
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО АЛЕРГОЛОГИЯ

Д-р Роксана Красимирова Минчева

ДИФЕРЕНЦИАЛНА РОЛЯ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО В
ГЕНЕЗАТА НА БРОНХИАЛНАТА ОБСТРУКЦИЯ И
КАШЛИЦАТА КАТО СИМПТОМ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНА И ОБРАЗОВАТЕЛНА СТЕПЕН
”ДОКТОР”
СПЕЦИАЛНОСТ „ИМУНОПАТОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ”

Научни ръководители:

Проф. Тодор А. Попов

Prof. Jan Lötvall

СОФИЯ 2016

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 13.07.2016 г. от часа в аудитория Петър Кирчев, Клиничен център по Алергология на открито заседание на научното жури.

Научно жури:

Председател:

Проф. д-р Тодор Попов, дмн – вътрешен член за МУ – София, Клиничен център по алергология

Членове:

Акад. проф. д-р Богдан Петрунов, дмн – външен член за МУ- София, БАН

Проф. д-р Красимира Кисьова, дмн – външен член за МУ – София, МУ - Варна

Доц. д-р Мария Стаевска, дм – вътрешен за МУ-София, Клиничен център по алергология

Доц. д-р Георги Николов, дм – външен за МУ – София, НЦЗПБ

Докторантът е зачислен към Клиничен център по Алергология на Медицински факултет при Медицински университет – София със Заповед на Ректора на МУ- София №-РК 36-860 /18.04.2013 г.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен към защита от Разширен катедрен съвет на Клиничен център по Алергология към Медицински факултет при Медицински Университет – София, проведен на 04.04.2016 г. (вътрешна защита).

Дисертационният труд съдържа 136 стандартни машинописни страници. Съдържа 12 таблици и 27 фигури. Литературната справка включва 329 литературни източника на английски език и 1 интернет източник. Във връзка с дисертационния труд са направени 6 публикации, 2 са под печат в момента на защитата. Резултатите са представени чрез активно участие в 6 международни научни форуми.

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪДЪРЖАНИЕ.....	4
СЪКРАЩЕНИЯ.....	7
ВЪВЕДЕНИЕ.....	8
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	11
1. Задача №1	11
2. Задача №2	11
3. Задача №3	12
4. Задача №4	12
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	13
1. Описание на проекта.....	13
2. Астматична популация от проучването West Sweden Asthma Study.....	14
2.1. Описание на проучването West Sweden Asthma Study	14
2.2. Начин на дефиниране на изследваната популация	16
2.3. Дефиниция на степента на тежест на астмата	18
3. Изследвана популация от Клиничен център по Алергология	20
3.1. Изследване на пациентите с хронична кашлица	20
3.2. Изследване на температурата на издишан въздух при пациенти с поленоза.....	21
4. Статистически анализ	22
РЕЗУЛТАТИ.....	24
Резултати, свързани със задача №1.....	24
1. Демографски и антропометрични характеристики	24
1.1. Сравнение по пол	25
1.2. Сравнение по възраст.....	25
1.3. Обезитет	26
1.4. Тютюнопушене.....	27
2. Описание на белодробната функция и алергичният статус.....	28
2.1. Белодробни параметри и бронхиална хиперреактивност	29
2.2. Алергенна сенсibiliзация	30
3. Респираторни симптоми и различни типове кашлица	31
3.1. Честота на белодробните симптоми.....	31
3.2. Фенотипи с различно припокриване на симптомите.....	32
3.3. Фенотипи на кашлицата.....	34

4. Рискови фактори за частично контролирана и неконтролирана астма.....	36
5. Честота на кашлицата сред астматици с различно ниво на контрол на астмата.....	38
Резултати, свързани със задача №2.....	39
1. Дефиниция и честота на избраните параметри за тежестта на астмата.	39
2. Описание на астматичните фенотипи с различна тежест.....	41
2.1. Честота на фенотипните белези за астматична тежест.....	42
2.2. Общи характеристики.....	42
2.2.1. Разпределение по възраст и пол.....	43
2.2.2. Телесна маса.....	44
2.2.3. Тютюнопушене.....	45
2.3. Белодробна функция.....	45
2.3.1. ФВК и коефициент ФЕО1/ФВК.....	46
2.3.2. Бронхиална хиперреактивност.....	47
2.3.3. Фракция на издишан азотен оксид.....	48
2.4. Сенсibiliзация, използване на медикаменти и ниво на контрол.....	48
2.4.1. Алергенна сенсibiliзация.....	49
2.4.2. Противоастматични медикаменти.....	50
2.4.3. Ниво на астматичен контрол.....	50
2.5. Фактори, асоциирани с тежестта на астмата.....	51
2.5.1. Бивариатетен анализ.....	51
2.5.2. Мултивариатетен анализ.....	54
Резултати, свързани със задача №3.....	55
1. Базови характеристики на пациентите.....	55
2. Резултати от въпросника за кашлица (LCQ).....	56
3. Белодробна функция и ТИВ.....	56
4. Кашличен праг.....	58
5. Възпалителни маркери в кръвта.....	59
Резултати, свързани със задача №4.....	61
1. Описание на изследваната популация.....	62
2. Разлика в ТИВ преди, по време и след поленовия сезон.....	63
3. Сравнение между пациентите на активно лечение и на плацебо.....	65
ДИСКУСИЯ.....	66
1. Кашлицата като индикатор за по-малко контролирана и по-тежка астма.....	66
2. Взаимовръзка на кашлицата с различните степени на тежест на астмата.....	68

3. Кашлицата, произхождаща както от долни, така и от горни дихателни пътища	71
4. ТИВ при пациенти с поленоза.....	73
ИЗВОДИ	75
ПРИНОСИ.....	77
ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ.....	80
БЛАГОДАРНОСТИ.....	84

СЪКРАЩЕНИЯ

ГЕР – гастроезофагеален рефлукс

ИТМ – индекс на телесна маса

КАП – кожно-алергични проби

ТИВ – температура на издишания въздух

ФВК – форсиран витален капацитет

ФЕО1 – форсиран експираторен обем за една секунда

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

АСТ – Asthma Control Test

CI – Confidence Interval

ЕСР – Eosinophilic cationic protein

FENO – фракция на издишания азотен оксид

GA2LEN - Global Allergy and Asthma European Network

GINA – Global Initiative for Asthma

LCQ – Leicester cough questionnaire

МРО - Myeloperoxidase

OLIN – Obstructive Lung Diseases in Northern Sweden

OR – Odds ratio

UACS – Upper airway cough syndrome

VAS – Visual analogue scale

WSAS – West Sweden Asthma Study

ВЪВЕДЕНИЕ

Бронхиалната астма е комплексен синдром, който се характеризира с изключително вариабилен клиничен ход и степен на тежест. Астмата е заболяване с голяма обществена значимост, чиято разпространеност продължава да нараства от втората половина на XX век насам. Въпреки това, в последното десетилетие се забелязва относително затихване на тази тенденция, особено сред държавите от Западна Европа. Разпространеността на астмата варира в отделните части на света, като в Европа, по различни данни, са засегнати около 8-15% от населението.

Патофизиологично, астмата се характеризира с различна по степен и обратимост обструкция на дихателните пътища, бронхиална хиперреактивност и мукусна хиперсекреция. Тези патологични процеси определят клиничната изява на заболяването, като най-типичните признаци са епизоди на задух, стягане и свирене в гърдите, но също така и кашлица, които могат да варират по тежест и поява във времето. На фона на най-характерните симптоми, като задуха и свиренето в гърдите, кашлицата често представлява по-обезпокоителен проблем и има значително негативно влияние върху качеството на живот на пациента, като също така кашлицата по-често от другите симптоми е резистентна на конвенционалното противоастматично лечение. Понякога кашлицата може да бъде и единствен симптом на астмата в отсъствие на диспнея или

свирене в гърдите, но често съчетана с бронхиална хиперреактивност – фенотипен вариант, който е известен като кашличен вариант на астмата. Различните форми на кашлицата могат също така да се разглеждат като фенотипен белег, а също и агравиращ фактор за астма с по-ниска степен на контрол и по-голяма тежест. Данни за това се откриват и на рецепторно ниво, като има съобщения за повишена експресия на кашлични рецептори в епитела на дихателните пътища на пациенти с по-тежка степен на астма.

Известно е, че тежестта на астмата оказва диспропорционално негативно въздействие както върху качеството на живот на пациента, така и цялостно върху здравната система. Въпреки това, все още има ограничена информация каква е разпространеността на тежката астма, което до голяма степен се дължи на това, че все още няма възприет унифициран консенсус, за това как да бъде дефинирана тежестта на астмата, както на клинично, така и на епидемиологично ниво.

Астмата с различна степен на тежест представлява констелация от множество различни фенотипи, като сред научните среди тяхното ясно отграничаване и характеризиране все още е въпрос на дебат. Въпреки това, съвременната насока в изследването на астмата включва интегрирането на клинични и на епидемиологични подходи, както и утилизиранието на базисно-научни методи, с помощта на които да се добие по-задълбочено

разбиране на подлежащите имунопатологични механизми, т. нар ендотипи, които допълват комплексността на астматичния синдром.

Независимо от различните фенотипни изяви на астмата, универсална характеристика на това белодробно заболяване е възпалението на дихателните пътища, което се характеризира с определен вариабилитет в зависимост както от ендогенни, така и от екзогенни фактори. Използването на неинвазивни методи, чрез които може да се улови възпалението на дихателните пътища по ефикасен, нетрудоемък и достоверен начин, набира популярност сред медицинските среди в последните десетилетия. Част от тези маркери се прилагат в клиничната практика, други все още се използват предимно в научна обстановка.

Измерването на температурата на издишания въздух е неинвазивен метод за определяне на възпалението на дихателните пътища, предложен в началото на XXI-ви век. Този маркер привлича все повече внимание като диагностичен показател не само за астма и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) в стабилна фаза или по време на екзацербации, но и за редица алергични, инфекциозни и дори малигнени белодробни заболявания, както и за определянето ефекта на редица иритативни агенти от околната среда или други фактори, като усилена физическа активност или хипервентилация.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия труд е задълбочено изследване на сложните взаимоотношения между кашлицата като симптом и подлежащото възпаление на дихателните пътища, и тяхната роля като агравирани фактори за недобре контролирана астма и за астма с по-голяма тежест.

