

vă a nivelului IL-2 și o reactivitate inertă interleukinei IL-4, care determină producerea unor procese inflamatorii imperfecte cu evoluție persistentă și riscuri de recurențe. Aplicarea antibioterapiei țintite cu macrolide copiilor cu pneumonii de etiologie *M.pneumoniae* asigură un control eficient al proceselor inflamatorii, confirmate prin intensificarea producerii IL-2 la etapele de reconvalescență clinică.

Bibliografie

1. Esposito S., Droghetti R. *Cytokine secretion in children with acute Mycoplasma pneumoniae infection and wheez* Pediatric Pulmonology 2002 August; 34(2):122-127

2. Loens K. et al. *Molecular diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection*. Journal of Clinical Microbiology 2003 Nov; 41(11): 4915-8

3. Neumayr L. et al. *Mycoplasma disease and acute chest syndrome in sickle cell disease*, Pediatrics 2003; 112(1): 86-10

4. Nilson A et al. *Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection*. BMC Microbiology 2008; 8:93

5. Principi N. et al. *Role of M. pneumoniae and C.pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infection*. CID 2001; 32:1281-9

6. Raisanen S. et al. *Serological diagnosis of Myco-*

plasma pneumoniae infection by enzyme immunoassay. Journal of Clinical Pathology 1980; 33, 836-4

7. Stelmach Iwona et al. *Humoral and cellular immunity in children with Mycoplasma pneumoniae infection: 1-year prospectiv study*. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 October; 12(10): 1246–1250

8. Tang Lan Fang et al. *The change of asthma-associated immunological parameters in children with Mycoplasma pneumoniae infection*. Journal of asthma. 46: 265-269, 2009

9. Vervolet L. et al. *Infection by M.pneumoniae and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias*, BJID 2007; 11(5):507-7

10. Waites K., Talkington D. *Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen*, Clinical Microbiology Reviews october 2004, p.697-728

11. Young Yull Koh., Yang Parl et all. *Levels of Interleukin-2, Interferon-g, and Interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with Mycoplasma pneumoniae: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production* Pediatrics. 2001 march; 3 (107): 1-7

12. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Карзакова Л.М. *Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клиничко-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином)*, Методические рекомендации. Чебоксары, 2003. 52 с

© Oxana Turcu, Ala Jivalcovschi, Ana Guragata, Tatiana Macalet

Oxana Turcu¹, Ala Jivalcovschi², Ana Guragata¹, Tatiana Macalet²
**FACTORI NEFAVORABILI MAJORI ÎN DEZVOLTAREA FIZICĂ A PACIENȚILOR
CU FIBROZĂ CHISTICĂ**

¹ USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)

² IMSP SCRC „Em. Coțaga”, secția Malnutriției (director – dr. med., conf. ș. Gațcan)

SUMMARY

MAJOR RISK FACTORS FOR PHYSICAL DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Keywords: cystic fibrosis, malnutrition, *Ps.aeruginosa*, F508del mutation, the correlation indices.

Introduction. Malnutrition is one of the most common manifestations of cystic fibrosis described in the literature. Identification of factors with a negative impact on nutritional status and ensuring adequate nutritional status is a major goal in the management of patients with cystic fibrosis.

Material and methods. In the study were evaluated 60 patients with cystic fibrosis with median age 9.08±1.01 years. To assess nutritional status percentile charts for body mass index (BMIp) were applied. Lung impairment was confirmed by the bacteriological examine of sputum aimed to identify chronic lung infection with *Ps.aeruginosa* and computed tomography for detection of the bronchiectasis.

Results. Study results showed the association of the F508del mutation with significant reduction of body mass index

(18.12 ± 4.18 percentile) compared to children with other CFTR mutations (25.67 ± 5.01 percentile).

Chronic pulmonary infection with *Ps.aeruginosa* was identified only in one patient from the group of children younger than 2 years of age, the infection rate increased up to 61.9% of cases in children older than 10 years. As a result, although the patients older than 10 years had previously received some treatment with pancreatic enzymes and antibiotics for lung infection, the nutritional status was very low (BMIp 13.94 ± 4.13). Nutritional status of children with cystic fibrosis was negatively influenced by chronic lung infection with *Ps.aeruginosa* ($r^2=0.99$) and the development of bronchiectasis ($r^2=0.94$).

