

ZNACZENIE ALERGENÓW POKARMOWYCH W ETIOPATOGENEZIE ASTMY ZE WSPÓLISTNIEJĄCYM REFLUKSEM ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWYM U DZIECI

SIGNIFICANCE OF FOOD ALLERGENS IN ETIOPATHOGENESIS OF ASTHMA WITH CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN

Aneta Krogulska, Krystyna Wąsowska-Królikowska, Jarosław Dynowski

Klinika Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

Streszczenie: Ze względu na częste współwystępowanie astmy z refluksem żołądkowo-przełykowym (GER), GER z alergią pokarmową a także w oparciu o hipotezę zakładającą, że w wyniku mikroaspiracji występujących u pacjentów z astmą i GER, dochodzi do pogłębienia stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych, zwiększenia nadreaktywności oskrzeli i indukcji produkcji swoistych IgE przez alergeny pokarmowe zawarte w treści aspirowanej, ustalono cel pracy. **Cel.** Ocena znaczenia alergenów pokarmowych w etiopatogenezie astmy oskrzelowej wraz ze współistniejącym GER. **Materiał i metody.** Badaniami objęto 98 dzieci z astmą. Przy zastosowaniu 24 godzinnego monitorowania pH treści przełykowej, wyłoniono z tej grupy 44 (44,9%) pacjentów z patologicznym GER. U każdego dziecka przeprowadzono szczegółowe badanie kwestionariuszowe, a także wykonano punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi i pokarmowymi oraz oceniono poziom całkowitych i swoistych IgE w surowicy metodą CAP System FEIA. Analizie poddano dolegliwości typowe i nietypowe dla GER oraz objawy mogące sugerować alergię pokarmową. Punktowe testy skórne wykonano u 80 dzieci, natomiast u wszystkich dzieci oceniono poziom IgE c i IgEs. **Wyniki.** Dodatnie testy skórne z alergenami wziewnymi stwierdzono u 69 (86,3%) dzieci. U 13 (16,3%) dzieci wystąpiły dodatnie testy skórne z alergenami pokarmowymi. Podwyższony poziom IgE c dotyczył 87 dzieci, tj. 88,8%. Dodatnie wyniki sIgE z alergenami pokarmowymi stwierdzono u 16 dzieci, tj. u 16,3%. Rozpoznanie alergii pokarmowej potwierdzano testami eliminacji i prowokacji. **Wnioski.** Wydaje się, że alergeny pokarmowe, choć często pomijane w rozważaniach nad etiopatogenezą astmy, odgrywają istotną rolę w indukowaniu reakcji alergicznych w obrębie układu oddechowego, aczkolwiek nie stwierdzono istotnych różnic między dziećmi z astmą wraz ze współistniejącym GER a dziećmi z astmą bez GER.

Słowa kluczowe: astma, refluks żołądkowo-przełykowy, alergja pokarmowa, dzieci

Abstract: The aim of the study was to observe the coincidence of asthma with gastroesophageal reflux (GER), and GER with food allergy. It was also based on the hypothesis that microaspiration in patients with asthma and GER results in an enhancement of inflammation within the respiratory tract, the increase in bronchial hyperreactivity and induction of specific IgE production by food allergens contained in aspirated contents and sensitising T-cells in peribronchial lymphoid tissue. **The aim was** to evaluate the role of food allergens in the etiopathogenesis of bronchial asthma with concomitant GER. The study comprised 98 children with asthma. After 24 h monitoring of esophagus contents, 44 (44.9%) patients with pathological GER were isolated out of this group. In each child a detailed questionnaire examination and skin prick tests with aero- and food allergens were performed and the level of total and specific IgE were determined (CAP System). Typical for GER and atypical complaints and signs suggesting food allergy were subject of the analysis. Skin prick tests were carried out in 80 children, however, the total IgE and specific IgE levels were determined in all children. **Results.** Positive skin prick tests with aeroallergens were observed in 69 (86.3%) children. In 13 (16.3%) patients positive skin prick tests occurred with food allergens. The higher level of IgE was found in 87 children i.e. 88.8%. Positive results of specific IgE with food allergens were found in 16 children i.e. 16.3%. **Conclusion.** Food allergy was confirmed by elimination and challenge tests. Food allergens, although not often considered in asthma etiopathogenesis, might play a crucial role in the induction of allergic reactions within the respiratory tract, however, significant differences between children with asthma and concomitant GER and without GER were not observed.

Key words: asthma, gastroesophageal reflux, food allergy

Wstęp

Jednym z czynników często pomijanych w etiopatogenezie astmy jest refluks żołądkowo-przełykowy (GER). Może

on nie tylko pogarszać przebieg obturacji, ale dodatkowo ją powodować, a także być czynnikiem spustowym obturacji wywołanej przez inne uwarunkowania (1). Ponadto, jak

wykazano w badaniach, GER może pogarszać przebieg astmy, nie koniecznie wywołując obturację, a jedynie wzrost wentylacji minutowej (2).

Z kolei astma i jej leczenie może pogłębiać GER, a nawet go wywoływać. Zagadnienie związku między astmą a GER jest przedmiotem wielu badań naukowych, jednakże cały czas trudno ustalić co jest w tym związku skutkiem, a co przyczyną (3-5).

Szacunkowe dane wskazują, że GER występuje u 34-89% dorosłych i u 50-60% dzieci chorujących na astmę (3,4,6-9). Jednakże tylko nieliczne prace pozwalają na miarodajną ocenę częstości tego związku, między innymi ze względu na brak zastosowania standardowej metody do oceny refluksu żołądkowo-przełykowego, jakim jest 24-godzinne monitorowanie pH przełyku (3, 10).

W wyniku wieloletnich badań ustalono, że GER może być czynnikiem wywołującym skurcz mięśni gładkich oskrzeli na drodze: 1. pośredniej - mechanizmu odruchowego w wyniku działania kwaśnej treści z przełyku na zakończenia nerwu błędnego w błonie śluzowej, 2. bezpośredniej - uszkodzenie nabłonka w wyniku aspiracji cofającej się treści pokarmowej, 3. zmian reaktywności oskrzeli w wyniku działania neuropeptydów (1, 3, 4, 7, 11-14).

W wyniku mikroaspiracji występujących u pacjentów z astmą i GER, dochodzi do pogłębienia stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i do zwiększenia nadreaktywności oskrzeli. Alergeny pokarmowe zawarte w treści aspirowanej uczulają komórki T w okołoskrzelowej tkance limfoidalnej i indukują produkcję specyficznych IgE (15). W związku z tym wydaje się, iż każdy pacjent chory na astmę i GER wymaga oceny w kierunku alergii pokarmowej.

Wykazano również częste współistnienie GER z alergią pokarmową, wahające się między 30 a 46%. Sugeruje się, że alergia pokarmowa jest jedną z częstych przyczyn wtórnego GER (16, 17).

Ponadto dane z piśmiennictwa wskazują, że alergeny pokarmowe odpowiedzialne są za indukcję objawów w układzie oddechowym u 2 – 40% dzieci, średnio u ok. 8% dzieci (18-20). Wykazano, że uczulenie na alergeny pokarmowe we wczesnym dzieciństwie jest czynnikiem ryzyka uczulenia na alergeny inhalacyjne w późniejszym okresie życia (21, 22). Długi czas nabierania tolerancji pokarmowej, stale narastający trend występowania chorób alergicznych, jak również trudności w kontrolowaniu astmy, uzasadniają uwzględnienie udziału alergenów pokarmowych w indukowaniu astmy oskrzelowej u dzieci starszych.