Следните **задачи** са свързани с постигането на поставената цел:

1. Задача №1

Детайлно фенотипизирана кохорта от индивиди с астма, взета от голямомасабно популационно проучване, бе използвана като платформа за: 1) описването на различни типове кашлица в тази популация и взаимоотношението между кашлицата и бронхо-обструктивните астматични симптоми, 2) изследване на взаимовръзката на различните типове кашлица със степента на контрол на астмата

2. Задача №2

Да се дефинират специфични субфенотипи на тежката астма, чрез интегрирането на пет различни параметъра, а също така: 1) да се анализира честотата на така дефинираните фенотипи и да се характеризират по отношение на функционални и възпалителни параметри, алергична нагласа и налични коморбидитети, 2) да се изследват възможните взаимовръзки

между тези фенотипи с различни типове кашлицата и 3) да се определят рисковите фактори, асоциирани с фенотипи с по-голяма тежест на астмата

3. Задача №3

Да се изследва дали кашлица, която не е от астматичен тип, може да се повлияе от противоиinflаматорно лечение с монтелукаст и да се изследва влиянието на това лечение при пациенти с хронична кашлица, като се използват субективни и обективни изследвания

4. Задача №4

Да се събере допълнителна информация за информативността и практическата приложимост на измерването на температурата на издишан въздух като неинвазивен маркер за възпаление на дихателните пътища при пациенти с неастматична кашлица, астма и алергичен ринит.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Описание на проекта

Частта от настоящия дисертационен труд, свързана с изследването на асоциацията на кашлицата като агравиращ фактор за по-тежките форми на астмата и за по-ниско ниво на контрол, е проведена в Изследователския център Крефтинг (Krefthing Research Centre, University of Gothenburg, Sweden), в който се провеждат научни изследвания в областта на респираторните алергии, астма и ХОББ, чрез интегрирането на епидемиологични, клинични и фундаментално-научни методи.

Частта от дисертацията, която изследва влиянието на монтелукаст при пациенти с хронична кашлицата, а също така включва и събирането на допълнителна данни за определянето на възпалението на дихателните пътища чрез неинвазивното измерване на температурата на издишан въздух (ТИВ), е проведена в Клиничният център по Алергология към Александровска болница, София. Независимо от участието на дисертантката в множество проучвания, чиято цел е била събирането да допълнителна информация за различни фактори, които биха оказали влияние върху ТИВ (хранителен режим, циркаден ритъм, тютюнопушене, инхалаторни и системни медикаменти), както и верифицирането на метода като меродавен за детекция на възпалението на дихателните пътища при различни бронхо-обструктивни заболявания в стабилна фаза и по време на

екзацербация, настоящия дисертационен труд включва основно резултати от изследванията на ТИВ при пациенти с хронична кашлица и поленоза, които са довели до завършени публикации.

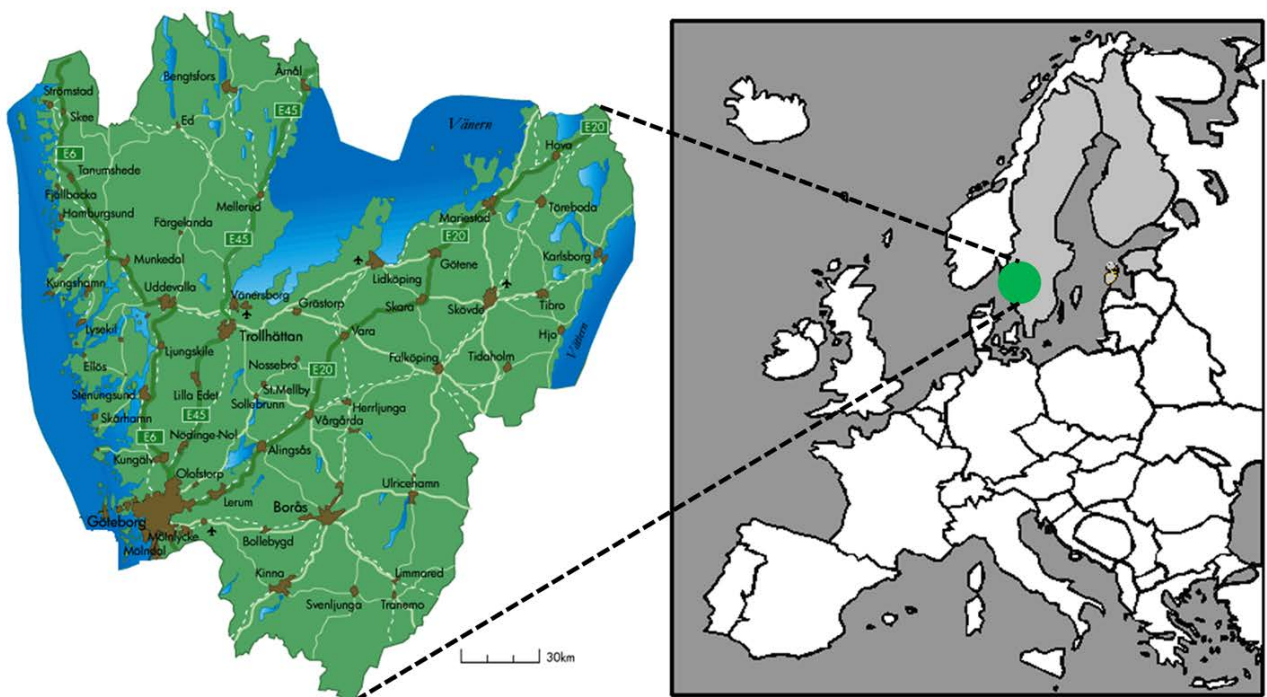
2. Астматична популация от проучването West Sweden Asthma Study

2.1. Описание на проучването West Sweden Asthma Study

За основна платформа за осъществяването на цели 1 и 2 от настоящата дисертация са използвани детайлно фенотипизирани кохорти от индивиди с астма и здрави индивиди, които са част от мащабно популационно проучване в Западна Швеция, което се нарича West Sweden Asthma Study (WSAS). WSAS е мултидисциплинарен проект, чиято цел представлява изучаването на различни аспекти на обструктивните белодробни болести и алергични заболявания, чрез обединението на клинично-епидемиологични и фундаментално-научни подходи. Това проучване продължава да се разраства като нови фази на рефенотипизация на различни подгрупи от индивиди, както здрави, така и тези с бронхо-обструктивни заболявания, а също и изследването на допълнителен брой индивиди от случайна популация, са в ход в момента.

WSAS е проучване, иницирано през 2008 година, когато 30 000 въпросника са изпратени на случайно подбрани, но репрезентативни за популацията индивиди от западна Швеция, в областта Västra Götaland

(Фиг.1). Областта има популация от 1 547 000 души през 2007 година, което представлява близо 1/6 от популацията на Швеция. Там се влючва вторият по големина град в Швеция – Гьотеборг, чиято популация е 494 000 души, а с предградията около 700 000 души.



Фиг.1 Областта Западна Готия (Västra Götaland) в Югозападна Швеция, в която е проведено проучването West Sweden Asthma Study.

Изпратеният въпросник представлява комплексна и детайлна анкета, включваща голям обхват от въпроси, свързани както със здравния статус на индивидите (наличието на бронхо-обструктивни или алергични заболявания, както и различни коморбидитети – част от въпросника на

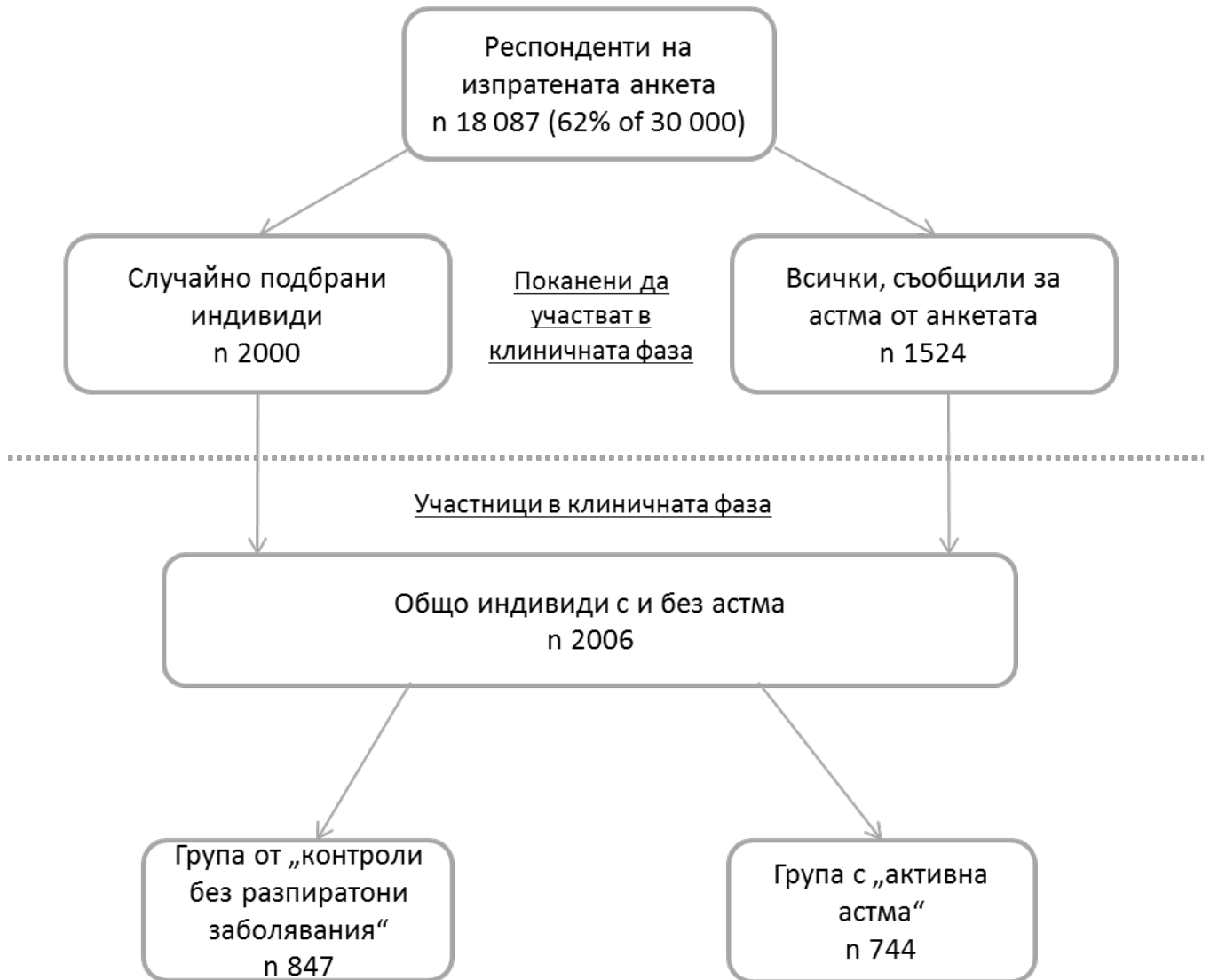
GA2LEN, както и въпроси, използвани в проучванията OLIN в Северна Швеция, така и със социо-икономическия им статус и експозицията на различни фактори на околната среда). От всички, които са отговори на въпросника (общо 18 087 души, 62% от получените въпросника), случайно са подбрани 2006 индивиди, като сред тях са такива, които съобщават за наличието на астма или друг тип обструктивни белодробни заболявания (диагностицирани от лекар), такива, които не съобщават за диагностицирани белодробни заболявания (които могат да имат други извънбелодробни заболявания или белодробни оплаквания), и здрави индивиди. Тези индивиди са поканени да участват в клиничната фаза на проучването, която се състои от обстойно медицинско интервю, както и множество изследвания, сред които определяне белодробна функция преди и след бронходилататор, изследване на фракцията на азотен оксид в издишания въздух, метахолинов тест за бронхиална хиперреактивност, дифузионен капацитет на въглероден оксид, кожно-алергични проби към 11 от най-честите аеро-алергени в Северна Европа (тимотейка, бреза, див пелин, котка, куче, кон, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Alternaria*, *Cladosporium* и *Blattella germanica*; ALK, Denmark), както и кръвни тестове на системни възпалителни маркери, общи и специфични ИгЕ (Phadiatop, ImmunoCap; Thermo Fisher, Sweden).

