

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.

**ОСОБЕННОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИМПТОМАТИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВНЕПИЩЕВОДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхиальная астма, внепищеводные проявления, одышка, ночной кашель, дети

**Введение.** Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и бронхиальной астмы у детей встречается в 7-65% случаев. До настоящего времени было опубликовано более 300 исследований относительно сочетания гастроэзофагеального рефлюкса с бронхиальной астмой, в которых доказана роль гастроэзофагеального рефлюкса в патогенезе некоторых фенотипических вариантов бронхиальной астмы, однако вопросы причинно-следственной связи данного взаимодействия остаются спорными.

**Цель.** Исследование особенностей респираторной симптоматики и вариабельность внепищеводных проявлений ГЭРБ у детей с бронхиальной астмой с целью определения клинических и эволюционных аспектов, характерных для данного взаимодействия.

**Материалы и методы.** В исследовании были включены 206 детей, страдающих легкой, среднетяжелой и тяжелой формой бронхиальной астмы (основная группа – 103 ребенка с ГЭРБ, ассоциированной с бронхиальной астмой, и контрольная группа – 103 ребенка с бронхиальной астмой безрефлюкса). Средний возраст детей составил 11, 45±0,22 лет ( $p>0,05$  между группами). Диагноз бронхиальной астмы был установлен согласно критериям GINA-2009, а ГЭРБ – согласно критериям ESPGHAN (2009).

**Результаты.** В ходе исследования был выявлен частный аспект респираторной симптоматики у детей с бронхиальной астмой ассоциированной с ГЭРБ, который проявлялся выраженной ночной одышкой и мучительным сухим кашлем. Частота ночной одышки у этой группы детей составляла 20% у детей в возрасте 7-11 лет, 32,5% – у детей 12-15 лет 47,5% – у детей 15-17 лет. В основной группе была установлена положительная корреляционная связь средней интенсивности между наличием ночной одышки и возрастом детей  $r_{xy}=0,34$  ( $p<0,001$ ). Та же возрастная закономерность наблюдалась и в случае сухого ночного кашля у детей основной группы, где была обнаружена положительная корреляция средней интенсивности  $r_{xy}=0,31$  ( $p<0,001$ ). У детей, страдающих ГЭРБ, сопутствующей бронхиальной астме, чаще встречаются заболевания ЛОР органов: хронический фарингит, ангины, рецидивирующие синуситы, аденоидные разрастания со средним уровнем сочетаний 3, 85±0,17, в то время как в контрольной группе мы наблюдали 2, 7±0,11 ( $p<0,001$ ) случаев сочетания, в то же время, у каждого третьего ребенка основной группы данное значение достигало 5, 41±0,31 сочетаний.

**Выводы.** Было установлено, что в группе детей с бронхиальной астмой, сочетающейся с ГЭРБ, ночная одышка и сухой ночной кашель более выражены, данный феномен имеет прямую корреляцию с возрастом детей. Дети, страдающие ГЭРБ сопутствующей бронхиальной астме, чаще болеют ЛОР-заболеваниями по сравнению с детьми, страдающими только бронхиальной астмой.

**Actualitate.** BRGE este una din cele mai frecvente dereglări motorii ale tractului digestiv superior. În populația de copii cu afecțiuni digestive boala de reflux gastroesofagian constituie 18-25% [1, 6, 8]. Cercetările științifice din secolul XX vizau preponderent analiza particularităților anatomo-fiziologice ale mecanismelor de reglare neuroendocrină a segmentului esofagogastric și studiul aspectelor diagnostice și de tratament al complicațiilor refluxului gastroesofagian (RGE). În ultimele decenii, o atenție sporită se acordă studiilor clinice complexe care confirmă conexiunea dintre BRGE și patologia altor organe și sisteme, depistarea verigilor posibile patogenice în declanșarea manifestărilor extradigestive, inclusiv respiratorii ale bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Sunt descrise unele manifestări atipice, extradigestive ale BRGE cu evidențierea sindromului bronhopulmonar, otorinolaringologic, stomatologic, cardiologic, dintre care pe primul loc se plasează cele respiratorii. Manifestările respiratorii ale RGE pot implica atât căile aeriene superioare, cât și pe cele inferioare, fiind frecvent nedea-