Wykazano znacząco częstsze występowanie astmy i nadreaktywności oskrzeli u osób posiadających swoiste IgE przeciw alergenom pokarmowym, aniżeli u osób ich nie posiadających (23). Tak więc wydaje się, że alergeny pokarmowe, choć często pomijane w rozważaniach nad etiopatogenezą astmy, odgrywają istotną rolę w indukowaniu reakcji alergicznych w obrębie układu oddechowego. Ich identyfikacja mogłaby przyczynić się do wprowadzenia nowych modeli terapii i uzyskania pełniejszych wyników leczenia.

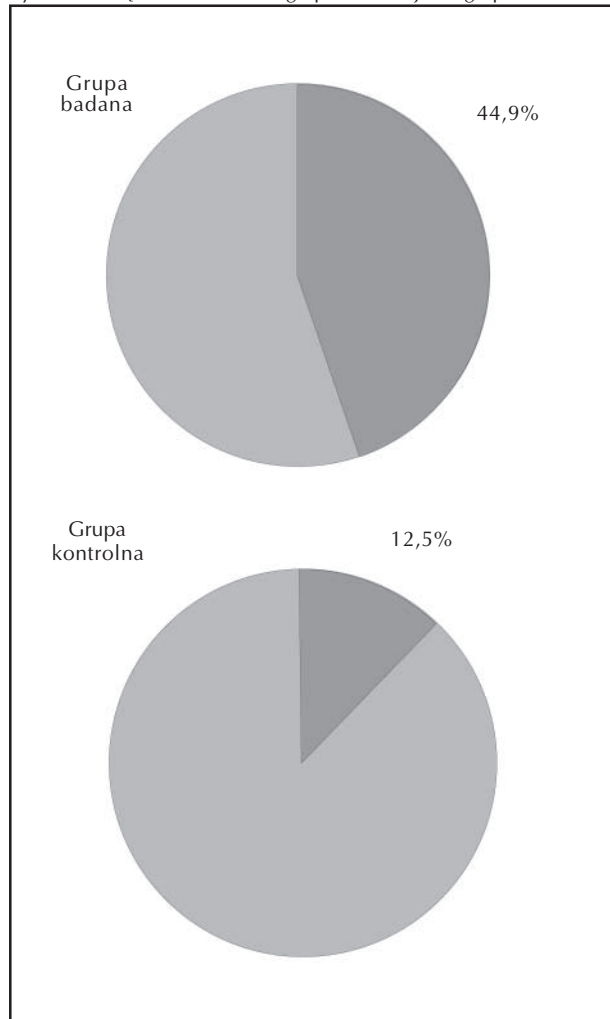
Cel pracy

Celem pracy była ocena znaczenia alergenów pokarmowych w etiopatogenezie astmy oskrzelowej wraz ze współistnieniem GER.

Materiał i metody

Badaniami objęto 98 losowo dobranych dzieci, będących pod opieką Kliniki Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej IP UM w Łodzi. Wśród nich było 87, dzieci tj. 88,8%, z astmą atopową i 11 dzieci, tj. 11,2%, z astmą nieatopową. U 40 dzieci (40,8%) występowała astma epizodyczna, u 43

Rycina 1. Częstość refluksu w grupie badanej i w grupie kontrolnej.



■ – refluks obecny; □ – refluks nieobecny; $\chi^2=13,02$ $p<0,001$

(43,9%) astma lekka, u 14 (14,3%) astma umiarkowana, a u 1 dziecka występowała astma ciężka. Kryteria kwalifikowania do grupy wg stopnia ciężkości astmy były zgodne z zaleceniami Komitetu Wykonawczego GINA (24). Stopień ciężkości astmy ustalano na podstawie skuteczności stosowanego leczenia, bądź na podstawie obrazu klinicznego przed leczeniem, w momencie objęcia dziecka opieką Poradni.

Wiek dzieci wahał się od 8 m-cy do 18 lat, mediana wieku wynosiła 9 lat. W analizowanej grupie znalazło się 46 dziewczynki (46,9%) i 52 chłopcy (53,1%).

Celem wstępnej analizy grupę badaną porównano z grupą kontrolną, którą stanowiło 40 dzieci z bólami brzucha w podobnym wieku i o podobnej płci.

Po zebraniu wnikliwego wywiadu i przeprowadzeniu badania klinicznego, u każdego dziecka wykonano 24-godzinne monitorowanie pH przełykowej przy użyciu rejestratora pHmetrycznego firmy Synectics Medical z komputerową analizą zapisu (Digitrapper MK III). Za patologiczny uznano index refluksowy $> 4,2\%$. Refluks oszacowano jako lekki, gdy index refluksowy wynosił $< 10\%$, średni $10 - 20\%$ i ciężki $> 20\%$. Badanie pHmetryczne przeprowadzano po 48-godzinnej przerwie w stosowanych beta2mimetykach, lub innych lekach mających wpływ na czynność przewodu pokarmowego. W ten sposób wyłoniono grupę dzieci chorych na astmę ze współistniejącym refluksom oraz dzieci chore na astmę bez refluksu.

Ponadto u każdego dziecka przeprowadzono szczegółowe badanie kwestionariuszowe, między innymi z uwzględ-

Tabela 1. Częstość GER w grupie badanej i w grupie kontrolnej w zależności od wieku.

| Wiek | Grupa badana | GER w grupie badanej | % | Grupa kontrolna | GER w grupie kontrolnej | % |
|----------------|--------------|----------------------|------|-----------------|-------------------------|------|
| 8 m-c - 3 r.ż. | 18 (18,4%) | 7 (15,9%) | 38,8 | 6 (15%) | 0 | 0 |
| 3 - 7 r.ż. | 26 (26,5%) | 12 (27,3%) | 46,1 | 7 (17,5%) | 1 | 14,3 |
| 7 - 12 r.ż. | 33 (33,7%) | 14 (31,8%) | 42,4 | 13 (32,5%) | 2 | 15,4 |
| 12 -18r.ż. | 21 (21,4%) | 11 (25%) | 52,3 | 14 (35%) | 2 | 14,3 |
| Razem | 98 (100%) | 44 (100%) | | 40 (100%) | 5 (100%) | |

nieniem pytań dotyczących alergii układu oddechowego i przewodu pokarmowego, czy też ewentualnej ich korelacji. Dane zbierano od dzieci lub ich rodziców. U dzieci > 3r.ż. wykonano również punktowe testy skórne metodą „prick” z alergenami wziewnymi i pokarmowymi firmy Allergopharma. U wszystkich badanych dzieci oceniono także poziom całkowitych i swoistych IgE w surowicy metodą UniCAP 100 przeciwko alergenom wziewnym i pokarmowym. U dzieci, u których wysunięto podejrzenie alergii pokarmowej w oparciu o wywiad, wyniki SPT i IgEs, zastosowano dietę eliminacyjną z wybranymi produktami pokarmowymi, a następnie przeprowadzono otwartą próbę prowokacji. Odpowiedź pozytywna uzasadniała rozpoznanie alergii pokarmowej, po uprzednim wykluczeniu innych przyczyn nadwrażliwości pokarmowej. Wyniki badań poddano analizie statystycznej. Do oceny istotności różnic zastosowano test niezależności Chi².