2.2. Начин на дефиниране на изследваната популация

Основният обект на анализ в настоящия труд е група от 744 индивиди, които имат астма в активна форма (“active asthma”). За да попаднат в тази група, изследваните индивиди трябва да са съобщили за наличието на астма, диагностицирана от лекар и също така да отговарят на поне един от следните критерии – 1) да използват противоастматични медикаменти, 2) да съобщават за чести епизоди на свирене в гърдите и 3) задух, съпроводен или не със свирене в гърдите, всички през последните 12 месеца. Нивото на контрол на астмата беше определено в съответствие на препоръките на Глобалната Инициатива за Астма (Global Initiative for Asthma – GINA, 2006 Guidelines) и резултатите от теста за контрол на астмата (Asthma Control Test – АСТ).

Контролната група се състои от „респираторно здрави“ индивиди, които не съобщават за медицински потвърдени диагнози на астма, ХОББ, хроничен бронхит, емфизем или туберкулоза (общ брой 847), но все пак могат да са съобщили за различни дихателни оплаквания и/или кашлица. На Фиг. 2 е показана схема на подбора на индивидите, които са обект на настоящата дисертация. От 18 087 души, които са отговорили на изпратената по пощата анкета, всички, които са отговорили, че имат „астма, диагностицирана от лекар“ (1524 души), а също така и случайно подбрани 2000 души, са поканени на участват в клиничната фаза. Общо от

всички поканени на клинично изследване, 2006 участват и са детайлно изследвани в периода 2009-2013 година.



Фиг. 2 Схема, отразяваща начина, по който са избрани индивидите, подлежащи на анализ.

2.3. Дефиниция на степента на тежест на астмата

За целите, свързани със задача 2 от настоящия труд, астматичната кохорта е стратифицирана на три групи с различна степен на тежест на заболяването. За да се дефинира тежестта на астмата бяха избрани следните пет параметъра: 1) наличието на четири или повече симптоми през деня, независимо от използването на противоастматични медикаменти, 2) ограничение в белодробната функция отговаряща на ФЕО1 под 70% от предвидената стойност, 3) ежедневно или почти ежедневно използване на бързодействащи бета-2 агонисти, 4) нощни симптоми поне веднъж или по-често за една седмица и 5) нужда от спешна помощ за проблеми, свързани с дишането или използването на орални стероиди системно или по време на екзацербации. Трябва да се има предвид, че всеки един от тези параметри, дори и да бъде разгледан поотделно, представлява индикатор за тежест на астмата. За изграждането на една многопластова картина, за това как отделните параметри се застъпват и корелират, беше изследвано нивото на припокриване (overlap) между тези параметри, като в съответствие с това астматиците бяха разделени на три подгрупи с нарастваща степен на тежест на астмата. Групата, обхващаща най-тежкия спектър на проявление на астмата, включва два или повече от тези параметри (at least two signs), втората група включва индивиди, които имат един, който и да е от тези белези за тежест (any sign) и съответства на „междинната“ степен на тежест и последната, трета група, включва индивиди, които не притежават нито един от

избраните белези на тежест и следователно са класифицирани в групата „нетежка“ астма (non-severe asthma).

3. Изследвана популация от Клиничен център по Алергология

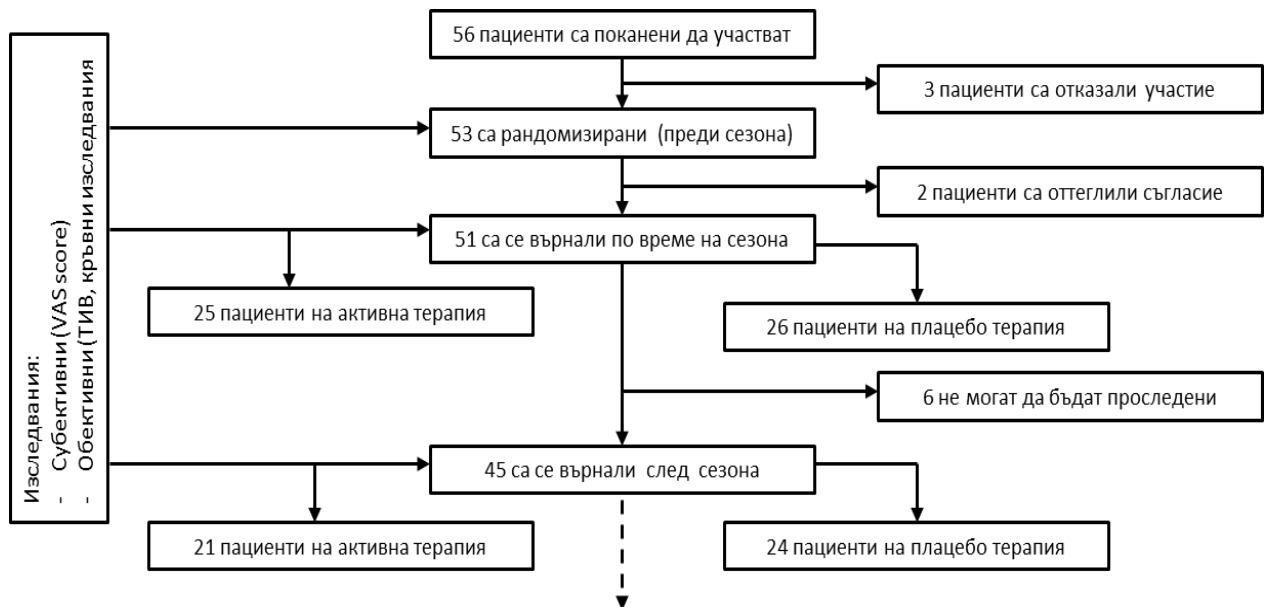
3.1. Изследване на пациентите с хронична кашлица

Пилотно проучване тип „реален живот“ (real-life pilot study), беше проведено с 14 пациенти, посетили амбулаторните кабинети в Клиничния център по Алергология към Александровска болница, София. Основен включващ критерий бе наличието на хронична кашлица (кашлица, която продължава повече от 8 седмици), която се дължи основно на кашличен синдром от горни дихателни пътища (upper airway cough syndrome – UACS, който още се нарича синдром на задно назало стичане или post-nasal drip syndrome) и на гастроезофагеален рефлукс (ГЕР), но не и на астма. В изследваната група от пациенти, диагнозата астма или друга белодробна патология, беше изключена както анамнестично, така и обективно чрез данните от спирометричното изследване и метахолинов тест, а при някои пациенти и рентгенографски. Проучването се състои от две визити, разделени от две седмици, по време на които пациентите бяха изследвани по отношение на субективното възприятие за тежестта на кашлицата (използвайки българска версия на английския въпросник за кашлица Leicester Cough Questionnaire (LCQ)), така и следните обективни параметри: белодробна функция преди и след бронходилататор,

бронхиална хиперреактивност, кожно алергични проби, температура на издишан въздух, както и изследване на кашличен праг, използвайки капсаицин и лимонена киселина. Крайната цел на това проучване беше да се изследва ефекта на двуседмично лечение с монтелукаст върху субективните и обективни параметри, както и да се събере допълнителна информация за приложимостта на метода за измерване на температурата на издишан въздух при пациенти с хронична кашлица.

3.2. Изследване на температурата на издишан въздух при пациенти с поленоза

В това проучване, 56 пациенти с клинични признаци на алергичен риноконюнктивит, сенсibiliзирани към тревен полен, бяха рекрутирани в Клиничния център по Алергология към Александровска Болница, София. От тях 53 бяха рандомизирани 1:1 да приемат сублингвална имунотерапия с екстракт от 5 треви или плацебо, като пациентите бяха проследени по време на три визити (преди, по време и след поленовия сезона), през които бяха измерени субективни показатели (VAS – visual analogue scale, скала за интензивността на симптомите) и обективни показатели (белодробна функция, ТИВ, възпалителни показатели в кръвта). Крайната цел бе да се определи дали алергенната имунотерапия би повлияла повишаването на ТИВ, което се наблюдава по време на поленовия сезон. Схема на дизайна на проучването е представена на фиг. 3



Фиг.3 Схематично описание на пациентите, включени в проучването. ТИБ е изследвана преди поленовия сезон, по време и след края на сезона.

4. Статистически анализ

За статистическия анализ беше използвана версия 21 на програмата за статистическа обработка SPSS за Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Стандартни дескриптивни методи бяха използвани за изчисление на количествените променливи – средна аритметична стойност или медиана, стандартно отклонение. Сравненията между отделните групи за категориите променливи бяха направени с тест хи-квадрат на Pearson (Pearson Chi-square test), а също и теста за тенденция на Mantel–Haenszel (Mantel–Haenszel test for trend) беше използван, когато сравненията

обхващат повече от две групи. Количествените променливи бяха изследвани за нормалност чрез тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. Променливите с нормално (Гаусово) разпределение бяха анализирани чрез unpaired t-test, а за терапевтичната група бяха направени сравнения на отделните променливи преди и след лечение чрез paired t-test. В случаите, когато променливите не отговарят на изискванията за нормалност, бяха използвани непараметрични тестове (Mann Whitney U test и Wilcoxon Signed Rank Test). Р стойност < 0.05 бе приета за статистически значима. Бивариатетен и мултивариатетен логистичен регресионен анализ беше направен, за да бъдат определени рисковите фактори, свързани с тежестта и степента на контрол на астмата. Резултатите са представени като odds ratio (OR) и 95% доверителен интервал (95% Confidence Interval (CI)).