Conclusions. Nutritional status is an important point in the monitoring of patients with cystic fibrosis. The study results support the hypothesis of chronic lung infection and F508del mutation in malnutrition development in patients with cystic fibrosis.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С КИСТОЗНЫМ ФИБРОЗОМ

Ключевые слова: муковисцидоз, гипотрофия, *Ps.aeruginosa*, мутация F508del, корреляция индексов.

Введение. Гипотрофия является одним из наиболее частых проявлений муковисцидоза, описанных в литературе. Определение факторов, негативно влияющих на состояние питания и обеспечение адекватного нутритивного статуса, составило основную цель ведения пациентов с кистозным фиброзом.

Материал и методы. В исследование было включено 60 пациентов с муковисцидозом, средний возраст которых составил 9,08 ± 1,01 лет. Для оценки состояния нутритивного статуса были применены перцентильные кривые индекса массы тела. Для оценки легочных повреждений применялись бактериологическое исследование мокроты для идентификации хронической инфекции *Ps.aeruginosa* и компьютерная томография легких для выявления бронхоэктазов.

Результаты исследования. Согласно полученным результатам, значительное снижение индекса массы тела (18,12 ± 4,18 перцентилей) наблюдалось у пациентов с мутацией F508del в сравнении с детьми с другими мутациями МВТР, у которых индекс массы тела варьировал в пределах 25,67 ± 5,01 перцентилей. Хроническая легочная инфекция *Ps.aeruginosa* была выявлена только у одного больного в группе детей до 2-х лет, у детей старше 10 лет частота инфекции достигала 61,9%. В результате, хотя эти больные ранее получили лечение панкреатическими ферментами и антибиотиками, нутритивный статус был низким (ИМТ 13,94 ± 4,13). На состояние нутритивного статуса детей с муковисцидозом отрицательно влияет хроническая колонизация дыхательных путей грамм-отрицательными бактериями типа *Ps.aeruginosa* ($r^2=0,99$) и развитие бронхоэктазов ($r^2=0,94$).

Выводы. Нутритивный статус является важным моментом в ведении пациентов с муковисцидозом. Результаты исследования подтверждают важную роль хронической легочной инфекции и мутации F508del в развитии гипотрофии у пациентов с муковисцидозом.

Actualitatea. Fibroza chistică este cea mai frecventă patologie ereditară monogenică a populației de origine caucaziană, cu evoluție cronică progresivă, potențial letal. Din punct de vedere fiziopatologic fibroza chistică este o exocrinopatie generalizată determinată de dereglarea transportului transepitelial al ionilor de clor la nivelul membranei celulare, ca rezultat glandele exocrine produc secrete foarte vâscoase [7].

Majoritatea pacienților cu fibroză chistică prezintă insuficiență pancreatică, ceea ce se traduce prin deficit enzimatic, dereglarea proceselor de digestie și absorbție, iar clinic se prezintă prin manifestări digestive, malnutriție, adaos ponderal insuficient, deficit de vitamine liposolubile A, D, K, E, carențe de minerale (fier, calciu) [3, 8]. Malnutriția este una din cele mai frecvente manifestări ale fibrozei chistice descrise în literatură [1, 8]. Identificarea deficitului nutrițional la toți copiii cu fibroză chistică, inițial a generat conceptul că malnutriția este o manifestare obligatorie și inevitabilă a acestei maladii, dar ulterior a fost identificată și

etiologia extrinsecă a stagnării ponderale [8].

Identificarea factorilor cu impact negativ asupra stării de nutriție, dar și asigurarea precoce a unui tratament contemporan corect pentru obținerea unui statut nutrițional adecvat prezintă scopul major în managementul pacienților cu fibroză chistică.

Materiale și metode. Criterii de includere în studiu au fost identificarea semnelor clinice caracteristice maladiei (diaree cu steatoree, retard staturo-ponderal, infecții respiratorii frecvente) și valorile pozitive (>60 mmol/l) ale testului sudorii. În cadrul studiului au fost evaluați 60 pacienți cu fibroză chistică, care au prezentat variații ale vârstei de la 3 luni până la 18 ani (vârsta medie 9,08±1,01 ani), raportul gender a constituit 1:1 (30 băieți și 30 fete).

Cercetarea mutației CFTR, responsabile de dezvoltarea fibrozei chistice, a permis identificarea genotipului maladiei.