Wyniki

Obecność refluksu żołądkowo-przełykowego stwierdzono u 44 dzieci spośród 98 poddanych analizie, tj. u 44,9% dzieci. Reflaks w grupie kontrolnej dotyczył 5 dzieci, (12,5%). Różnica między grupą badaną a grupą kontrolną była statystycznie istotna ($\chi^2=13,02$ $p<0,001$) (ryc. 1). Częstość występowania refluksu u dzieci chorych na astmę była zdecydowanie wyższa aniżeli u dzieci z bólami brzucha. Różnica ta jest istotna statystycznie. We wszystkich przypadkach był to reflaks kwaśny.

Analizując częstość GER u dzieci z astmą, w zależności od wieku stwierdzono, że występował on najczęściej u dzieci między 7 a 12 r.ż. (31,8%) i między 3 a 7 r.ż. (27,3%). W grupie kontrolnej GER najczęściej stwierdzano u dzieci między 7 a 12 r.ż. (32,5%) i między 12 a 18 r.ż. (35%). Rozkład dzieci z GER w odpowiednich grupach wiekowych był podobny w grupie badanej i w grupie kontrolnej, poza grupą dzieci najmłodszych (tab. 1).

Wobec znanych powszechnie typowych i nietypowych objawów GER, analizie poddano dolegliwości zgłaszane przez pacjentów lub ich rodziców, a także objawy obserwo-

wane w trakcie wykonywanej pHmetrii. Najczęściej badanie przebiegało bez żadnych dolegliwości i w ten sposób przebiegało u 35 (79,5%) dzieci z astmą i GER oraz u 45 (83,3%) dzieci z astmą bez GER. Podobnie najczęściej bezobjawowy przebieg badania dotyczył dzieci z grupy kontrolnej (tab. 2). W grupie badanej u 9 dzieci z GER (20,5%) wystąpiły dolegliwości, podobnie jak u 9 dzieci bez GER (16,7%). Podobna częstość dolegliwości odczuwanych w trakcie przeprowadzanej pHmetrii dotyczyła dzieci z grupy kontrolnej. Do najczęstszych dolegliwości zgłaszanych w trakcie badania należały mdłości, ponadto obserwowano kaszel - w grupie badanej u 5 (5%) dzieci i u 1 (2,5%) dziecka z grupy kontrolnej. Dusznosc nie wystąpiła u żadnego dziecka.

Analiza danych z wywiadu wykazała, że objawy typowe dla refluksu, takie jak: pieczenie za mostkiem, zgaga, odbijanie, mdłości, wymioty, bóle brzucha wystąpiły u 17 (38,6%) dzieci z astmą i GER. Obserwowano je także u 9 (16,7%) dzieci z astmą bez GER. Reflaks jawny dotyczył 40% dzieci z grupy kontrolnej, ale objawy typowe dla refluksu występowały także u 40% dzieci z grupy kontrolnej bez refluksu. Objawy nietypowe, takie jak: ból w klatce piersiowej, chrząkanie, chryпка oraz RARS (Reflux Associated Respiratory Syndrom), do których zalicza się: kaszel, duszność, świszczący oddech, obserwowano u wszystkich dzieci z grupy badanej i tylko u 6 (15%) z grupy kontrolnej. Spośród objawów nietypowych najczęściej stwierdzano kaszel, który występował u wszystkich dzieci z astmą i u 6 dzieci z grupy kontrolnej. Dusznosc zgłaszało 33 dzieci (75%) z astmą i GER oraz 36 dzieci (66,6%) dzieci z astmą bez GER. Z kolei świszczący oddech występował u 37 (84,1%) dzieci z astmą i GER i u 41 (75,9%) dzieci z astmą bez GER. Niemy reflaks dotyczył 27 (61,4%) dzieci z astmą i 3 (60%) dzieci z grupy kontrolnej (tab. 2).

Index refluksowy w grupie badanej wahał się od 4,9 – 36,7%, a w grupie kontrolnej między 4,6 a 29,8%. Średnia wartość indeksu refluksowego wynosiła w grupie badanej 7,3%, a w grupie kontrolnej 8,1%. Zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej najczęściej występował reflaks

Tabela 2. Objawy kliniczne refluksu w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

| Dolegliwości | Grupa badana | | Grupa kontrolna | |
|---------------------------------|--------------|------------|-----------------|------------|
| | Z GER | Bez GER | Z GER | Bez GER |
| Zgłaszane w trakcie pHmetrii | | | | |
| * obecne | 9 (20,5%) | 9 (16,7%) | 1 (20%) | 4 (11,4%) |
| 1. mdłości | 6 | 7 | 1 | 3 |
| 2. kaszel | 3 | 2 | 0 | 1 |
| 3. duszności | 0 | 0 | 0 | 0 |
| * nieobecne | 35 (79,5%) | 45 (83,3%) | 4 (80%) | 31 (88,6%) |
| Razem | 44 (100%) | 54 (100%) | 5 (100%) | 35 (100%) |
| Z wywiadu | | | | |
| objawy typowe obecne | 17 (38,6%) | 9 (16,7%) | 2 (40%) | 14 (40%) |
| 1. pieczenie za mostkiem, zgaga | 2 | 0 | 0 | 1 |
| 2. odbijanie | 6 | 0 | 2 | 5 |
| 3. mdłości, wymioty | 4 | 1 | 1 | 8 |
| 4. bóle brzucha | 6 | 5 | 2 | 11 |
| objawy typowe nieobecne | 27 (61,4%) | 45 (83,3%) | 3 (60%) | 21 (60%) |
| objawy nietypowe obecne | | | | |
| 1. kaszel | 44 (100%) | 54 (100%) | 1 (20%) | 5 (14,3%) |
| 2. duszność | 33 (75%) | 36 (66,6%) | 0 | 0 |
| 3. świszczący oddech | 37 (84,1%) | 41 (75,9%) | 0 | 0 |
| 4. ból w klatce piersiowej | 2 (4,5%) | 2 (3,7%) | 0 | 1 |
| 5. inne (chrząkanie, chryпка) | 2 (4,5%) | 2 (3,7%) | 0 | 0 |
| Razem | 44 (100%) | 54 (100%) | 5 (100%) | 35 (100%) |

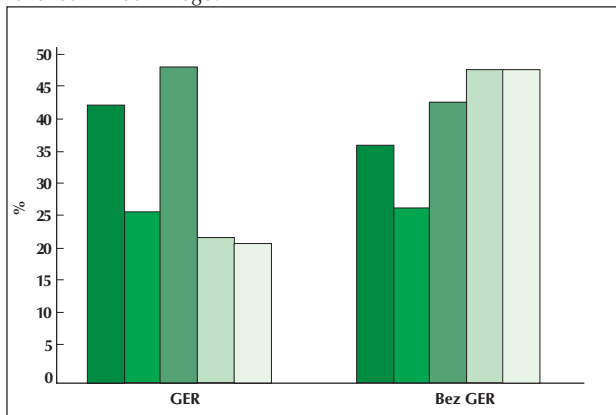
Tabela 3. Wartości indeksu refluksowego w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

| Indeks refluksowy | Grupa badana z GER | Grupa kontrolna z GER |
|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Zakres wartości (%) | 4,9-36,7 | 4,6-29,8 |
| Średnia (%) | 7,3 | 8,1 |
| Refluks | | |
| lekki | 23 (52,3%) | 3 (60%) |
| średni | 14 (31,8%) | 2 (40%) |
| ciężki | 7 (15,9%) | 0 |
| Razem | 44 (100%) | 5 (100%) |