gnosticate și în consecință netratate [1, 2, 5, 9, 12, 14]. Primele relații despre asocierea RGE cu wheezing-ul recurent și astmul bronșic au fost notate în 1934 [1]. Kennedy și colab. [2] în 1962 au menționat posibilitatea existenței RGE silențios, respectiv în absența simptomelor tipice de regurgitație, pirozis sau vomă la pacienți cu probleme respiratorii. Asocierea astmului bronșic pediatric cu boala de reflux gastroesofagian în literatura de specialitate este relatată de la 7% până la 65% cazuri [3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13]. Sunt date concludente despre rolul inițiator al refluxului gastroesofagian în patogeneza unor variante fenotipice ale astmului bronșic și ca factor *trigger* ce agravează evoluția astmului bronșic. Este frecvent utilizată noțiunea de astm bronșic reflux indus, unde refluxul gastroesofagian patologic are un loc esențial în etiopatogenia astmului bronșic [1]. Datele despre prevalența BRGE la pacienții cu astm bronșic variază de la 19, 3-65, 0% în baza metaanalizei a 18 studii și 19, 3-80, 0% în sumarul metaanalizei a 20 studii [7, 8]. Cu toate că până în prezent au fost publicate peste 300 de studii despre asocierea

refluxului gastroesofagian cu astmul bronșic, relația cauză-efect a acestei interacțiuni rămâne controversată. Din aceste considerente ne-am propus ca **scop** cercetarea particularităților simptomatologiei respiratorii și variabilității manifestărilor extradigestive ale BRGE la copiii cu astm bronșic pentru identificarea aspectelor clinico-evolutive specifice acestei interacțiuni.

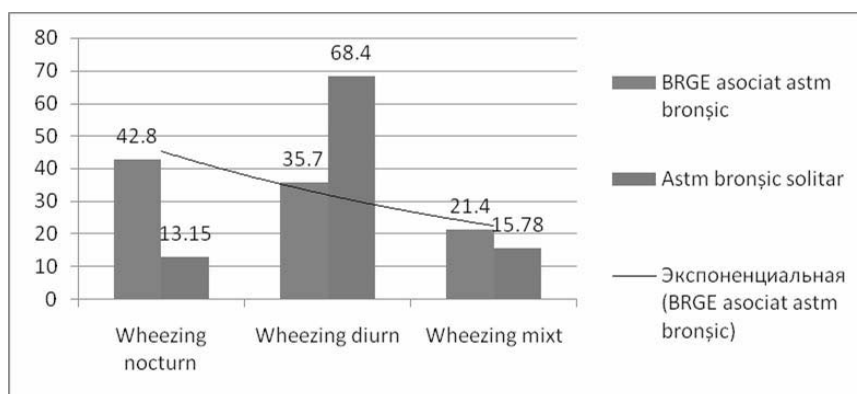
**Material și metode.** Studiul a inclus un eșantion de 206 copii cu astm bronșic, dintre care 103 copii cu diagnosticul de BRGE (incluși în lotul de bază) asociat astmului bronșic și lotul de control care a fost format din 103 copii cu astm bronșic solitar. Repartizarea copiilor după grupele de vârstă a fost similară și a inclus un număr egal de copii pentru fiecare lot: vârsta 7-17 ani - 37 (35, 9%) copii, vârsta 12-14 ani - 36 (34, 95%) copii și 15-17 ani - 30 (29, 12%) copii. Vârsta medie a copiilor incluși în studiu este de 11, 45±0, 22 ani, inclusiv a celor cu astm bronșic solitar de 11, 5±0, 36 ani ( $p>0, 05$  față de vârsta medie a tuturor copiilor) și a celor cu astm bronșic asociat BRGE de 11, 4±0, 32 ani ( $p>0, 05$  față de vârsta medie a tuturor copiilor și  $p>0, 05$  față de vârsta medie a copiilor cu astm bronșic). Repartizarea astmului bronșic după gravitatea maladiei astmatice în loturile de copii a fost următoarea: pentru lotul de copii cu astm bronșic asociat BRGE - 13 (12, 62%) copii cu forma ușoară a astmului bronșic, 58 (56, 3%) copii cu forma moderată și 32 (31, 06%) copii cu astm persistent sever, iar în lotul de copii cu astm bronșic solitar, a inclus 13 (12, 62%) copii cu astm bronșic persistent ușor, 53 (51, 45%) copii cu astm bronșic moderat și 37 (35, 92%) copii cu astm bronșic sever, fără diferențe statistice semnificative între loturi ( $\chi^2 = 0, 58$ ;  $df=3$ ;  $p>0, 05$ ). Diagnosticul de astm bronșic a fost stabilit în baza criteriilor internaționale GINA-2009, iar BRGE a fost stabilit în conformitate cu criteriile ESPGHAN (2009).