Pentru evaluarea statutului nutrițional au fost aplicate curbele percentile pentru indicele masei ponde-

rale în conformitate cu recomandările Comitetului pentru Consens pe Nutriție a Fundației de Fibroză Chistică în 2002 [1].

Leziunile pulmonare au fost confirmate prin examen bacteriologic al expectorațiilor bronșice cu identificarea infecției pulmonare cronice cu *Ps.aeruginosa* și prin tomografia computerizată a pulmonilor pentru depistarea bronșectaziilor.

Copiii cu fibroză chistică au fost divizați în patru loturi de vârstă (18 copii de 0-2 ani, 13 copii de 2-5 ani, 11 copii de 5-10 ani și 18 pacienți mai mari de 10 ani) pentru evaluarea comparativă a acestor parametri.

Rezultate și discuții. Malnutriția a fost diagnosticată la 53,3% copii cu fibroză chistică, fiind confirmată prin valori mici ale indicelui masei corporale apreciat în percentile (20,93±3,12). Astfel, în grupul copiilor cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 2 ani, IMCp a fost cu 62,04% mai redus comparativ cu percentila 50, constituind doar 18,98±6,20. Pentru copiii cu fibroză chistică de 2-5 ani și 5-10 ani IMCp a fost caracterizat prin valori neimportant mai ridicate, respectiv de

26,45±5,38 și 24,49±8,16. Aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că criteriul major de stabilire a diagnosticului de fibroză chistică este deficitul ponderal condiționat de insuficiența pancreatică exocrină, iar vârsta medie de stabilire a diagnosticului la copiii cu fibroză chistică evaluată a constituit 2,36±0,51 ani. În acest mod, în grupul copiilor cu fibroză chistică de 0-2 ani au predominat copii primar diagnosticați, care anterior nu au beneficiat de terapie de substituție cu enzime pancreatice. Copiii cu fibroză chistică mai mari de 2 ani, fiind diagnosticați precoce, au realizat unele tratamente patogenice și simptomatice, deși nu sistematice și adecvate, prezentând la momentul inițierii studiului un statut nutrițional mai bun (respectiv 26,45±5,38 și 24,49±8,16 respectiv). Pentru pacienții cu fibroză chistică care au depășit vârsta de 10 ani atingerea și menținerea unui statut nutrițional adecvat vârstei este foarte dificil, din cauza asocierii complicațiilor pulmonare severe, cum ar fi infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa*, dezvoltarea bronșectaziilor, iar IMCp a constituit doar 13,94±4,13 percentile (fig. 1).

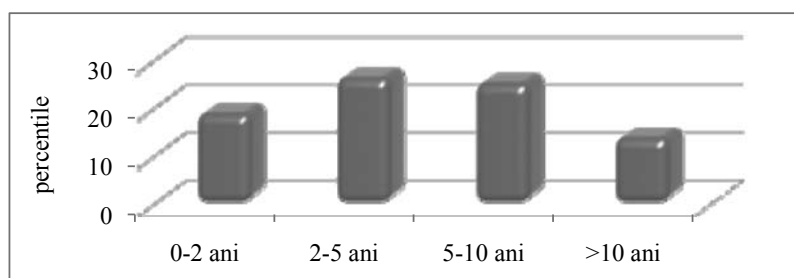


Fig.1. Valoarea indicelui masei corporale (percentile) la copiii cu fibroză chistică

Examenul bacteriologic al expectorațiilor bronșice a identificat prezența infecției pulmonare cronice cu *Ps.aeruginosa* la 51,60% din copiii incluși în cercetare. Tomografia computerizată a pulmonilor a confirmat dilatații bronșice la 75,60% din copiii cu fibroză chistică examinați. Reprezentarea liniară a creșterii incidenței infecției respiratorii cronice cu *Ps.aeruginosa* concomitent cu majorarea stagiului de vârstă a fibrozei chistice a evidențiat un indice de corelație foarte înalt ($r^2=0,99$).

Deformarea avansată a arborelui bronșic cu formarea bronșectaziilor în consecința asocierii infecției

pulmonare cronice cu germeni agresivi care determină procese inflamatorii ale mucoasei bronșice, a avut o creștere progresivă concomitent cu vârsta ($r^2=0,92$) (fig. 2) și un impact negativ asupra dezvoltării fizice a copiilor cu fibroză chistică (fig. 4).

Infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* afectează mult creșterea copilului cu fibroză chistică, prin majorarea cheltuielilor energetice, iar frecvența acesteia crește direct proporțional cu vârsta pacienților cu fibroză chistică [5].

Astfel, dacă în grupul copiilor mici până la vârsta

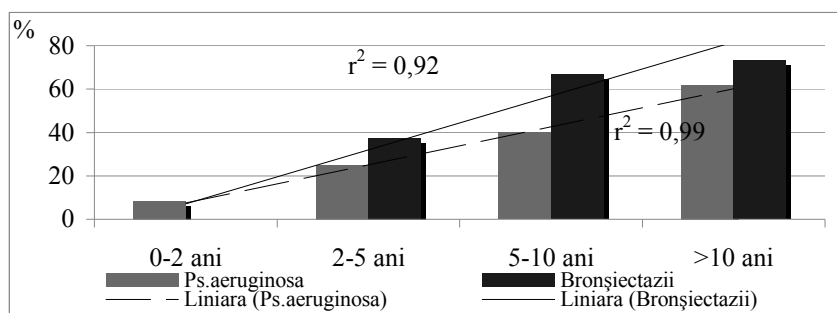


Fig. 2. Frecvența identificării bronșectaziilor și infecției cu *Ps.aeruginosa* în examenul bacteriologic al sputei copiilor cu fibroză chistică

de 2 ani infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* a fost identificată doar la un singur pacient, la copiii mai mari de 10 ani, frecvența acestei infecții a crescut până la 61,9% cazuri. Drept rezultat, deși acești pacienți au beneficiat anterior de unele tratamente cu enzime pancreatice și antibiotice pentru controlul infecției pulmonare, acestea au fost mai puțin adaptate necesităților acestor copii, ceea ce a avut repercusiuni negative asupra statutului nutrițional, iar IMCp a constituit doar 13,94±4,13.

Calcularea valorii indicelui masei corporale la o distanță de 2 ani a permis determinarea evoluției statutului nutrițional al copiilor cu fibroză chistică din studiu. Astfel, pentru primul grup de copii, care la evaluarea inițială nu depășeau vârsta de 2 ani, acest indice s-a ameliorat semnificativ ($p < 0,0001$) până la 68,60±8,62 (fig. 3), parametri care se încadrează în normativele de vârstă recomandate de către OMS [6]. Aceleași principii terapeutice aplicate în cazul copiilor cu fibroză chistică, care la momentul inițierii studiului aveau vârsta de 2-5 ani, au prezentat efecte semnificativ pozitive asupra statutului nutrițional reflectat prin indicii masei corporale calculat în centile. Valoarea determinată pentru IMCp în acest grup de copii a crescut semnificativ ($p < 0,01$) de la 26,45±5,38 la 49,99±6,75. Pentru copiii cu fibroză chistică cu vârsta

de 5-10 ani, deși au beneficiat de aceleași programe terapeutice ajustate vârstei și modificărilor patologice identificate, a fost notată o reducere ne semnificativă ($p > 0,5$) a indicilor nutriției – de circa 17,38±5,12, deși inițial IMCp prezenta valori mai mari de 25,32±9,20 (fig. 3). Probabil, evoluția nefavorabilă a statutului nutrițional este condiționată de creșterea frecvenței infecției pulmonare cronice cu *Ps.aeruginosa* în acest grup de vârstă cu până la 40% copii.

În lotul pacienților cu fibroză chistică mai mari de 10 ani a fost marcată aceeași tendință de reducere ($p > 0,5$) a valorii IMCp de la 13,94±4,13 până la 8,51±3,31 în procesul de monitorizare clinică dinamică (fig. 3). Frecvența identificării agentului patogen *Ps.aeruginosa* în probele de spută a acestor pacienți este foarte înaltă, constituind 61,9% cazuri, iar depistarea bronșectaziilor la tomografia computerizată a pulmonilor a fost foarte înaltă (84,21% cazuri). Astfel, modificările morfologice avansate ale sistemului bronhopulmonar au impact cu efect negativ asupra statutului nutrițional la acești pacienți, în special, prin creșterea cerințelor energetice. Dacă aceste necesități nu sunt corijate prin aportul alimentar extern suplimentar și ajustarea suportului cu enzime pancreatice minimicrosfere, statutul nutrițional va suferi un declin important.

