus specialized columnar epithelium of gastroesophageal junction: demographic features and associations. XI Światowy Kongres Gastroenterologii, Wiedeń 1998, GaPP0001.

104. Carlsson R., Prison L., Lundell L. i wsp.: Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis. Gastroenterology 1996; 110: A77.

105. Galmiche J.P., Barthelemy P., Hameli B.: Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11: 765 – 773.

106. Smout A.J.P.M. Endoscopy-negative acid reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11 (suppl 2): 81-85.

107. Watson RG., Tham TC., Johnston B.T. i wsp.: Double-blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux – the "sensitive oesophagus". Gut 1997; 40: 587 – 590.

108. Glise H., Wiklund I. Measurement of the impact of heartburn and dyspepsia on quality of live. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11 (suppl 2): 73 – 77.

109. Lind T., Havelund T., Carlsson R. i wsp.: The effect of omeprazole (OME) 20mg and 10 mg daily on heartburn in patients with endoscopy negative reflux disease (ENRD). Gastroenterology 1995; 108: A151.

110. McDougall N.I., Johnston B.T., Kee F. I wsp.: Natural history of reflux oesophagitis: a 10-year follow-up of its effect on patient symptomatology and quality of life. Gut 1996; 38: 481 - 486.

111. Beauchamp G.: Gastroesophageal reflux and obesity. Surg. Clin. North. Am. 1983; 63: 869-876.

112. Lagergren J., Bergstrom R., Nyren O.: No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. Gut 2000; 47: 26-29.

113. Kitchin U., Castell DO.: Rationale and efficacy of conservative therapy for gastroesophageal reflux disease. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 448-454.

114. Kjellin A., Ramel S., Roessner S. i wsp.: Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. Scand. J. Gastroenterol. 1996; 31: 1047-1051.

115. Pehl C., Wendl B., Pfeiffer A. i wsp.: Low-proof alcoholic beverages and gatroesophageal reflux. Dig. Dis. Sci. 1993; 38: 93-96.

116. Kahrilas P.J.: Cigarette smoking and gastroesophageal reflux disease. Dig. Dis. 1992; 10: 61-71.

117. Waring J.P., Eastwood T.F., Austin J.M. i wsp.: The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. Am. J. Gastroenterol. 1989; 84: 1076-1078.

118. Wallner G., Misiuna P.: Zasady kwalifikacji do operacji oraz doboru typu operacji antyrefluksowej w chirurgicznym leczeniu choroby z zarzucania żołądkowo-przełykowego. Pol. Przeg. Chir. 1997; 69: 420 – 429.

119. Kahrilas P.J.: GERD Revisited: Advances in Pathogenesis. Hepatogastroenterology 1998; 45 (23): 1301 – 1307.

120. Sloan S., Rademaker A.W., Kahrilas P.J.: Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatus hernia, lower esophageal sphincter, or both? Ann. Intern. Med. 1992; 109: 1818 – 1825.

121. Welch R.W., Gray J.E.: Influence of respiration on recordings of lower sphincter pressure in humans. Gastroenterology 1982; 83: 509 – 594.

122. Johnson L.F.: 24-hour pH monitoring in the study of gastroesophageal reflux. J. Clin. Gastroenterol. 1980; 2 (4): 387 – 399.

123. Barham C.P., Gotley D.C., Alderson D.: Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-esophageal reflux disease. Gut 1995; 36: 505 –510.

124. Kalantar J., Xia H.H.X., Wyatt J.M. i wsp.: Determination of optimal biopsy sites for detection of H. pylori in patients treated or not treated with antibiotics and anti-secretory drugs. Gastroenterology 1977; 112: A165.

125. Howden C.W., Hunt R.H.: Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93: 2330 – 2338.

126. O'Connor H.J.: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease: clinical implications and management. Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 117 – 127.

127. Schenk B.E., Kuipers B.J., Klinkenberg-Knol E.C. i wsp.: Helicobacter pylori and efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol. 1999; 94: 884 – 887.

128. Weston A.P., Badr A.S., Topalovski M. i wsp.: Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 387 – 394.

129. Wu J.C., Sung J.J., Chan F.K.: Helicobacter pylori infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 4: 427 - 432.