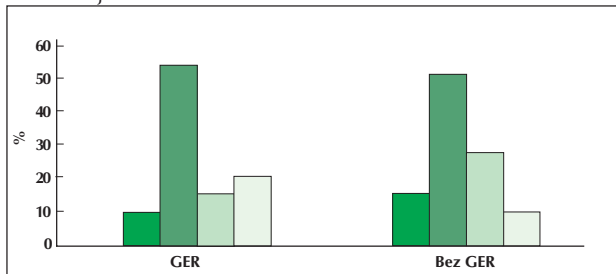
lekki, następnie średni a najrzadziej ciężki. Refluks lekki stwierdzono u 23 (52,3%), średni u 14 (31,8%) a ciężki u 7 (15,9%) dzieci z astmą (tab. 3).

W dalszej części pracy rozważaniom poddano jedynie dzieci z grupy badanej, porównując grupę dzieci chorych na astmę z towarzyszącym refluksom do dzieci chorych na astmę bez niego. Analizie poddano stopień ciężkości astmy w zależności od stwierdzanego refluksu. I tak astma epizodyczna dotyczyła 21 (47,7%), lekka – 19 (43,2%), umiarkowana – 4 (9,1%) dzieci z astmą i GER, natomiast w grupie dzieci z astmą bez GER – postać epizodyczna dotyczyła 19 (35,2%), lekka – 24 (44,4%), umiarkowana – 10 (18,5%) dzieci. Astma ciężka występowała jedynie u 1 dziecka, u którego nie stwierdzono obecności refluksu. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie: $\chi^2=2,531$ $p>0,05$ (ryc. 2).

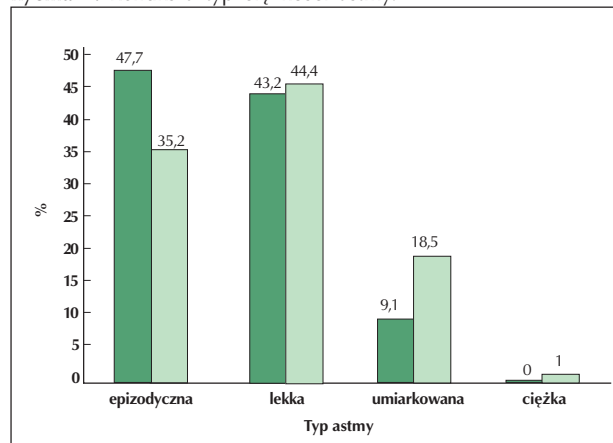
Analizie poddano również wpływ stosowanego leczenia. W grupie badanej z towarzyszącym refluksom, w okresie poprzedzającym badanie, beta2mimetyki doraźnie stosowało 19(43,2%) dzieci, kromony - 11(25%) dzieci, leki p/leukotrienne - 21(47,7%) dzieci, glikokortykosteroidy (GKS) wziewnie - 22 (50%) dzieci, beta2mimetyki długodziałające wziewnie 21 (47,7%) dzieci; natomiast w grupie badanej bez towarzyszącego refluksu, analogiczne dane przedstawiały się następująco: beta2mimetyki doraźnie stosowało 20 (37%) dzieci, kromony - 14(25,9%) dzieci, leki p/leukotrienne - 23(42,6%) dzieci, gli-

Rycina 3. Farmakoterapia w grupie badanej z towarzyszącym refluksom i bez niego.

■ – β2mimetyk; ■ – kromony; ■ – antyleukotrieny; ■ – GKS; □ – GKS i β2mimetyk; $p>0,05$

Rycina 4. Czas trwania astmy w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

■ – <1 roku; ■ – 1-5 lat; ■ – 6-10 lat; □ – >10 lat; $p>0,05$

Rycina 2. Refluks a typ ciężkości astmy.

■ – gr. badana z GER; □ – gr. badana bez GER

kokortykosteroidy wziewnie - 26 (48,1%) dzieci, beta2mimetyki długodziałające wziewnie - 26 (48,1%) dzieci $p>0,05$ (ryc. 3). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Jednakże okazało się, że w badanej grupie dzieci z towarzyszącym refluksom stosowały leki bardziej systematycznie, aniżeli dzieci bez GER.

Ponadto ocenie poddano występowanie refluksu w zależności od czasu trwania astmy. W grupie badanej z towarzyszącym refluksom, średni czas trwania astmy wynosił $4,14\pm 3,31$ roku, a w grupie badanej bez refluksu - $3,78\pm 3,95$ roku. W grupie badanej z towarzyszącym refluksom, średni czas trwania astmy <1 roku dotyczył - 4 (9,1%) dzieci, między 1 a 5 lat - 24 (54,5%) dzieci, między 6 a 10 lat - 7 (15,9%) dzieci, a > 10 lat - 9 (20,5%) dzieci. Odpowiednie wartości w grupie badanej bez refluksu wynosiły: <1 roku - 5 (9,4%) dzieci, między 1 a 5 lat - 28 (51,8%) dzieci, między 6 a 10 lat - 15 (27,7%) dzieci, a > 10 lat - 6 (11,1%) dzieci ($p>0,05$) (ryc. 4).

Następnie próbowano przeanalizować dzieci pod kątem alergii pokarmowej. W tym celu analizie poddano subiektywne dolegliwości zgłaszane przez dzieci lub ich opiekunów, związane ze spożywaniem określonych pokarmów. Okazało się, że w badanej grupie u 34 (34,7%) dzieci występowały objawy po spożyciu określonych pokarmów. W grupie dzieci z GER dotyczyły 15 (34,1%) dzieci, a w grupie bez GER 19 (35,2%) dzieci. Do najczęstszych podawanych dolegliwości prowokowanych pokarmem należały zmiany skórne (pod postacią pokrzywki lub zaostrzenia atopowego zapalenia skóry) u 15 (15,2%) dzieci, a następnie epizody biegunki u 10 (10,2%), bóle brzucha u 9 (9,2%) i wymioty u 8 (8,2%) dzieci. U 5 dzieci (5,1%) występował katar, u 4 dzieci (4,1%) kaszel, a u 5 (5,1%) dzieci - obrzęki. Częstość i rodzaj zgłaszanych dolegliwości był podobny zarówno w grupie dzieci z GER, jak i bez niego (różnica nieistotna statystycznie $\chi^2=0,013$ $p>0,05$) (tab. 4).