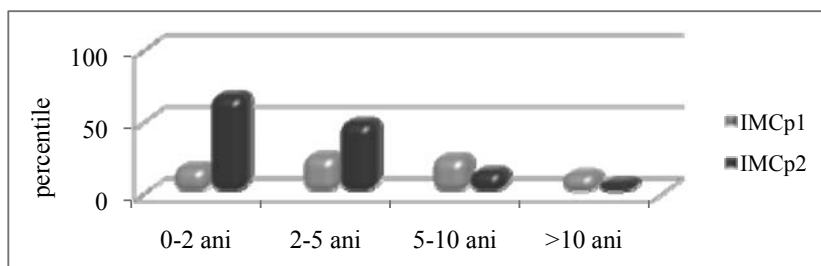


Fig.3. Dinamica indicelui masei corporale (percentile) la copiii cu fibroză chistică

Odată cu înaintarea în vârstă și avansarea patologiei bronhopulmonare spre modificări ireversibile, la copiii cu fibroză chistică mai mari de 5 ani este determinată o stagnare a curbei ponderale indiferent de intervențiile terapeutice aplicate și dieta hipercalorică recomandată. Însă, faptul că nu a fost constatată o diminuare importantă a statutului nutrițional la acești copii prezintă un aspect pozitiv și indică necesitatea unor implicări terapeutice intensive care ar determina o evoluție favorabilă a adaosului ponderal la pacienții cu fibroză chistică mai mari.

Deși malnutriția nu este o manifestare obligatorie a fibrozei chistice, ea prezintă o complicație frecvent identificată la acești pacienți, iar în geneza ei sunt incriminați mai mulți factori, cum ar fi insuficiența pancreatică exocrină, lipsa terapiei de substituție cu enzime pancreatice, regimul alimentar cu caloraj deficitar, cheltuieli energetice crescute din asocierea patologiei concomitente și a complicațiilor. În acest mod se formează cercul vicios: infecție pulmonară cronică

→ malnutriție → leziuni pulmonare, propus de către M. Schöni, 2000 [5] (figura 4).

Leziunile pulmonare (infecția cronică cu *Ps.aeruginosa*, bronșectaziile) cresc necesitățile energetice ale organismului prin majorarea efortului pentru respirație, iar în cazul unui aport caloric exogen neadaptat acestor cheltuieli, se dezvoltă malnutriția. Malnutriția prin slăbiciunea mușchilor respiratori va condiționa o respirație superficială, neeficientă în asigurarea cu oxigen a segmentelor inferioare ale arborelui bronșic, favorizând în acest mod dezvoltarea și cronicizarea infecțiilor pulmonare [5].

Realizarea acestui cerc vicios a fost demonstrată la pacienții cu fibroză chistică din studiu. Astfel, malnutriția a prezentat un indice de corelație înalt, atât cu infecția pulmonară cronică cu *Ps.aeruginosa* ($r^2=0,99$), cât și cu bronșectaziile ($r^2=0,92$) (fig. 2).

Creșterea frecvenței malnutriției odată cu avansarea în vârstă a pacienților cu fibroză chistică care urmează tratamente de substituție cu enzime pancre-