**Rezultate și discuții.** Cercetarea variabilității manifestărilor extradigestive ale BRGE la copiii cu astm bronșic a identificat unele particularități clinice specifice acestei interacțiuni. Aceste particularități vizau preponderent componenta bronhoobstructivă recurentă și caracteristicile tusei la acești copii. Cel mai frecvent simptom la momentul examenului clinic relatat de pacienții din loturile de studiu era *wheezing*-ul recurent

și tusea spastică, menționată de 84 (81, 55%) copii cu astm bronșic comorbid BRGE și 76 (73, 7%) copii cu astm bronșic solitar ( $p>0, 05$ ). Durata sindromului obstructiv avea o medie de 8, 17±0, 18 zile pentru lotul de bază și 6, 40±0, 16 zile pentru lotul de control ( $p<0, 001$ ), variind de la 5-13 zile la copiii cu astm bronșic comorbid BRGE și 3-10 zile pentru copiii cu astm bronșic solitar. În același timp durata *wheezing*-ului depistat în 2/3 cazuri (59, 2%) a constituit 7-9 zile pentru lotul de bază și 5-7 zile pentru copiii lotului de control. Analiza aspectului circadian al manifestării *wheezing*-ului la copiii loturilor de studiu, a evidențiat, cu semnificație statistică certă, predominarea la copiii cu astm bronșic comorbid BRGE a *wheezing*-ului nocturn cu 42, 8% (13, 15% în lotul de control) cazuri, iar la copiii cu astm bronșic solitar se atestă manifestarea predominant diurnă a sindromului obstructiv cu 68, 4% (35, 7% pentru lotul de bază) cazuri și o frecvență relativ echilibrată a prezenței asociate diurne și nocturne - 21, 4% cazuri pentru lotul de bază și 15, 78% cazuri lotul de control ( $\chi^2=21, 37$ ;  $gl=2$ ;  $p<0, 001$ ) (figura 1).

Concomitent cu atestarea respirației șuierătoare, la 89, 3% copii din lotul de bază și 75, 7% din lotul control era prezentă tusea uscată ( $p<0, 01$ ;  $\chi^2=5, 68$ ). De menționat că în lotul de bază la 71, 84% copii tusea uscată avea un caracter chinuitor, cu reprize frecvente, iar în lotul de control acest caracter al tusei a fost înregistrat la 35, 9% copii ( $p<0, 001$ ;  $\chi^2=5, 68$ ). Remisiunea clinică a sindromului obstructiv era succedată și de remisiunea tusei, respectiv durata medie a persistenței tusei a constituit 8, 84±0, 16 zile, iar în lotul de control durata medie a constituit 7, 43±0, 24 zile ( $p<0, 01$ ).

Alt aspect important al tusei este perioada ei de manifestare pe parcursul zilei. S-a stabilit că la o treime (38, 8%) din pacienții cu BRGE asociată astmului bronșic, tusea avea caracter nocturn, pe când la copiii cu astm bronșic solitar tusea nocturnă se producea doar în 9, 7% cazuri ( $p<0, 001$ ) (figura 2). Tusea la acești copii avea unele caracteristici specifice: se declanșa deseori și în poziție clinicostatică (postprandial) - 17, 47% cazuri sau imediat după culcare (13, 59%). Sindromul de tuse diurnă asociată cu cea nocturnă s-a atestat în 26, 2±4, 35% cazuri la copiii din lotul de