Wśród pokarmów odpowiedzialnych za występowanie

Tabela 4. Dolegliwości związane ze spożywaniem pokarmów zgłaszane przez pacjentów lub/i rodziców dzieci z badanej grupy.

| Dolegliwości | Grupa badana z GER | Grupa kontrolna bez GER | Razem |
|----------------|--------------------|-------------------------|-------------|
| Obecne | 15 (34,1%) | 19 (35,2%) | 34 (34,7%) |
| bóle brzucha | 4 (9,1%) | 5 (9,2%) | 9 (9,2%) |
| wymioty | 4 (9,1%) | 4 (7,4%) | 8 (8,2%) |
| biegunka | 4 (9,1%) | 6 (11,1%) | 10 (10,2%) |
| zmiany skórne | 8 (18,2%) | 7 (13%) | 15 (15,32%) |
| katar | 3 (6,8%) | 2 (3,7%) | 5 (5,1%) |
| kaszel | 3 (6,8%) | 1 (1,8%) | 4 (4,1%) |
| inne (obrzęki) | 3 (6,8%) | 2 (3,7%) | 5 (5,1%) |
| Nieobecne | 29 (65,9%) | 35 (64,8%) | 64 (65,3%) |
| Razem | 44 (100%) | 54 (100%) | 98 (100%) |

$\chi^2=0,013$ $p>0,05$

Tabela 5. Pokarmy odpowiedzialne za występowanie dolegliwości zgłaszane przez pacjentów lub/i rodziców badanych dzieci.

| Pokarmy | Grupa badana z GER | Grupa kontrolna bez GER | Razem |
|-----------|--------------------|-------------------------|-----------|
| Mleko | 7 | 5 | 12 |
| Jajko | 4 | 4 | 8 |
| Cytrusy | 4 | 6 | 10 |
| Czekolada | 3 | 5 | 8 |
| Orzechy | 2 | 1 | 3 |
| Pomidor | 1 | 0 | 1 |
| Seler | 1 | 0 | 1 |
| Krewetki | 0 | 1 | 1 |
| Razem | 15 (44,1%) | 19 (55,9%) | 34 (100%) |

dolegliwości – mleko zgłaszało 12 dzieci, cytrusy - 10 dzieci, jajko - 8 dzieci, czekoladę - 8 dzieci, orzechy - 3 dzieci oraz pomidor, seler i krewetki - po 1 dziecku (tab. 5).

Ponadto u każdego dziecka określono poziom IgEc. Podwyższony poziom IgEc stwierdzono u 87 dzieci (88,8%), natomiast prawidłowy poziom występował u 11 (11,2%) dzieci. Analiza tych danych w odniesieniu do dzieci z GER, jak i bez GER była podobna (różnica nieistotna statystycznie $\chi^2=0,0016$ $p>0,05$) (tab. 6).

Następnie analizie poddano wyniki punktowych testów skórnych, które wykonano u wszystkich dzieci powyżej 3 r.ż. tj. u 80 dzieci, co stanowi 81,6% dzieci z całej grupy badanej. Dodatkowo wyniki testów stwierdzono u 69 (86,3%) dzieci, a ujemne u 11 (13,7%) dzieci. W grupie dzieci z GER dodatnie wyniki testów uzyskano u 29 (82,9%), ujemne - u 6 (17,1%) dzieci, podczas gdy w grupie bez GER dodatnie wyniki testów stwierdzono u 40 (88,8%), ujemne - u 5 (11,2%) dzieci (różnica nieistotna statystycznie $\chi^2=0,604$ $p>0,05$) (tab. 7).

29 (82,9%) dzieci z astmą i GER miało dodatnie wyniki testów z alergenami wziewnymi, a 7 (20%) - z alergenami pokarmowymi. Wśród dzieci z astmą, bez towarzyszącego GER, dodatnie wyniki testów z alergenami wziewnymi stwierdzono u 40 (88,9%) dzieci, a z alergenami pokarmowymi u 6 (13,3%) dzieci. Ogółem pozytywne wyniki testów z alergenami pokarmowymi odnotowano u 13 (16,3%) dzieci z astmą. Wśród alergenów wziewnych najczęściej stwierdzano uczulenie na roztocza, następnie na trawy, zboża, drzewa, pleśń i sierść kota. Z kolei, analizując wyniki testów z alergenami pokarmowymi, wykazano, iż najczęściej występowało uczulenie na mleko, jajko, seler, orzechy, pomidor i sporadycznie - na rybę i mąkę pszenną (tab. 8).

Analiza specyficznych przeciwciał IgE wykazała, że były one obecne u 16 (16,3%) dzieci z astmą. Występowały one u 7 (15,9%) dzieci z astmą i towarzyszącym GER i u 9 (16,6%) dzieci z astmą bez GER (różnica nieistotna statystycznie $\chi^2=0,010$ $p>0,05$). Najczęściej stwierdzano obecność IgEs przeciwko alergenom jajka u 6 (6,1%) dzieci, mleka - u 5 (5,1%) dzieci, orzechów - u 3 (3,1%) dzieci, jabłka - u 2 (2%) dzieci i pszenicy - również u 2 (2%) dzieci. IgEs miały się w obrębie II i III klasy. U 83,7% dzieci z astmą nie wykazano

Tabela 6. Refluks a poziom IgEc w grupie badanej.

| IgEc | Grupa badana z GER | Grupa kontrolna bez GER | Razem |
|--------|--------------------|-------------------------|------------|
| >normy | 39 (88,6%) | 48 (88,8%) | 87 (88,8%) |
| norma | 5 (11,4%) | 6 (11,2%) | 11 (11,2%) |
| Razem | 44 (100%) | 54 (100%) | 98 (100%) |

$\chi^2=0,0016$ $p>0,05$

Tabela 7. Refluks a punktowe testy skórne (SPT) w grupie badanej u dzieci >3 rż.

| SPT | Grupa badana z GER | Grupa kontrolna bez GER | Razem |
|----------|--------------------|-------------------------|------------|
| dodatnie | 29 (82,9%) | 40 (88,8%) | 69 (86,3%) |
| ujemne | 6 (17,1%) | 5 (11,2%) | 11 (13,7%) |
| Razem | 35 (100%) | 45 (100%) | 80 (100%) |

$\chi^2=0,604$ $p>0,05$

Tabela 8. Refluks a dodatnie punktowe testy skórne (SPT) w grupie badanej.

| Dodatnie SPT | Grupa badana z GER | Grupa kontrolna bez GER | Razem |
|--------------------|--------------------|-------------------------|------------|
| Alergeny wziewne | | | |
| trawy | 13 (44,8%) | 17 (42,5%) | 30 (43,5%) |
| zboża | 8 (27,6%) | 10 (25%) | 18 (26,1%) |
| roztocza | 16 (55,2%) | 21 (52,5%) | 37 (53,6%) |
| pleśń | 3 (10,3%) | 4 (10%) | 7 (10,1%) |
| sierść kota | 1 (3,4%) | 2 (5%) | 3 (4,3%) |
| drzewa | 5 (17,2%) | 5 (12,5%) | 10 (14,5%) |
| Razem | 29 (82,9%) | 40 (88,9%) | 69 (86,3%) |
| Alergeny pokarmowe | | | |
| mleko | 3 (42,8%) | 1 (16,7%) | 4 (30,8%) |
| jajko | 2 (28,6%) | 3 (50%) | 5 (38,5%) |
| orzechy | 1 (14,3%) | 1 (16,7%) | 2 (15,4%) |
| ryba | 1 (14,3%) | 0 | 1 (7,7%) |
| mąka pszenna | 0 | 1 (16,7%) | 1 (7,7%) |
| mąka żytnia | 0 | 0 | 0 |
| cytrusy | 0 | 0 | 0 |
| pomidor | 1 (14,3%) | 1 (16,7%) | 2 (15,4%) |
| soja | 0 | 0 | 0 |
| seler | 2 (28,6%) | 1 (16,7%) | 3 (23,1%) |
| kura | 0 | 0 | 0 |
| wołowina | 0 | 0 | 0 |
| wieprzowina | 0 | 0 | 0 |
| inne | 0 | 0 | 0 |
| Razem | 7 (20%) | 6 (13,3%) | 13 (16,3%) |
| Razem | 35 | 45 | 80 (100%) |

obecności IgEs (tab. 9).