РЕЗУЛТАТИ

Резултати, свързани със задача №1

1. Демографски и антропометрични характеристики

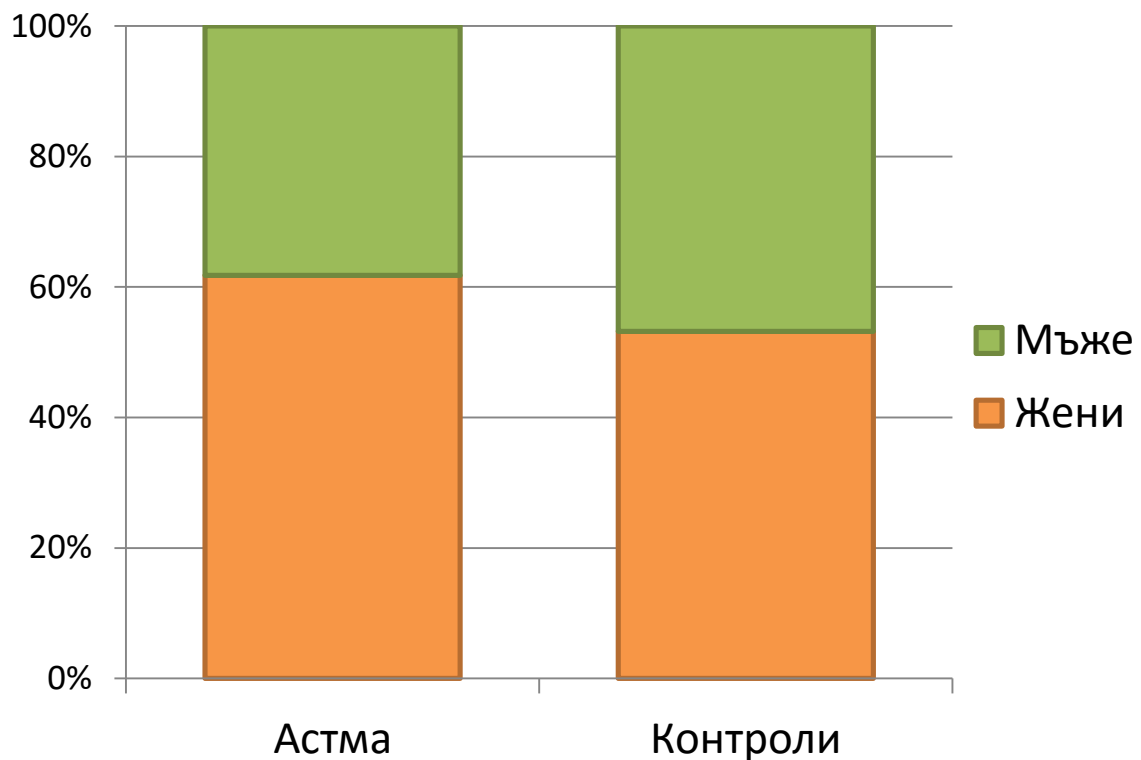
Обобщено представяне на демографските характеристики на индивидите с активна астма и на контролните индивиди са представени на таблица 1.

Табл. 1 Разпределение на изследваните групи по пол, възраст, индекс на телесната маса (ИТМ) и пушачески статус

	Активна астма N (%)	Контроли N(%)	P стойност
Пол (женски)	460 (61.8)	451 (53.2)	0.001
Възраст	47.6±15.5	49.9±15.5	0.002
ИТМ (кг/м ²)			
<20	23 (3.1)	38 (4.5)	<0.001
20-24.9	242 (32.6)	337 (39.8)	
25-29.9	289 (38.9)	364 (43.0)	
≥30	189 (25.4)	108 (12.8)	
Пушачески статус			
Непушачи	386 (52)	457 (54.1)	0.206
Бивши пушачи	261 (35.2)	298 (35.3)	
Настоящи пушачи	95 (12.8)	89 (10.5)	

1.1. Сравнение по пол

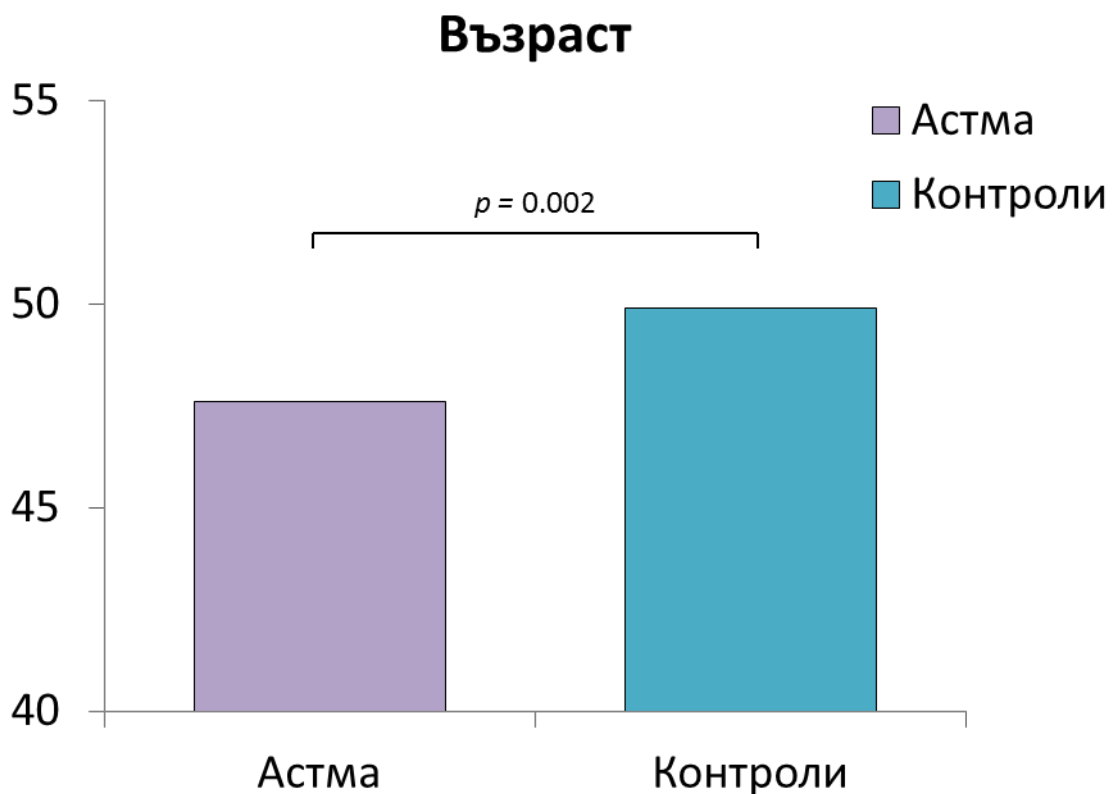
Значително по-голяма пропорция от индивидите с астма са от женски пол, сравнено с контролните индивиди (61.8 % и 53.2%, съответно), като разликата е статистически значима ($p=0.001$)(фиг.4)



Фиг. 4 Разпределение по пол между индивидите с активна астма и респираторно здравите контроли.

1.2. Сравнение по възраст

По отношение на възрастта, в изследваните популации, индивидите с астма са с по-ниска възраст от контролните индивиди (средна възраст за астматици 47.6, а за контроли 49.9, $p=0.002$) (фиг.5)

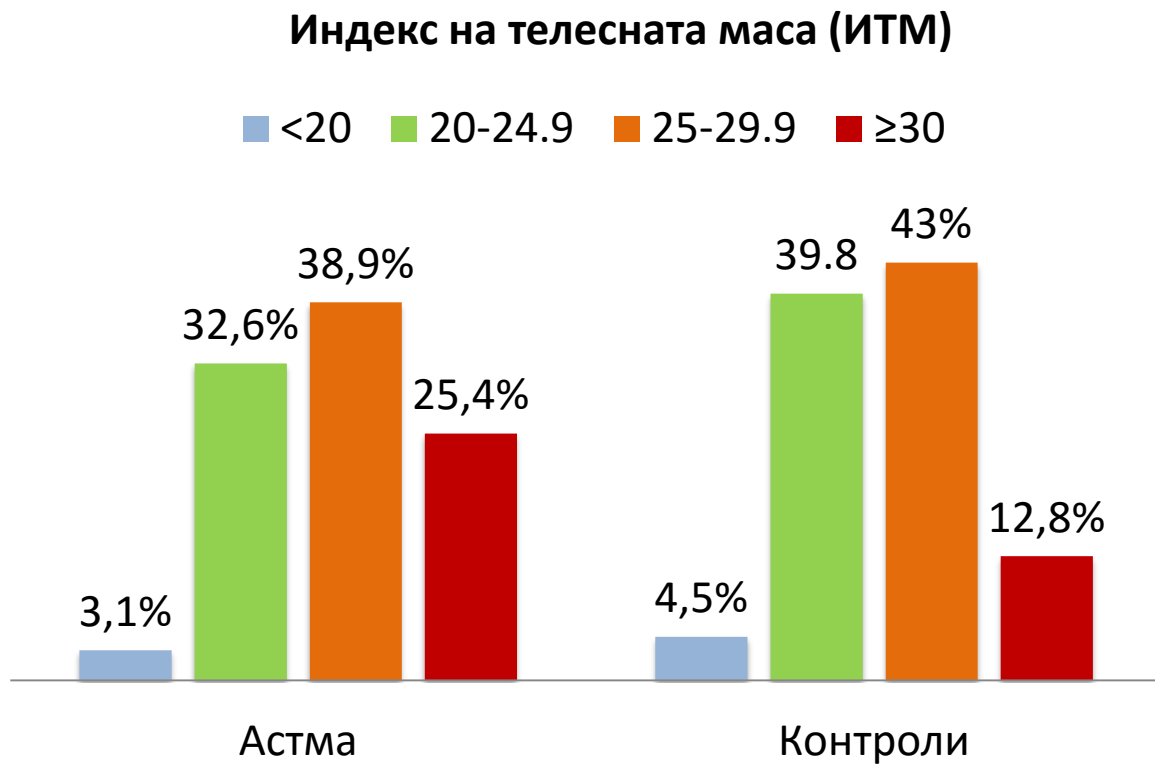


Фиг. 5 Разпределение по възраст на астматици и контроли.

1.3. Обезитет

Значимо по-голям процент от индивидите с активна астма се характеризират с ИТМ по-висок от 30 (25.4%) в сравнение с контролната кохорта (12.8%), $p<0.001$ (Фиг.6). ИТМ е разделен на интервали, които са широко приети в медицинските среди (ИТМ < 20 – ниско тегло, ИТМ 20-

24.9 – нормално тегло, ИТМ 25-29.9 – наднормено тегло, ИТМ ≥ 30 – затлъстяване)



Фиг. 6 Разпределение на астматиците и на респираторно-здравите контроли според индекса на телесна маса (ИТМ).

1.4. Тютюнопушене

По отношение на пушаческият статус не бяха открити статистически значими разлики между двете групи.