**Fig.1** Aspectul circadian al prezenței *wheezing*-ului la copiii loturilor de studiu

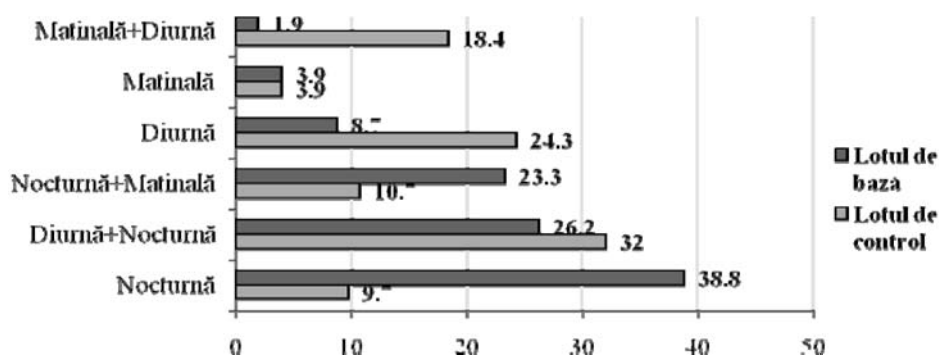


Fig. 2. Caracteristica prezenței nictemerale a tusei în funcție de lotul de studiu (%).

bază și 32, 0±4, 62% cazuri la copiii din lotul de control. A fost identificată și o altă prezentare combinată a tusei, preponderent cu caracter nocturn și matinal, înregistrată cu o frecvență de 23, 3±3, 52% cazuri la pacienții din lotul cu BRGE asociat astmului bronșic și de 2 ori mai rar la pacienții cu astm bronșic solitar (10, 67±3, 08% cazuri,  $p < 0, 05$ ). Tusea cu caracter matinal sau matinal asociată cu cea diurnă la copiii lotului de bază se întâlnește mai rar, comparativ cu copiii din lotul de control.

Un alt aspect al prezenței tusei în loturile de copii viza caracterul ei asociat *wheezing*-ului pe fundal de efort fizic, cu o medie de 61, 2±4, 83% cazuri în lotul de bază și 73, 8±4, 35 cazuri pentru lotul de control ( $p < 0, 01$ ). Aceeași tendință se determină și pentru prezența tusei indusă de aeropulanți cu o pondere de 57, 3±4, 90% cazuri pentru copiii cu astm bronșic asociat BRGE și 77, 7±4, 12% cazuri la copiii cu astm bronșic solitar ( $p < 0, 001$ ).

Analiza comparativă a caracteristicii *wheezing*-ului și tusei la copiii loturilor de studiu a evidențiat unele particularități în funcție de vârsta copiilor. S-a stabilit cu veridicitate statistică certă prezența *wheezing*-ului nocturn preponderent la copiii lotului de bază—34, 95% (19, 41 % lotul control;  $p < 0, 05$ ). În lotul de copiii cu astm bronșic comorbid BRGE, odată cu creșterea copiilor sporește și numărul de cazuri înregistrate de *wheezing* nocturn. Respectiv, ponderea *wheezing*-ului nocturn la copiii cu vârsta 7-11 ani constituie 20%, la copiii de 12-15 ani frecvența este de 32, 5%, cota majoră fiind constatată preponderent la copiii de 15-17 ani— 47, 5%. Analiza corelațională a stabilit pentru lotul de bază o corelație pozitivă între prezența *wheezing*-ului nocturn și vârsta copiilor cu  $r = 0, 34$  ( $p < 0, 001$ ). Aceleași caracteristici relaționale de vârstă se evidențiază și pentru tusea uscată nocturnă la copiii lotului de bază, având o frecvență de 25% la copiii cu vârsta 7-11 ani, 32, 5% la copii de 12-15 ani și 42, 5% la vârsta de 15-17 ani, interconexiunea între acești parametri prezintă o corelație pozitivă veridică statistic cu  $r = 0, 31$  ( $p < 0, 001$ ).

**Alte manifestări extradigestive ale BRGE vizau**

căile respiratorii superioare cu implicarea sinusurilor, tonzilelor palatine și adenoide, faringelui, laringelui și manifestările stomatologice, cu afectarea țesuturilor dure ale dinților și dezvoltarea cariei dentare. Simptomele rinolaringofaringiene asociate BRGE la copii se manifestă prin răgușeală cronică, disfonie permanentă, perturbări ale vocii, dureri în gât, hipersecreție de mucus în laringe, senzația unui nod în faringe (*globus sensation*).