130. El Serag H.B., Sonnenberg A., Jamal M.M. i wsp.: Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. Gut 1999; 45: 181 – 185.

131. Labenz J. Malfertheiner P.: Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41 (3): 277 - 280.

132. Branicki F.J., Evans D.F., Jones J.A. i wsp.: A frequency-duration index for the evaluation of ambulatory recordings of gastroesophageal reflux disease. Br. J. Surg. 1984; 71: 425 – 430.

133. Pujol A. Grande L., Ros E i wsp.: Utility of inpatient 24-hour intraesophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. Dig. Dis. Sci. 1988; 33: 1134 – 1140.

134. Rokkas T., Sladen G.E.: Ambulatory esophageal pH recording in gastroesophageal reflux: relevance to development of esophagitis. Am. J. Gastroenterol. 1988; 83: 629 – 632.

135. Dodds W.J., Hogan W.J., Helm J.F. i wsp.: Pathogenesis of reflux esophagitis in patients with gastroesophageal reflux. Surgery 1980; 88: 101 – 107.

136. Kasapidis P., Xynos E., Mantides A. i wsp.: Differences in manometry and 24-h ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol. 1993; 88: 1893 – 1899.

137. Kahrilas P.J., Doods W.J., Hogan W.J. i wsp.: Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastroenterology 1986; 91: 897 – 904.

138. Holloway R.: Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. Am. J. Med. 2000; 108 (4A): 20S – 26S.

139. Anggiansah A., Sumboonnanonda K., Wang J. i wsp.: Significantly reduced acid detection at 10 centimeters compared to 5 centimeters above lower esophageal sphincter in patients with acid reflux. Am. J. Gastroenterol. 1993; 88: 842 – 846.

140. Singh P., Adamopoulos A., Taylor R. i wsp.: Results of simultaneous two level oesophageal pH monitoring in patients with gastro-oesophageal reflux disease and controls. Gut 1991; 32: A1214.

141. Walker S.J., Holt S., Sanderson C.J. i wsp.: Does the position of the probe affect the results of oesophageal pH monitoring? Gut 1986; 27: A1242.

142. DeMeester T.R., Ching-I Wang, Johnson L.F., Skinner D.B.: Comparison of clinical test for detection of gastroesophageal reflux. Eur. Surg. Res. 1979; 11: suppl 2: 13.

143. Fink S.M., McCallum R.W.: The role of prolonged esophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux. JAMA 1984; 252: 1160 – 1164.

144. Fass R., Ofman J.J., Sampliner R.E. i wsp.: The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive esophagitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 389 – 396.

145. Murphy D.W., Yuan Y., Castell d.O.: Does the intraesophageal pH probe accurately detect acid reflux? Simultaneous recording with two pH probes in humans. Dig. Dis. Sci. 1989; 34: 649 – 656.

146. Schlesinger P.K., Donahue P.E., Schmidt B. i wsp.: Limitations of 24 hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. Gastroenterology 1985; 89: 797 – 804.

147. Castell D.O., Katz P.O.: Ambulatory pH monitoring: how to truly test the patient? Dig. Dis. Sci. 2000; 45: 2182.

148. Fass R., Hell R., Sampliner R.E. i wsp.: Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 2263 – 2269.

149. Working Group of ESPGAN: A standardised protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for diagnosis of gastroesophageal reflux. J. Pediatr. Gastroenterol. 1992; 14: 467 – 471.

SPIS STOSOWANYCH OZNACZEŃ

BMI *(body mass index)* – wskaźnik masy ciała

DZP – dolny zwieracz przełyku

GERD (*gastroesophageal reflux disease)* – choroba refluksowa przełyku

IPP – bloker pompy protonowej

MB – metaplazja Barretta

SD *(standard deviation)* – odchylenie standardowe

tLESR *(transient lower esophageal relaxations)* – przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku

x – średnia arytmetyczna

ZP – zapalenie przełyku

ZP-pH – zapalenie przełyku u osób z ujemnym wynikiem 24-godzinnej pH-metrii przełyku

ZR – zaburzenie refluksowe