2. Описание на белодробната функция и алергичният статус

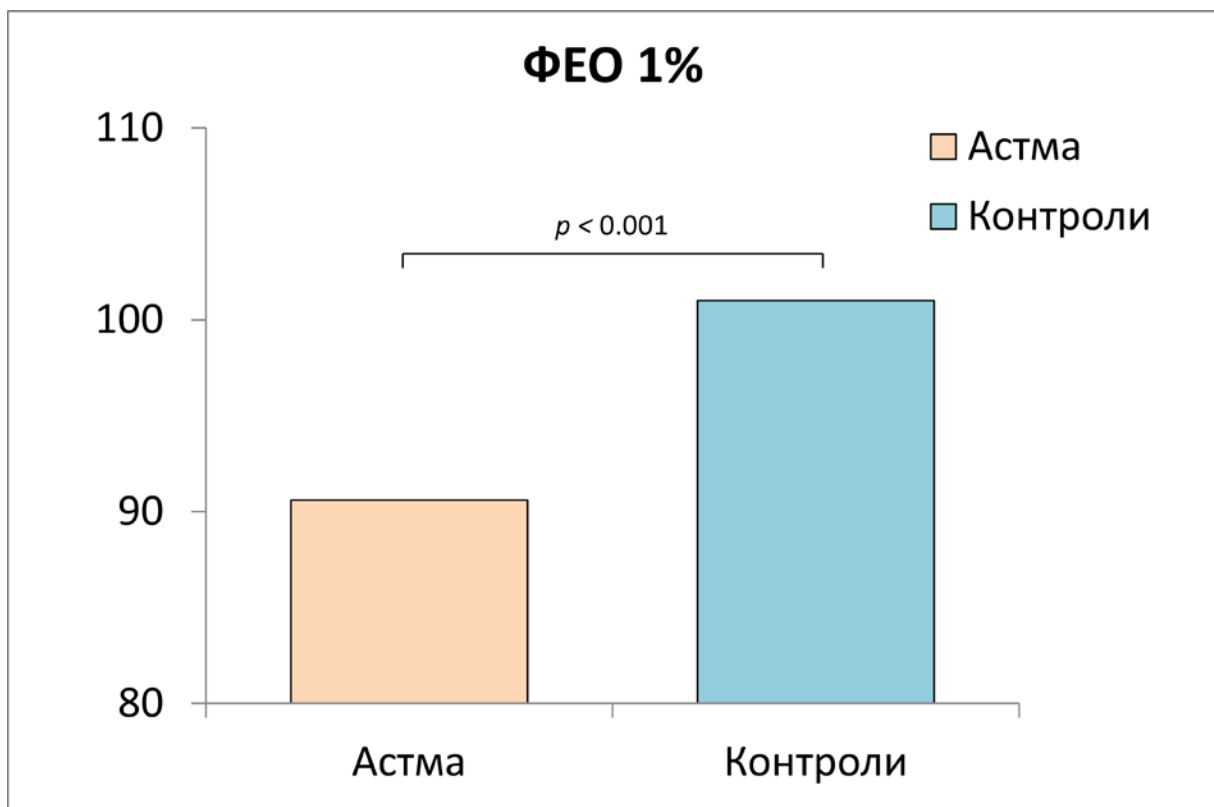
Клиничните параметри на двете групи са представени на Табл. 2

Табл. 2 Характеристика на индивидите с астма и респираторно-здравите индивиди по отношение на ФЕО1% от предвидена стойност, фракция на издишан азотен оксид (FENO), бронхиална хиперреактивност, сенсibiliзация към аеро-алергени, отговаряща на положителна кожно-алергична проба (КАП) към даден алерген, както и брой на положителните КАП.

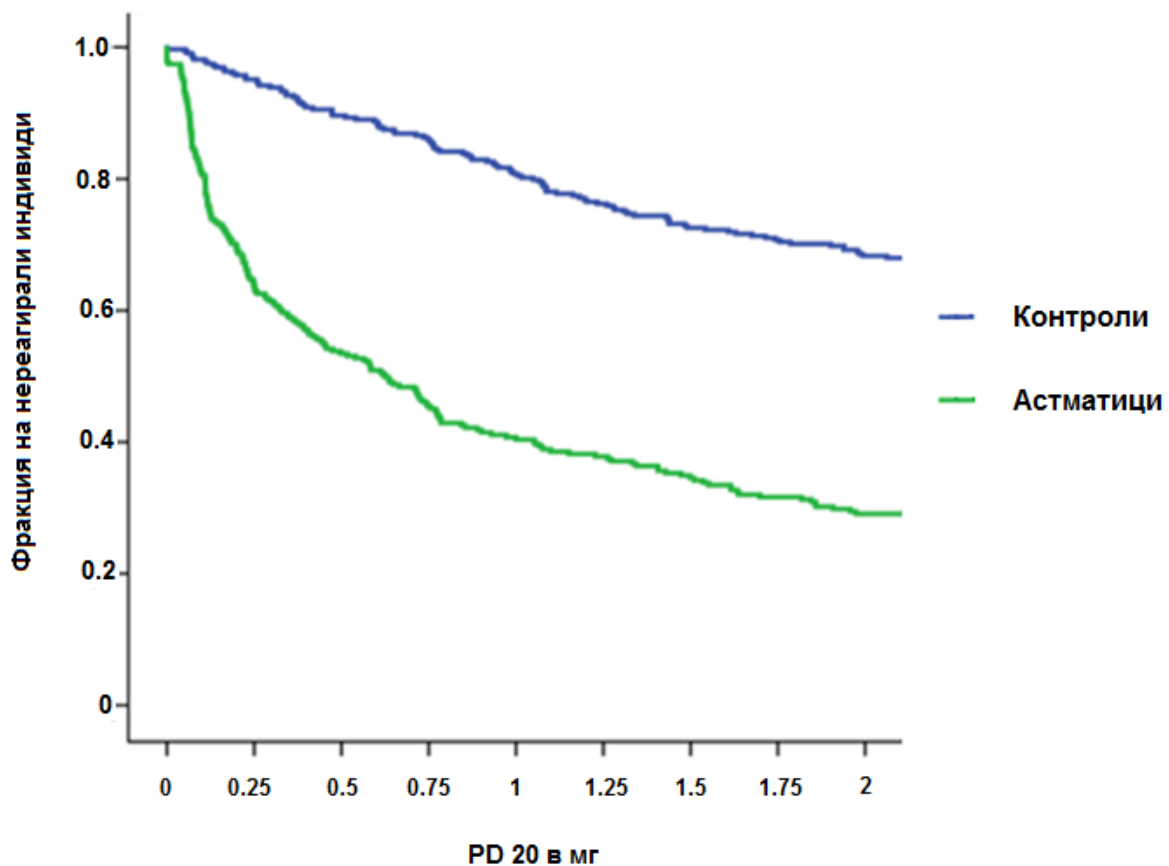
	Активна астма брой (%)	Контроли брой(%)	P стойност
ФЕО 1 %	90.6±17.6	101.0±12.9	<0.001
FeNO (ppb)	26.88±24.3	19.03±11.0	<0.001
Бронхиална хиперреактивност	70.9%	32.0%	<0.001
Поне 1 положителна КАП	71.8%	33.1%	<0.001
Брой на положителните КАП при сенсibiliзираните индивиди			
1	19.1%	35.6%	<0.001
2	15.3%	28.3%	<0.001
3	18.2%	15.2%	<0.001
≥4	47.4%	20.9%	<0.001

2.1. Белодробни параметри и бронхиална хиперреактивност

Индивидите с астма очаквано имаха значително по-ниска стойност на ФЕО1% (процент от предвидената стойност) в сравнение с респираторно-здравите контроли (90.6% и 101%, съответно, $p < 0.001$) (Фиг.7), но също така много по-ясно изразена бронхиална хиперреактивност (представена като провокационна доза на метахолин, която предизвиква намаляване на ФЕО1% с 20% (PD 20) до 1.96 мг/мл), като съответно 70.9% от астматиците имат проявена бронхиална хиперрекативност в сравнение с 32% от контролите, $p < 0.001$ (Фиг.8).



Фиг.7 ФЕО 1 % от предвидената стойност за астматици и контроли.

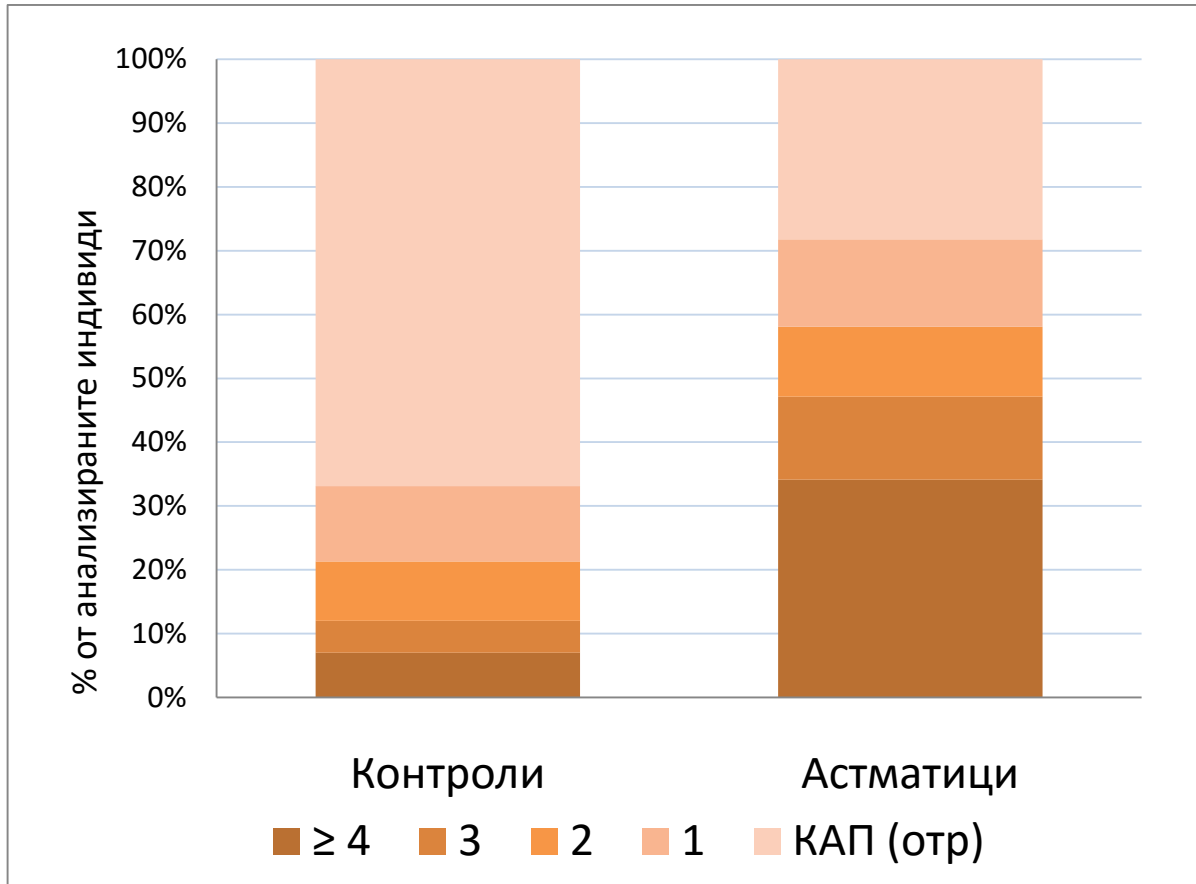


Фиг.8 Графика, представяща съответната част от астматиците и контролите, които не са реагирали на провокация с метахолин.