Astfel, majoritatea copiilor cu BRGE comorbid cu astmul bronșic (87, 4±3, 29%), au asociată faringita recidivantă, pe când în lotul copiilor cu astm bronșic solitar doar în 41, 7±4, 88% cazuri ( $\chi^2 = 85, 62$ ;  $gI = 1$ ;  $p < 0, 001$ ). Ca rezultat al acțiunii refluxului gastric asupra mucoasei faringelui concomitent cu faringita recidivantă la unii copii apare senzația unui nod în faringe, acest fapt fiind relatat de 72 (69, 9±4, 54%) copii din lotul de bază și de numai 4 (3, 9±1, 91%) copii din lotul de control ( $p < 0, 001$ ), ceea ce confirmă rolul etiopatogenic al refluxului gastroesofagian patologic în recurențele procesului inflamator la nivelul hipofaringelui la copiii cu BRGE. Alt simptom menționat preponderent la copiii cu BRGE asociat astmului bronșic era prezența vocii răgușite matinal cu o pondere de 60 (58, 3±4, 88%) cazuri, fiind manifestă la doar 13 (12, 6±3, 29%) copii din lotul de control ( $p < 0, 001$ ). Printre afecțiunile alergice, care frecvent acompaniază astmul bronșic, se plasează și rinita alergică cu o pondere considerabilă în fiecare lot de copiii, dar cu prevalarea semnificativ statistic ( $p < 0, 001$ ) în lotul de bază cu— 58 (56, 3±4, 91%) cazuri, iar în lotul de control— 41 (39, 8±4, 85%) cazuri.

Printre manifestările extradigestive nocturne ale BRGE sunt și episoadele de apnee postprandială și tranzitorie nocturnă, care au fost prezente doar la copiii cu BRGE asociată astmului bronșic, cu 11 (10, 7±3, 06%) cazuri. De menționat prezența la fiecare al 4-lea copil din lotul de bază a amigdalitelor recidivante cu 25 (24, 3±4, 25%) cazuri, ceea ce este cu veridicitate statistică certă net superior comparativ cu lotul de control unde s-au înregistrat de 2, 5 ori mai puține cazuri— 10 (9, 7±2, 93%) ( $\chi^2 = 24, 19$ ;  $gI = 1$ ,  $p < 0, 001$ ).

Prezența laringitelor recidivante s-a atestat destul de frecvent la copiii din lotul de bază- 13 (12, 6±3, 29%) cazuri, comparativ cu 6 (5, 8±2, 32%) cazuri înregistrate la copiii lotului de control ( $\chi^2=8,58$ ;  $gl=3$ ;  $p<0,05$ ). Tot cu aceeași tendință, dar nesemnificativ statistic se atestă în baza examenului clinic și paraclinic (examenul radiologic), prezența la copiii lotului de bază a sinusitelor cu 15 (14, 6±3, 49%) cazuri, și numai 10 (9, 7±2, 93%) cazuri pentru lotul de control ( $\chi^2=2,69$ ;  $gl=1$ ;  $p>0,05$ ) (tab.1).

Tabelul 1

**Manifestări patologice la nivelul căilor respiratorii superioare asociate BRGE la copiii cu astm bronșic**

Afecțiuni ale căilor respiratorii superioare	Lotul de bază, % (n=103) P±ES%	Lotul de control, % (n=103) P±ES%	P
Faringită cronică	87, 4±3, 2	41, 7±4, 88	$p<0,001$
Rinita alergică	56, 3±4, 91	39, 8±4, 85	$p<0,001$
Laringite	12, 6±3, 29	5, 8±2, 32	$p<0,05$
Amigdalite	24, 3±4, 25	9, 7±2, 93	$p<0,001$
Sinuzite	14, 6±3, 49	9, 7±2, 93	$p>0,05$

Tabelul 2

**Prezența hiperplaziei vegetațiilor adenoide la pacienții din loturile de studiu**

Hiperplazia vegetațiilor adenoide	Lotul de bază (n=103)		Lotul de control (n=103)		$\chi^2$ ; p
	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	
Gradul I	8	7,8±2,65	2	1,9±1,37	$\chi^2=18,26$ ; $gl=3$ ; $p<0,001$
Gradul II	11	10,7±3,06	10	9,7±2,93	
Gradul III	1	1,0±0,97	-	-	
Absenți	83	80,6±3,92	91	88,3±3,18	