U 21 dzieci z podejrzeniem alergii pokarmowej zastosowano dietę eliminacyjną z wybranymi produktami pokarmowymi, uzyskując u 16 dzieci ustąpienie bądź zmniejszenie dolegliwości takich jak: zmiany skórne, bóle brzucha, biegunki, wymioty. U 5 dzieci nie zaobserwowano korzystnego efektu diety. U 16 dzieci z dobrym efektem diety eliminacyjnej, zastosowano otwartą próbę prowokacyjną, uzyskując dodatni wynik u 10 dzieci. Biorąc pod uwagę przebieg kliniczny, w tym wynik zastosowanej diety eliminacyjnej z wybranymi produktami pokarmowymi, efekt zastosowanej otwartej próby prowokacji oraz wyniki wykonanych badań dodatkowych, alergię pokarmową rozpoznano u 10 (10%) dzieci chorych na astmę.

Dyskusja

Ze względu na stale wzrastającą liczbę pacjentów z astmą oskrzelową, celem wielu badań naukowych jest określenie przyczyn tego stanu, by móc w przyszłości zwiększyć skuteczność profilaktyki i leczenia. Wiadomo, iż astma jest efektem koincydencji między predyspozycją genetyczną a wpływem czynników środowiskowych. Jednym z nich, aczkolwiek często pomijanym, są alergeny pokarmowe i refluks żołądkowo-przełykowy. Wiadomo, że alergia pokarmowa u niemowląt i małych dzieci, najczęściej na białka mleka krowiego, przebiega z bogatą manifestacją ze strony układu oddechowego. Częstość astmy indukowanej pokarmem,

Tabela 9. Refluks a IgEs w grupie badanej.

| IgEs | Grupa badana z GER | Grupa kontrolna bez GER | Razem |
|-----------|--------------------|-------------------------|------------|
| | ilość klasa | ilość klasa | |
| Obecne | 7 (15,9%) | 9 (16,6%) | 16 (16,3%) |
| mleko | 2 II,III | 3 II,II,III | 5 (5,1%) |
| jajko | 2 II,III | 4 II,II,III,III | 6 (6,1%) |
| jabłko | 1 II | 1 II | 2 (2%) |
| pszenica | 1 II | 1 III | 2 (2%) |
| orzechy | 1 II | 2 III | 3 (3,1%) |
| Nieobecne | 37 (84,1) | 45 (83,4%) | 42 (83,7%) |
| Razem | 44 (100%) | 54 (100%) | 98 (100%) |

$\chi^2=0,010$ $p>0,05$

najczęściej mlekiem krowim, w okresie niemowlęcym ocenia się na 7 - 29% (25). Ogólnie szacuje się, że u około 8% pacjentów z astmą alergeny pokarmowe są odpowiedzialne za indukcję objawów ze strony układu oddechowego. Jak dotąd mechanizm patogenetyczny udziału alergenów pokarmowych w indukowaniu reakcji alergicznych w obrębie układu oddechowego nie jest do końca wyjaśniony (19).

Ponadto powszechnie znane jest współistnienie astmy oskrzelowej z refluksiem żołądkowo-przełykowym (GER), a także refluksu żołądkowo-przełykowego z alergią pokarmową. Stwierdzono, że GER może odgrywać istotną rolę w patogenezie wheezingu prowokowanego przez pokarmy. Postuluje się również, że w wyniku mikroaspiracji występujących u pacjentów z astmą i GER, dochodzi do pogłębienia stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i do zwiększenia nadreaktywności oskrzeli. Alergeny pokarmowe zawarte w treści aspirowanej uczulają komórki T w okołooskrzelowej tkance limfoidalnej i indukują produkcję specyficznych IgE. A zatem wydaje się, że GER może dodatkowo i niezależnie zwiększać możliwość wpływu alergenów pokarmowych na stan zdrowia dzieci z astmą.

Rzeczywiste ustalenie częstości GER u dzieci z astmą jest trudne, jako że choć definicja astmy jest stała, to definicje GER znacząco się różnią, a poza tym w wielu badaniach stosowano różne metody jego potwierdzania. Za złoty standard diagnostyczny GER uważa się 24-godzinny pHmetrię i taką metodą posłużono się w diagnostyce badanych pacjentów.

Jak podaje piśmiennictwo, GER występuje zarówno w ogólnej populacji dzieci, jak i u dorosłych z częstością ok. 8% (18-20). U astmatyków częstość ta jest większa niż w populacji ogólnej. Uważa się, że GER występuje u 60-80% dorosłych chorych na astmę i u 48-63% dzieci (3-9). Wyniki badań własnych są zbliżone – GER stwierdzono u 44,9% dzieci z astmą i tylko u 12,5% dzieci z bólami brzucha. Tak wysoka koincydencja astmy z GER wskazuje na konieczność diagnostyki dzieci chorych na astmę w kierunku tego schorzenia.

Analizując GER w zależności od wieku nie stwierdzono istotnych różnic w jego występowaniu; aczkolwiek najczęściej występował u dzieci między 7 a 12 r.ż., to równocześnie należy zwrócić uwagę, że ta grupa dzieci była najliczniejsza w analizowanym materiale.

Zgodnie ze współczesnymi poglądami do rozpoznania choroby refluksowej (GERD – gastroesophageal reflux disease) upoważnia zarówno obecność objawów tradycyjnie wiązanych z obecnością refluksu żołądkowo-przełykowego, jak i tzw. „nietypowych”. Do objawów typowych dla refluksu żołądkowo-przełykowego należą: pieczenie za mostkiem, odbijanie, nudności i wymioty, kwaśny smak w ustach, trudności w połykaniu. Objawy te występowały u 38,6% badanych dzieci z astmą, co jest zgodne z badaniami Sontag, który wykazał, że objawy GER występują u 40-80% chorych z astmą (3). Objawy typowe w grupie kontrolnej dotyczyły 40% dzieci. Objawy nietypowe, takie jak: chryпка, suchość w gardle, ślinotok, ból szyi, ból ucha, ból gardła, bezgłos, zapalenie zatok, ból w klatce piersiowej, dławienie, zatykanie, rzadko są w pierwszej chwili kojarzone z GER (26). W badanej grupie objawy te występowały u 4 (9,1%) dzieci, a nie obserwowano ich w grupie kontrolnej. Objawy nietypowe dla refluksu występowały także w grupie dzieci z astmą bez GER, co można tłumaczyć zmianami alergicznymi w obrębie układu oddechowego.