2.2. Алергенна сенсibilизация

Алергенната сенсibilизация най-малко към един аеро-алерген от изследваните чрез кожно алергични проби 11 алергена, беше също така по-често наблюдавана в групата на астматиците (71.8% за астматици сравнено с 33.1% за контролите, $p < 0.001$). В допълнение, значимо по-голяма част от индивидите с активна астма са полисенсibilизирани, т.е. имат четири или

повече положителни КАП, сравнени с контролната група (47.4% срещу 20.9%, $p < 0.001$) (Фиг.9)



Фиг.9 Разпределение на степента на сенсбилизация между двете изследвани групи.

3. Респираторни симптоми и различни типове кашлица

3.1.Честота на белодробните симптоми

Всички основни симптоми, които са съобщени за последните 12 месеца, са значително по-често проявени в групата на астматиците в сравнение с контролната група. (Табл.3)

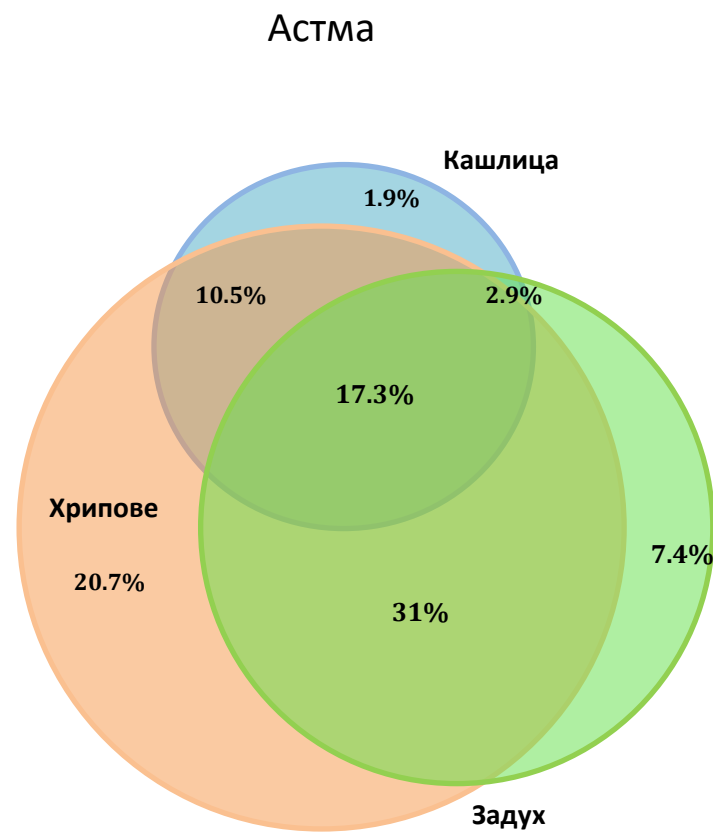
Табл.3 Честота на симптомите, които двете изследвани групи са съобщили.

Симптоми	Астма %	Контроли %	р стойност
Продължителна кашлица	32.5	11.1	<0.001
Сутрешна кашлица	42.5	15.5	
Продуктивна кашлица	36.1	6.8	
Свирене в гърдите (хрипове)	79.4	9.2	
Свирене в гърдите и задух	58.7	1.3	
Задух	36.1	2.5	

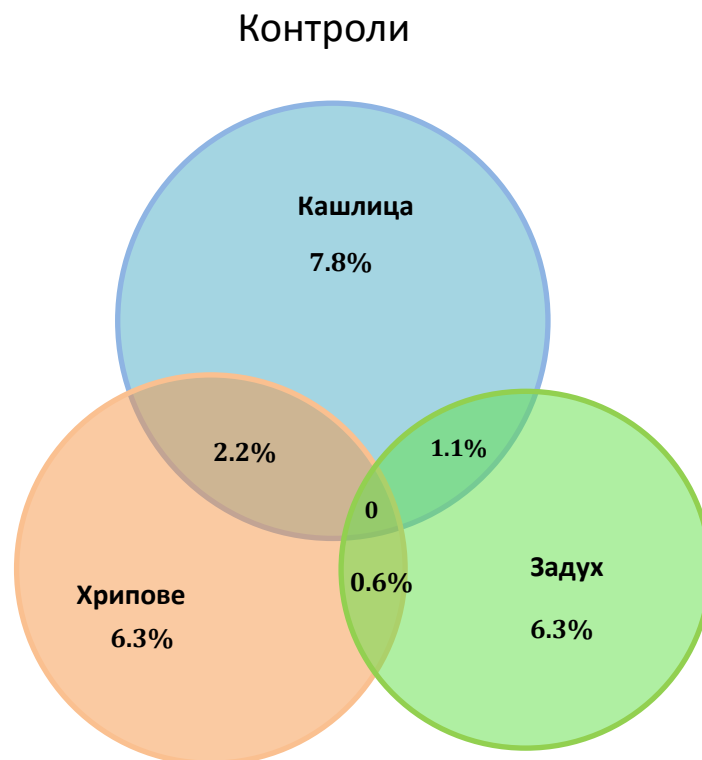
3.2.Фенотипи с различно припокриване на симптомите

Най-често съобщаваните симптоми бяха свиркаци хрипове (79.2% vs 9.2%), свирене в гърдите в съчетание със задух (58.7% vs 1.3%), и сутрешна кашлица (42.5% vs 15.5%), а също така продуктивна кашлица (36.1% vs 6.8), задух (36.1% vs 2.5%) и продължителна кашлица (32.5% vs 11.1%), всички разлики са значими с ниво на значимост $p < 0.001$. В

допълнение, когато се представи степента на припокриване на някои от основните симптоми, допълнително се подсилва усещането за комплексността на симптоматичната картина при пациентите с астма (фиг.10 и фиг.11).



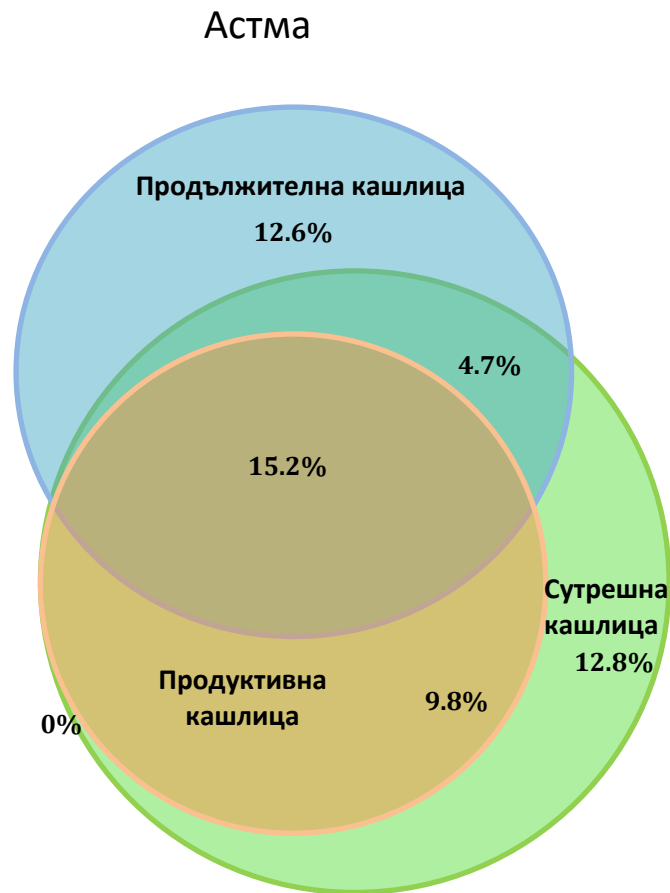
Фиг. 10 Степен на припокриване (overlap) между отделните симптоми в групата на астматиците с активна астма



Фиг.11 Различните симптоми представени в групата на контролите.

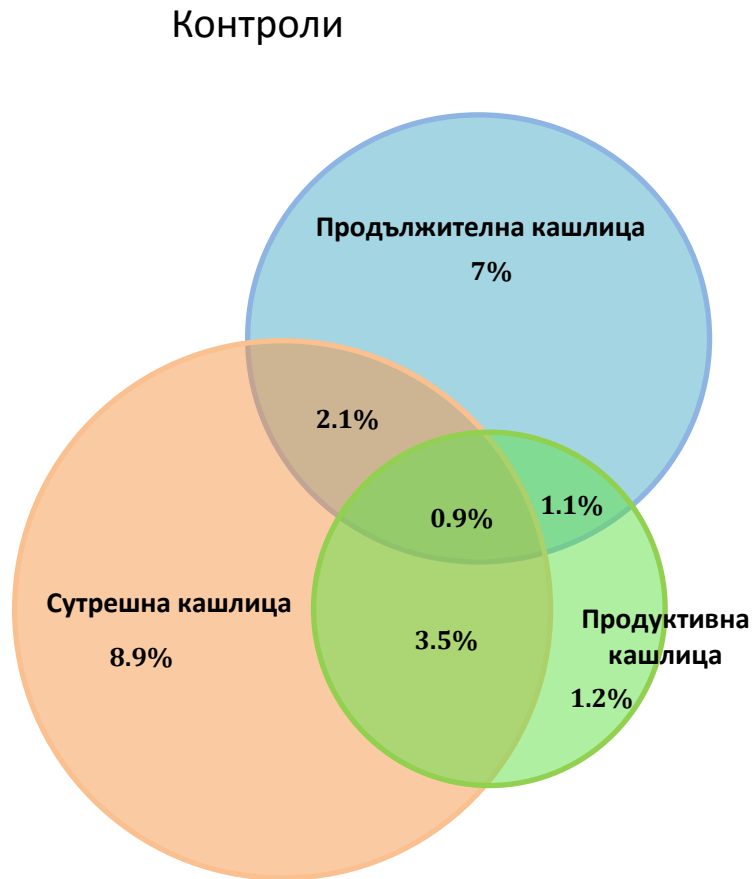
3.3.Фенотипи на кашлицата

Интерес представлява Venn-диаграмата, представяща нивото на припокриване на различните видове кашлица. По този начин ясно се илюстрира, че астматиците имат много по-комплексни и многослойни оплаквания и също така, например, съобщават за наличието на продуктивна кашлица винаги в присъствието на продължителна и/или сутрешна кашлица (фиг.12)



Фиг.12 Степен на припокриване на кашличните симптоми в групата на астматиците с активна астма.