Hiperplazia vegetațiilor adenoide acompaniază frecvent manifestările extradigestive ale BRGE. Astfel, după examenul în comun cu specialistul ORL s-a confirmat prezența în lotul de bază a 20 (19, 4±3, 92%) copii cu hiperplazia vegetațiilor adenoide de diferit grad, ceea ce este cu semnificație statistică net superior comparativ cu lotul de control -12 (11, 7±3, 18%) copii ( $p<0,001$ ) (tab.2).

Media statistică a comorbidităților dintre BRGE și afecțiunile căilor respiratorii superioare pe întreg lotul de copii constituie 3, 66±0, 11 asocieri, cu 3, 85±0, 17 asocieri pentru copiii lotului de bază și 2, 7±0, 11 pentru lotul de control ( $p<0,001$ ), iar în 33, 9% cazuri la copiii lotului de bază această medie constituie 5, 41±0, 31 asocieri.

**Concluzii**

1. S-a constatat că la copiii cu astm bronșic comorbid BRGE, perioada de exacerbare a astmului bronșic se caracterizează printr-o expresie mai accentuată a wheezing-ului nocturn și tusei uscate nocturne cu persistența mai îndelungată a sindromului obstructiv (8, 8±0, 16 zile), comparativ cu 7, 4±0, 24 zile ( $p<0,01$ ) la copiii cu astm bronșic solitar. Estimările indicelui corelațional demonstrează conexiunea pozitivă între wheezing-ului nocturn ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ), tusea uscată

nocturnă ( $r=0,31$ ;  $p<0,001$ ) și vârsta copiilor.

2. Copiii cu BRGE comorbid astmului bronșic sunt mult mai frecvent diagnosticați și cu alte afecțiuni ale căilor respiratorii superioare: faringită cronică 87, 4%, amigdalite 24, 3%, sinuzite 14, 6%, hiperplazia vegetațiilor adenoide 19, 4%, cu un număr mediu de 3, 85±0, 17 asocieri otorinolaringologice.

**Bibliografie:**

1. **Vandenplas Y.** Asthma and gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:89 – 99.

2. **Kennedy JH.** “Silent” gastroesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications. Dis Chest 1962;42:42 – 45.

3. **Ekstrom T, Tibbling L.** Gastro-oesophageal reflux and triggering of bronchial asthma: a negative report. Eur J Respir Dis 1987;71:177 – 180.

4. **Orenstein SR.** Tests to assess symptoms of 18 gastroesophageal reflux in infants and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 Nov-Dec;37 Suppl 1:S29-32.

5. **Cinqueti M, Micelli S, Voltolina C, et al.** The pattern of gastro-esophageal reflux in asthmatic children. J. Asthma 2002; 39:135 – 42.

6. **Fass R.** Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. J.Clin.Gastroenterol 2007; 41:131–7.

7. **Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al.** Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32 (Suppl 2):S1–31.

8. **Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al.** A global evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. Am J Gastroenterol 2009; 104:1278–95.

9. **Alexander J.A., Hunt L.W., Patel A.M.** Prevalence, pathophysiology, and treatment of patients with asthma and gastroesophageal reflux disease. In: Mayo Clin Proc. 2000, vol. 75, nr. 10, p. 1055-1063.

10. **Jain A. et al.** Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms. In: J. Trop. Pediatr. 2002, vol. 48, nr. 1, p. 39-42

11. **Eid N. S., Morton R. L.,** Rational approach to the wheezy infant. In: Paed. Respir. Rev. 2004, vol. 5, nr. 1, p. 77-79.

12. **Harding S.M., Richter J.E.** Gastroesophageal reflux disease and asthma. In: Semin Gastrointest Dis. 1992, vol.3, p. 139-150

13. **Wang Z., Kotwal R.M.** Is GERD-induced asthma a different disease entity? In: Ther Adv Respir Dis. 2012, vol. 6, nr. 1, p. 57-61.

14. **Patel S.P., Järvelin M.R., Little M.P.** Systematic review of world wide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. In: Environ Health. 2008, vol. 10, nr. 7, p. 57-59.