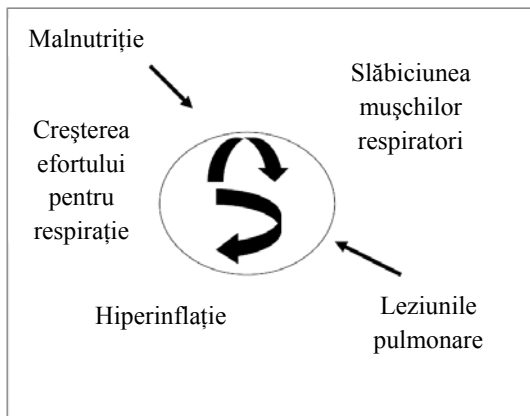


Fig.4. Cercul vicios din fibroza chistică

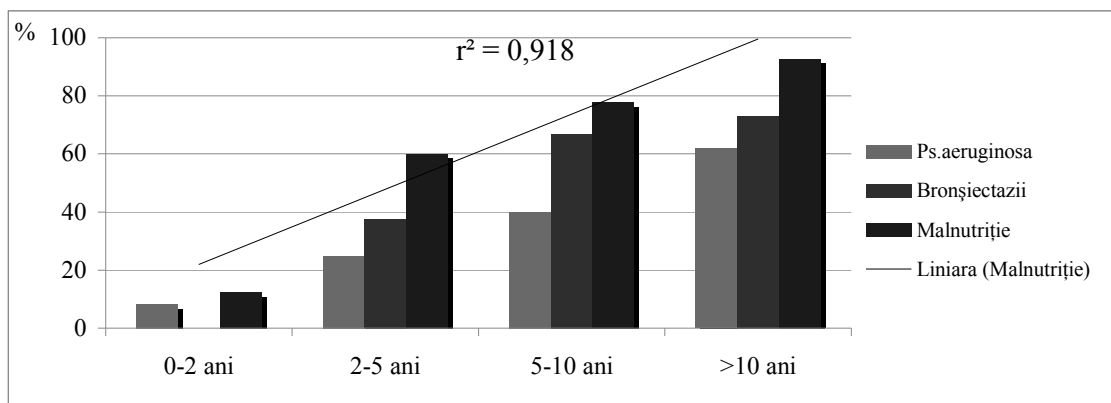


Fig.5. Corelația malnutriției cu vârsta și caracteristicile afecțiunii pulmonare la pacienții cu FC

și „severe” mutații F508del. Primul lot l-au constituit copiii cu mutația F508del în stare de homozigot sau heterozigot, al doilea lot – pacienții cu alte mutații responsabile de fibroza chistică. Evaluarea comparativă a indicilor nutriției în cele două loturi a demonstrat impactul negativ al mutației F508del asupra statutului nutrițional al copilului.

Parametrii IMCp pentru copiii cu fibroza chistică condiționată de mutația F508del în stare de homo- sau heterozigot a constituit $18,12 \pm 4,18$ percentile, valoare semnificativ redusă ($p < 0,05$) comparativ cu $25,67 \pm 5,01$ percentile în grupul copiilor la care au fost identificate alte mutații CFTR (fig. 6).

Statutul nutrițional precar a fost asociat de cercetătorii din domeniu cu genotipul sever al fibrozei chistice. Astfel, unele studii au relatat atât o frecvență crescută a malnutriției, cât și un grad mai avansat de deficit ponderal, la pacienții cu mutații „severe” ale genei CFTR, iar mutațiile „lejere” sunt responsabile de forme clinice ale bolii cu perturbări minore în starea de nutriție [2].

Concluzii. Statutul nutrițional prezintă un aspect important în monitorizarea în dinamică a pacienților cu fibroză chistică. Au fost aduse dovezi atât în susținerea ipotezei etiologiei intrinseci, cât și extrinseci a malnutriției la pacienții cu fibroză chistică.

1. Rezultatele studiului au incriminat mutația F508del în dezvoltarea semnelor morbide severe ale

atice minimicrosferice este explicată prin asocierea complicațiilor pulmonare severe ca infecția cronică cu *Ps.aeruginosa* și bronșectaziile [5].

În cazul pacienților cu fibroză chistică examinați de noi rata identificării deficitului ponderal la finele cercetării a variat important în diferite grupe de vârstă. Imaginea grafică liniară a frecvenței malnutriției la copiii cu fibroză din studiu a relevat o interdependență semnificativă cu vârsta pacienților redată de indicele înalt de corelație directă $r^2 = 0,918$ (fig. 5).

Statutul nutrițional al pacienților a fost evaluat în relație cu mutațiile genei FCTR identificate. Astfel, copiii cu fibroză chistică au fost divizați în două loturi conform prezenței sau lipsei celei mai frecvente

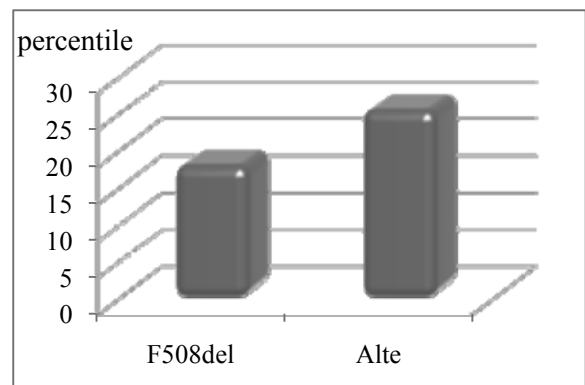


Fig. 6. IMCp la copiii cu FC în relație cu mutațiile CFTR

fibrozei chistice, confirmată prin reducerea importanței a indicelui masei corporale la $18,12 \pm 4,18$ percentile, față de copiii cu alte mutații CFTR cu $25,67 \pm 5,01$ percentile.