Dalsza analiza danych z wywiadu wykazała częstsze występowanie objawów RARS (RARS-reflux associated respiratory syndrome), czyli kaszlu, duszności, świszczącego oddechu (należących do objawów ze strony układu oddechowego związanych z refluksiem) w grupie badanej, aniżeli w grupie kontrolnej. Wiadomo, iż mogą one występować w astmie skojarzonej z refluksiem żołądkowo-przełykowym,

jak też stanowić płucną manifestację choroby refluksowej (1, 3, 4, 11, 27). Kaszel w wywiadzie występował u wszystkich dzieci z astmą (100%) i u 6 (15%) dzieci z bólami brzucha. Biorąc pod uwagę przebieg kliniczny astmy, często występujący, szczególnie u dzieci, kaszlowy wariant astmy, powyższe spostrzeżenia są w pełni zrozumiałe. Jednakże nie stwierdzono różnic w częstotliwości czy nasileniu kaszlu u dzieci z GER i bez niego, co jest zaskakujące. Mimo dużego zróżnicowania wyników publikowanych prac, wydaje się słuszne, że chorzy na astmę z cechami GERD częściej zgłaszają nasilenie dolegliwości z układu oddechowego niż chorzy na astmę, u których nie występuje GERD. Biorąc pod uwagę wyniki badań własnych można przyjąć, iż retrospektywna analiza danych z wywiadu, dotyczących kaszlu, obarczona jest dużą możliwością błędu. Z kolei duszność występowała nieco częściej u dzieci z astmą i GER (84,1%), aniżeli u dzieci z astmą bez GER (75,9%). Te dane, choć pozbawione istotności statystycznej, mogą wskazywać na znaczenie GER dla przebiegu astmy u dzieci.

Przeprowadzone badania przypominają także o możliwości bezobjawowego przebiegu refluksu, tzw. „niemym refluksie”, który dotyczył 61,4% dzieci z astmą, podobnie jak w grupie dzieci z bólami brzucha. Uważa się, że 50% dzieci z przewlekłą chorobą układu oddechowego i 25-50% dorosłych ma tzw. niemy GER (1, 28, 29).

Istnieją dane wskazujące na to, iż refluks prowokuje wystąpienie objawów astmy, jeśli RARS występują w czasie lub w ciągu 10 min. po incydencie zarzucania kwaśnej treści do przełyku (30). W związku z tym próbowaliśmy obserwować objawy w trakcie wykonywanej pHmetrii. Zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej, do najczęściej występujących dolegliwości należały mdłości, rzadziej występował kaszel. U żadnego dziecka nie występowała duszność w czasie badania. Mdłości to naturalny objaw obserwowany u wielu pacjentów w trakcie wykonywanej pHmetrii, który często samoistnie ustępuje. Kaszel obserwowany u dzieci z astmą i GER nie wystąpił we wspomnianym wcześniej okresie 10 min., co jednocześnie jest zgodne z danymi z piśmiennictwa. Wg Sontag objawy RARS występują u 15,5% pacjentów w trakcie GER, u 9,9% - po GER, u 20,4% - przed GER a u 54,2% - bez związku z nim (30).

Wg danych z piśmiennictwa refluks często współistnieje u pacjentów z astmą ciężką. Liou podaje, że taka koincydencja ma miejsce gdy refluks jest symptomatyczny (31). Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na brak związku między występowaniem refluksu a stopniem ciężkości astmy. Być może wynikało to z faktu, że u większości badanych dzieci przebieg refluksu był niemy, a najczęstszą postacią astmy była astma lekka i epizodyczna. Zbyt mała liczba dzieci z cięższymi postaciami astmy mogła mieć wpływ na uzyskane wyniki. Ponadto uważa się, że pacjenci ze współistniejącym refluksiem, ze względu na odczuwane dolegliwości, bardziej mobilizują się do systematycznego leczenia, czego efektem może być łagodny przebieg astmy. W badanej grupie, dzieci z towarzyszącym refluksiem stosowały leki bardziej systematycznie, aniżeli dzieci bez niego.

Z kolei wykazano, że średni czas trwania astmy w grupie dzieci z refluksiem był nieco dłuższy niż u dzieci bez refluksu (choć nie była to różnica istotna statystycznie).

Opinie na temat wpływu farmakoterapii na refluks są często przeciwstawne, a jedynymi lekami nie budzącymi wątpliwości w zakresie relaksacyjnego wpływu na dolny zwieracz przełyku (LES) jest teofilina i systemowe beta2mimetyki. W badanej grupie u żadnego dziecka nie stosowano systemowych beta2mimetyków, sterydów ani metyloksantyn. Poglądy na temat wpływu beta2mimetyków wziewnych, jak

i kortykosteroidów na napięcie LES są sprzeczne. Ze względu na często przeciwstawne wyniki badań dotyczących bronchodilatatorów uważa się, że GER jest istotną, wewnętrzną nieprzewidywalnością w astmie, a nie rezultatem obniżenia napięcia LES przez leki. U badanych dzieci z towarzyszącym refluksem co prawda nieco częściej stosowano beta2mimetyki wziewne, ale nie były to różnice istotne statystycznie.

Wg Sontag GER należy podejrzewać u pacjentów z astmą w przypadku:

1. pogarszającego się przebiegu astmy bądź oporności na leczenie,
2. w razie występowania typowych bądź nietypowych objawów GER,
3. pogarszania się astmy w trakcie snu, po obfitych posiłkach, w pozycji leżącej,
4. początku astmy wewnątrzpochodnej w wieku dorosłym,
5. nasilania się objawów ze strony układu oddechowego po włączeniu bronchodilatatorów (3).

Generalnie wyróżnia się dwa typy refluksu, tj. refluks pierwotny, będący wynikiem zaburzeń w zakresie tzw. bariery antyrefluksowej, oraz refluks wtórny – wywołany przez czynniki związane zarówno z patologią w zakresie przewodu pokarmowego (np. zmiany zapalne), jak i ogólnoustrojowe (28). A zatem stan zapalny w obrębie przewodu pokarmowego, np. w przebiegu alergii pokarmowej, może sprzyjać występowaniu refluksu.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że alergeny pokarmowe indukują objawy w obrębie układu oddechowego u 2 – 40% dzieci, średnio u 8%. Przyjęto, że alergenów pokarmowych w przebiegu astmy należy poszukiwać, gdy: - u pacjenta stwierdzano w przeszłości lub stwierdza się obecnie atopowe zapalenie skóry, - wystąpiły objawy anafilaktyczne lub ostra pokrzywka po spożyciu pokarmu, - astma jest źle kontrolowana, a w surowicy występuje podwyższony poziom IgE (32-34).

Dane te były przesłanką do oceny grupy badanej pod kątem alergii pokarmowej. Rozpoznanie alergii pokarmowej w przebiegu astmy opiera się na: - przekonującym wywiadzie klinicznym, - wykazaniu za pośrednictwem IgE alergicznej reakcji na alergeny pokarmowe, - próbach prowokacyjnych. A zatem objawy mogące sugerować alergię pokarmową stwierdzono u 34,7% dzieci z grupy badanej, bez różnic między grupą z GER a bez GER. Do najczęstszych dolegliwości wiązanych ze spożyciem pokarmów należały zmiany skórne. Są one najłatwiej zauważalne, z kolei inne dolegliwości zazwyczaj nie są związane z alergią pokarmową.

W badaniach Moneret-Vautrin wykazano, że za 74,2% objawów u dzieci z alergią pokarmową w wieku 6 miesięcy - 14 r.ż., odpowiadają: jaja, ryby, orzechy laskowe i mleko, natomiast wśród 63% dorosłych - jabłka, orzechy laskowe, warzywa (seler, marchew), owoce morza, jaja, ryby, mleko (19). W przeprowadzonych badaniach analiza uczulających alergenów pokarmowych była podobna.