Контролните индивиди от друга страна, много по-рядко съобщават за кашлични оплаквания и то най-вече под формата на единични симптоми, като само една минимална част (0.9%) съобщават за наличието на сутрешна, продължителна и продуктивна кашлица едновременно (фиг. 14)



Фиг. 13 Разпределение на кашличните симптоми в групата на контролите.

4. Рискови фактори за частично контролирана и неконтролирана астма

Резултатите от този анализ отграничиха няколко фактора, които са асоциирани с по-ниско ниво на контрол на астмата. Нарастващата възраст

се асоциира както с частично контролирана (OR, 95% доверителен интервал (CI), 1.02 (1.01 – 1.04)), така и с неконтролирана астма (OR 1.04, CI (1.01 – 1.06)). Женският пол също се асоциира значимо както с частично контролирана (OR 1.66, CI (1.12 – 2.48)), така и с неконтролирана астма (OR 2.23, CI (1.24 – 4.01)). Затлъстяването ($ITM \geq 30$) е рисков фактор за неконтролирана астма (OR 2.54, CI (1.46 – 4.45)), но не и за частично контролирана. Изследвайки асоциацията на различните типове кашлица с нивото на контрол на астмата, резултатите показаха, че всички изследвани типове кашлица – продуктивна, сутрешна и продължителна – са свързани с увеличен риск както за частично контролирана, така и неконтролирана астма (Табл. 4).

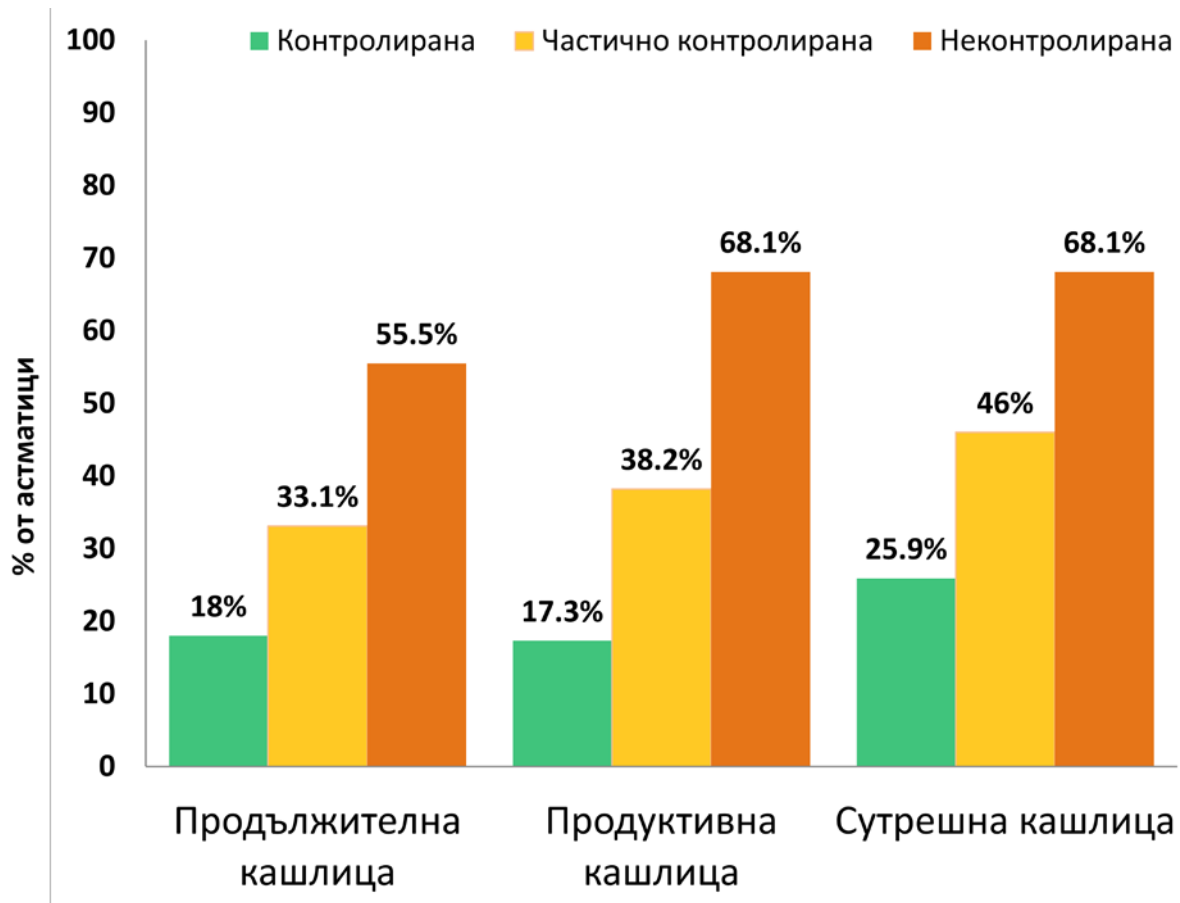
Табл.4 Рисковите фактори, които са свързани с частично контролирана и неконтролирана астма при мултивариатетния регресионен анализ. Статистически значимите резултати са с по-дебел шрифт

		Частично контролирана астма OR (95% CI)	Неконтролирана астма OR (95% CI)
Възраст	Нарастваща	1.02 (1.01 – 1.04)	1.04 (1.01 – 1.06)
Пол	Женски	1.66 (1.12 – 2.48)	2.23 (1.24 – 4.01)
Атопия	Да	0.80 (0.51 – 1.25)	0.87 (0.47 – 1.61)

БМИ (кг/м ²)	Под 20	1.27 (0.44 – 3.60)	1.04 (0.27 – 4.07)
	25-29.9	1.06 (0.68 – 1.66)	1.09 (0.64 – 1.86)
	Над 30	1.21 (0.708 – 2.05)	2.54 (1.46 – 4.45)
Продължителна кашлица	Да	2.26 (1.42 – 3.56)	4.18 (2.33 – 7.50)
Продуктивна кашлица	Да	2.99 (1.89 – 4.74)	6.69 (3.58 – 12.52)
Сутрешна кашлица	Да	2.08 (1.38 – 3.12)	4.68 (2.64 – 8.31)

5. Честота на кашлицата сред астматици с различно ниво на контрол на астмата

С влошаването на контрола на астмата, честотата на различните типове кашлица се увеличава значително. В групата на частично контролираната астма, 33.1% съобщават за наличието на продължителна кашлица, 38.2% за продуктивна кашлица и 46% за сутрешна кашлица. За индивидите с неконтролирана астма тази честота е още по-значима, съответно 55.5% съобщават за продължителна кашлица, 68.1% за продуктивна и 68.1% се оплакват от сутрешна кашлица (фиг.14)



Фиг. 14 Пропорция от астматиците с контролирана, частично контролирана и неконтролирана астма, които съобщават за различните типове кашлица.

Резултати, свързани със задача №2

1. Дефиниция и честота на избраните параметри за тежестта на астмата.

Начинът, по който са дефинирани отделните параметри и съответните фенотипи, е описан подробно в частта „методи“ на настоящия труд. Респективната честота на всеки един от избраните признаци за тежест, е представена на табл. 5

Табл.5 Дефиниция и честота на всеки един от избраните параметри за тежест на астмата.

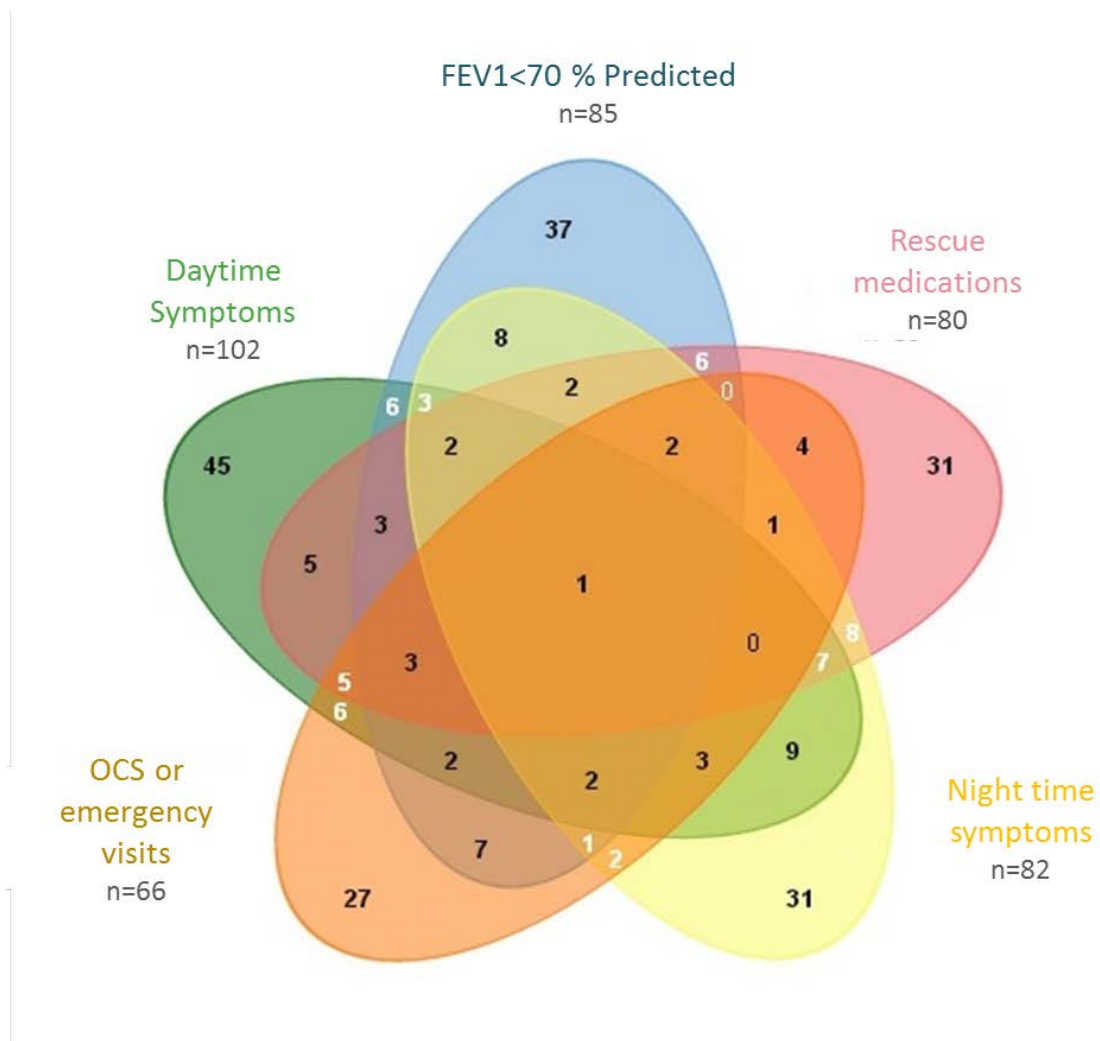
Параметри на тежестта на астмата	Брой (% от астматиците, n=744)
Множество симптоми през деня (четири или повече симптоми, налични на фона на противоастматична терапия)	102 (13.7%)
ФЕО 1 под 70% от предвидената стойност	85 (11.4%)
Многократно ежедневно или почти ежедневно използване на SABA	80 (10.8%)
Нощни симптоми най-малко една нощ или повечето нощи от седмицата	82 (11.0%)
Хоспитализация или посещение на спешен център заради респираторни проблеми, използване на перорални кортикостероиди регулярно или по време на екзацербация	66 (8.9%)

От всички анализирани индивиди с активна астма (общ брой 744), множество симптоми през деня бяха съобщени от 102 индивиди (13.7%), а нощни симптоми най-малко един път в седмицата са съобщили 82 (11.0%) от астматиците. Намалена белодробна функция, която съответства на ФЕО1 под 70% от предвидената стойност, се открива в 11.4%, а 10.8% от

астматиците използват бързо действащи бета-миметици ежедневно или почти ежедневно. Екзацербации на астмата, дефинирани като нужда от спешна помощ поради белодробни оплаквания и/или използване на орални кортикостероиди, бяха съобщени от 8.9% от астматиците.