2. Statutul nutrițional al copilului cu fibroză chistică este influențat negativ de infecția respiratorie cronică cu *Ps.aeruginosa* ($r^2 = 0,99$) și dezvoltarea bronșectaziilor ($r^2 = 0,94$), care au avut un impact negativ asupra creșterii copiilor cu fibroză chistică. Prevenirea complicațiilor pulmonare prin asigurarea unei nutriții satisfăcătoare va rupe cercul vicios din fibroza chisti-

că, contribuind astfel la o speranță mai bună de viață pentru acești pacienți.

Bibliografie

1. Borowitz D., Baker R., Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;35:246-59.

2. Castellani C., Cuppens H., Macek M., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008;7:179-196.

3. Conway S., Brownlee K., Peckham D., Lee T. Cystic Fibrosis in Children and Adults: The Leeds method of management is a regularly updated resource for the treatment and management of cystic fibrosis. Revised edition, number 7, 2008, 321p.

4. Pedreira C., Robert R., Dalton V., et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 276-280.

5. Schöni M., Casaulta-Aebischer C. Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients: review. *Clinical Nutrition* 2000; 19:79-85.

6. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 2:51-75.

7. Капранов Н.И. с соавт. Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. Медпрактика-М, 2008, 76 с.

8. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Кусова З. А., с соавт. Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010; 8:98-105.

© Ianoș Adam

Ianoș Adam

PARTICULARITĂȚILE SIMPTOMATOLOGIEI RESPIRATORII ȘI VARIABILITATEA MANIFESTĂRILOR EXTRADIGESTIVE LA COPIII CU BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ASOCIATĂ ASTMULUI BRONȘIC

USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. med., conf. ș. Gațcan)

SUMMARY

PECULIARITIES OF RESPIRATORY SYMPTOMS AND THE VARIABILITY OF EXTRADIGESTIVE MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH ASTHMA ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Key-words: gastroesophageal reflux, asthma, extradigestive manifestations, wheezing, nocturnal cough, children

Background. The association of pediatric asthma with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) is reported to have the incidence of 7-65% of asthma cases. There have been published more than 300 studies aiming to reveal the role of the gastroesophageal reflux on asthma phenotypes, but the pathogenesis of this comorbidity remains controversial.

Aim. To reveal peculiarities and variability of respiratory symptoms and extradigestive manifestations of GERD in asthmatic children in order to identify clinical and evolutionary aspects specific to this association.

Materials and methods. The study included a group of 206 children with mild, moderate and severe persistent asthma: 103 children with asthma associated with GERD constituted the study group and 103 children with solitary asthma as controls. Average age of the children was 11.45±0.22 years ($p > 0.05$ for groups difference). Asthma was diagnosed according to GINA-2009 criteria and GERD according to ESPGHAN criteria (2009).

Results. The study results showed a higher incidence of wheezing and persistent cough mainly nocturnal. Incidence of wheezing in children aged 7-11 years was 20%, in children of 12-15 years-32.5%, in children of 15-17 years - 47.5%. In the studied group was established a moderate positive correlation between the presence of nocturnal wheezing and age of children ($r=0.34$; $p < 0.001$). Similar trend was revealed for the presence of nocturnal dry cough ($r=0.31$; $p < 0.001$). Children with asthma associated to GERD more frequently were diagnosed with ENT disorders such as chronic pharyngitis, tonsillitis, sinus recurrent adenoids, with an average of 3.85±0.17 symptom associations as compared with controls (2.7±0.11; $p < 0.001$). In the same time every 3rd child from the basic group manifested on average 5.41±0.31 symptom associations.

Conclusions. The study results demonstrated that patients with asthma associated to GERD have predominantly nocturnal wheezing and dry cough that correlate with children's age. Children with GERD and persistent asthma are more frequently diagnosed with extradigestive (ENT) symptoms, comparing with children with solitary asthma.