Trafne rozpoznanie alergenów pokarmowych u pacjenta z astmą winno być ustalone poprzez skojarzenie procedur diagnostycznych dla alergii pokarmowej i astmy.

Atopię stwierdzono u > 80% dzieci. Uczulenie na alergeny pokarmowe wystąpiło u 16,3% badanych, nieco częściej u dzieci ze współistniejącym GER (20%), w porównaniu do dzieci bez GER (13,3%). Swoiste IgE były obecne u 16,3% osób, bez istotnych różnic między grupą z GER a grupą bez GER.

Bez potwierdzenia poczynionych obserwacji DBPCFC, rozpoznanie alergii pokarmowej nie jest do końca pewne, niemniej efekty zastosowanych diet eliminacyjnych i prób prowokacyjnych u wybranych pacjentów pozwalają z dużym prawdopodobieństwem na rozpoznanie alergii pokarmowej u 10% dzieci chorych na astmę. Obserwacje te są zgodne z danymi z piśmiennictwa, jednakże nie potwierdzono istotniejszego znaczenia alergenów pokarmowych u dzieci chorych na astmę ze współistniejącym GER.

Niniejsza praca jest jedną z wielu potwierdzających związek między układem oddechowym a przewodem pokarmowym.

Wnioski

- 1) U dzieci z astmą często współistnieje refluks żołądkowo – przełykowy.
- 2) Przebieg kliniczny refluksu żołądkowo – przełykowego często jest bezobjawowy.
- 3) Nie stwierdzono zależności między występowaniem GER a stopniem ciężkości astmy.
- 4) Wykazano prawdopodobne współistnienie alergii pokarmowej u 10% dzieci chorych na astmę. Nie stwierdzono jednakże różnic w jej występowaniu u dzieci chorych na astmę ze współistniejącym GER, bądź bez niego.
- 5) Uzyskane wyniki badań uzasadniają rozważenie wskazań do badania pHmetrycznego i diagnostyki alergii pokarmowej u dzieci chorych na astmę.

Praca nr 502-11-746 finansowana w ramach prac własnych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

PIŚMIENNICTWO:

1. Simpson W. G. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Arch. Intern. Med. 1995, 155, 798-803.
2. Field S. K., Evans J. A., Price L. H. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998, 157, 1058 –1062.
3. Sontag S. J. Gastroesophageal reflux disease and asthma. J. Clin. Gastroenterol. 2000, 30 (3 Suppl.), 9-30.
4. Field S. K., Sutherland L. R. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? Chest 1998, 114, 275-283.
5. Sontag S. J. Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? Am. J. Med. 2000, 6, Suppl. 4a, 159-169.
6. Lodi U., Harding S. M., Coghlan C., Guzzo M. R., Walker L. H. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest 1997, 111, 65-70.
7. Schan C. A., Harding S. M., Haile J. M., Bradley L. A., Richter J. E. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Chest 1994, 106, 731-737.
8. Harding S. M., Schan C. A., Guzzo M. R., Alexander R. W., Richter J. E. Asthma and GERD: Acid suppression with omeprazole improves asthma in selected patients. Gastroenterology, 1993, 104a, 95.
9. Sontag S. J., O'Connell S., Khandelwal S., Most asthmatics have GER with or without bronchodilator therapy. Gastroenterol. 1990, 99, 613-620.
10. Harding S. M., Guzzo M. R., Richter J. E., 24-h esophageal pH testing in asthmatics. Chest, 1999, 115, 654-659.
11. Chazan R. Astma a reflux żołądkowo-przełykowy. Alergia Astma Immunologia, 2000, 5, (Suppl. 2), 93-96.
12. Fonkalsrud E. W., Ament M. E. Gastroesophageal reflux in childhood. Curr. Probl. Surg. 1996, 33, (1), 1-70.
13. Canning B. J. Role of nerves in asthmatic inflammation and potential influence of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Med. 2001, 111 (8A), 13S-17S.

14. Harding S. M, Gastroesophageal reflux, asthma and mechanisms of interaction. *Am. J. Med.* 2001, 111 (8A), 18S-12S.
15. Meer S., Groothuis J. R., Harbeck R., Liu S., Leung D. Y. The potential role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of food-induced wheezing. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 1996,7 (4),167-170.
16. Cavataio F., Carrocio A., Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000, 30 suppl. S 36-44.
17. Iacono G., Carrocio A., Cavataio F., Montalto G., Kazmierska I., Lorello D., Soresi H., Notabontalo A. Gastroesophageal reflux and cows's milk allergy in infants: A prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97, 822-827.
18. Bock S. A, Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1992, 3, 188-194.
19. Moneret-Vautrin D. A, Kanny G, Thevenin F. Asthma caused by food allergy. *Rev. Med. Interne.* 1996, 17 (7), 551-557.
20. Rance F., Kanny G., Dutau G. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999, 10 (1), 33-38.
21. Kulig M., Bergmann R., Tacke U. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedens allergic airway disease. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998, 9 (2), 61-67.
22. Nickel R., Kulig M., Forster J. Sensitization to hen's egg at the twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, 99, 613-617.
23. Bjornsson E., Janson C., Plaschke P. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1996, 77, 327-332.
24. „Global strategy for asthma management and prevention” National Hart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No 02-3659, February, 2002.
25. Bousquet J., Neukirch F., Noyola A., Michel F. B. Prevalence of food allergy in asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1992, 3, 206-214.
26. Fennerty M. B., Pathophysiology of extraesophageal manifestations of reflux. *Gastroenterol Clin. North Am.* 1999, 4, 86-94.
27. Fouad Y. M., Katz P. O., Hatlebakk J. G., Castell D. O. Ineffective Esophageal Motility: The most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94 (6), 1464-1467.
28. Vandeplas Y., Asthma and gastroesophageal reflux. *Gastrol. Inter. Ped. Nutrition,* 1997, 24, 89-99.
29. Harding S. M., Guzzo M. R., Richter J. E. 24-h esophageal pH testing in asthmatics. Respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999, 115, 654-659.
30. Sontag S., O'Connell S., Khandelwal S., Miller T., Serlovsky R., Nemchausky B. Does wheezing occur in association with an episode of gastroesophageal reflux? *Gastroenterology,* 1989, 96, A482. Abstract.
31. Liou A., Grubb J. R., Schechtman K. B., Hamilos D. L. Causative and contributive factors to asthma severity and patterns of medication use in patients seeking specialized asthma care. *Chest,* 2003, 124 (5), 1781-1782.
32. Businco L., Falconieri P., Giampietro P., Bellioni B. Food allergy and asthma. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 1995, 11, 59-60.
33. Kaczmarski M., Białokoz I., Piotrowska-Jastrzębska J. Rola nadwrażliwości pokarmowej w astmie u dzieci. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997, 65, suppl 1, 57-65.
34. O'Byrne P., Thomson N. Astma oskrzelowa. *Bielsko-Biała,* 1996, 788-793, 811-821.

Adres do korespondencji:

Dr n. med Aneta Krogulska
Klinika Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej
Instytutu Pediatrii UM
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź
tel. 042 6562630
fax: 042 6561874