2. Описание на астматичните фенотипи с различна тежест

Индивидите с активна астма бяха разделени на три групи с различна степен на тежест, която е определена от различната степен на припокриване на избраните пет параметри (фиг. 15).



Фиг. 15 Venn-диаграма, която показва съответната част от астматиците, които се характеризират само с отделни параметри на тежест, както и тези, при които специфичният фенотип се формира от различната степен на припокриване на всеки от параметрите.

2.1. Честота на фенотипните белези за астматична тежест

Резултатите от това проучване показват, че 23% от астматиците се характеризират с един от избраните параметри на тежест („астма с един параметър на тежест“, “one severity sign”), като в същото време 13.2% имат два или повече от тези параметри („астма с най-малко два параметъра на тежест“, “at least two severity signs”). Като цяло, 36.2% (общ брой 269) от астматиците са съобщили за поне един от изследваните параметри на тежест на астмата (“any severity sign”). Третата изследвана група се състои от астматици, които не притежават никой от избраните признаци на тежест и те, в съответствие, са описани като такива с „нетежка“ астма (475 астматици).

2.2. Общи характеристики

И трите астматични групи, независимо от степента на тежест на астмата, са сравнени със същата контролна група от индивиди без респираторни заболявания, използвана за цел 1. Общите характеристики на тези групи индивиди са описани в табл. 6

Табл.6 Описание на трите астматични групи и контролната група по отношение на възраст, пол, индекс на телесна маса и тютюнопушене. NS- без статистически значима разлика

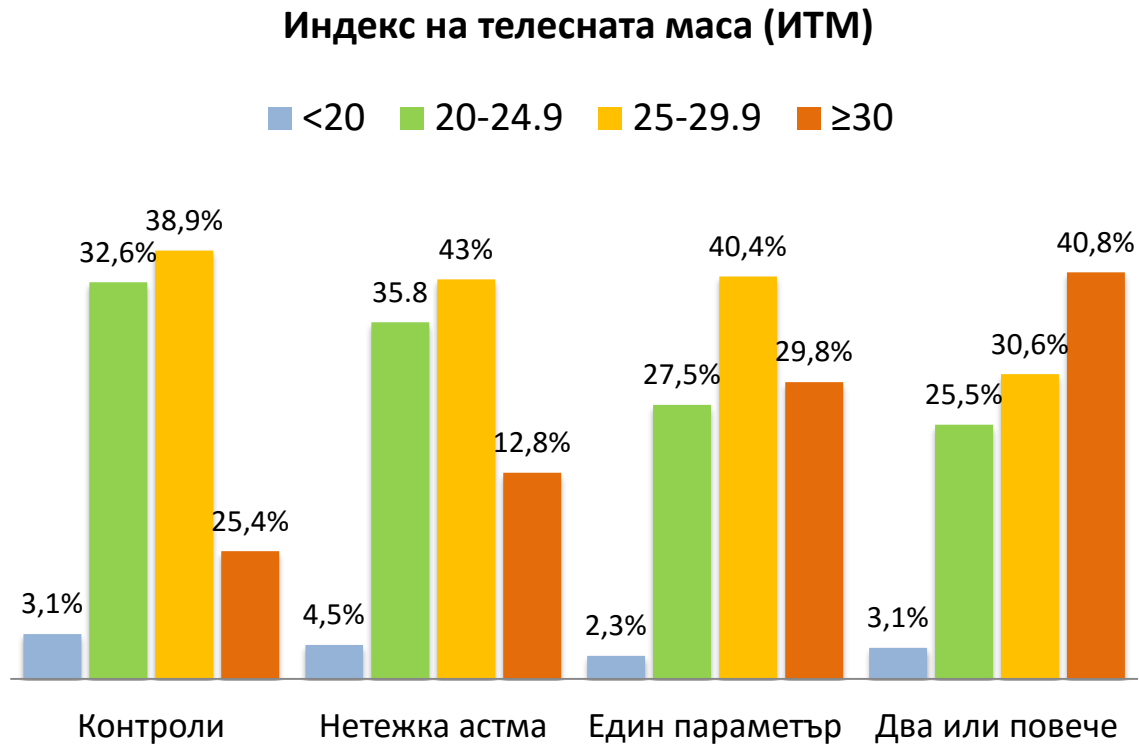
	Контроли	Нетежка астма	Астма с един параметър	Астма с два или повече параметри	Р-стойност астма	Р-стойност астма/контроли
Възраст	49.9 ± 15.5	44.9 ± 15.1	50.9 ± 15.1	54.6 ± 14.9	<0.001	0.002
Пол (женски)(%)	53.2	60.2	63.2	67.3	NS	<0.001
ИТМ (кг/м2) (%)						
<20	4.5	3.4	2.3	3.1		
20-24.9	39.7	35.8	27.5	25.5	<0.001	<0.001
25-29.9	43.0	40.1	40.4	30.6		
≥30	12.8	20.7	29.8	40.8		
Тютюнопушене (%)						
Непушачи	54.1	56.5	48.5	36.7	<0.05	NS
Бивши пушачи	35.4	34.0	34.5	41.8		
пушачи	10.5	9.5	17.0	21.5		

2.2.1. Разпределение по възраст и пол

Измежду трите групи индивиди с астма, тези с най-висока степен на тежест се характеризират с по-голяма възраст (средна възраст 54.6 ± 14.9), сравнени с тези с един белег на тежест (50.9 ± 15.1) и с нетежка астма (44.9 ± 15.1), $p < 0.001$. Също така астматиците, независимо от тежестта на астмата, се различаваха значимо по възраст от контролната група (49.9 ± 15.5), ($p = 0.001$). Женският пол бе по-често срещан при астматиците, отколкото при контролите, но без разлика между отделните астматични групи.

2.2.2. Телесна маса

Обезитетът е значително по-често асоцииран с по-тежка степен на астма, като 40.8%, 29.8%, 20.7% и 12.8% се характеризират с ИТМ над 30 съответно за астматиците с намаляваща степен на тежест на астмата и за респираторно здравите индивиди ($p < 0.001$) (фиг.16).



Фиг.16 Разпределение на ИТМ сред анализирани групи астматици и респираторно-здрави контроли. Индивидите с най-тежък астматичен фенотип значително по-често се характеризират със затлъстяване

2.2.3. Тютюнопушене

Отделните групи астматици се различават значимо и по отношение на тютюнопушенето – честотата на тютюнопушенето за астматиците с намаляваща степен на тежест на астмата, е съответно 21.5%, 17% и 9.5% ($p < 0.05$). Статистически значима разлика по този параметър не беше открита между контролите и астматиците.

2.3. Белодробна функция

Основните белодробни параметри са представени на табл. 7

Табл. 7 Характеристика на белодробните функции на астматичните групи с нарастваща тежест и на контролната група. Включените в анализа параметри са форсиран витален капацитет (ФВК), фракция на издишания азотен оксид (FENO), коефициент ФЕО1/ФВК < 0.70, както и бронхиална реактивност към метахолин. NS - без статистическа значимост

	Контроли	Нетежка астма	Астма с един параметър	Астма с два или повече параметри	Р- стойност астма	Р- стойност астма/ контроли
ФВК (в литри)	4.34 ± 1.08	4.35 ± 1.08	3.86 ± 1.11	3.36 ± 1.21	<0.001	<0.001
FENO (ppb)	19.0 ± 11.0	26.4 ± 21.4	27.1 ± 24.6	28.6 ± 26.9	NS	<0.001
ФЕО1/ФВК < 0.70 (%)	4.0	6.4	25.7	32.0	<0.001	<0.001
Бронхиална хиперреактивност (%)	32.0	67.9	77.6	88.2	NS	<0.001

2.3.1. ФВК и коефициент ФЕО1/ФВК

ФЕО 1 е параметър, който е включен още при дефинирането на отделните характеристики на тежест на астмата, но сравнението по отношение на ФВК показва значително по-ниски абсолютни стойности в групата с най-тежка астма (3.36 ± 1.21 литри), сравнени с тези с по-малка

степен на тежест (3.86 ± 1.11 литри) и тези с нетежка астма (4.35 ± 1.08 литри), както и здравите контроли (4.34 ± 1.08 литри) ($p < 0.001$). Също така, близо една трета от астматиците с два или повече белега за тежест на астмата (32%) имат патологично съотношение на ФЕО1/ФВК. Индекса на Тифно за групата с един белег на тежест е 25.7%, а от тези с нетежка астма само 6.4% имат това патологично съотношение, като разликите са статистически значими.

2.3.2. Бронхиална хиперреактивност

Положителна бронхиалната хиперреактивност (провокационна доза на метахолин 1.96 мг/мл, която води до намаляване на ФЕО1 с 20%) се проявява при 88.2% от астматите с най-тежка астма, но тези резултати не достигат статистическа значимост в сравнение с групата с един белег на тежест и с нетежка астма, съответно 77.6% и 67.9%. Все пак е важно да се отбележи, че провокационни проби с метахолин не са извършени на индивиди с намалена белодробна функция (ФЕО1 под 70% от предвидената стойност), също така и при индивиди с по-голяма възраст от 65 години, а също така и тези, които не са дали съгласието си за извършването на това изследване, а това може да доведе до намаляване на статистическата значимост на този параметър.

2.3.3. Фракция на издишан азотен оксид

Фракцията на издишан азотен оксид (FeNO) не се различава значимо между отделните групи астматици, но има значимо по-висока стойност в сравнение с контролните индивиди.

2.4. Сенсibiliзация, използване на медикаменти и ниво на контрол.

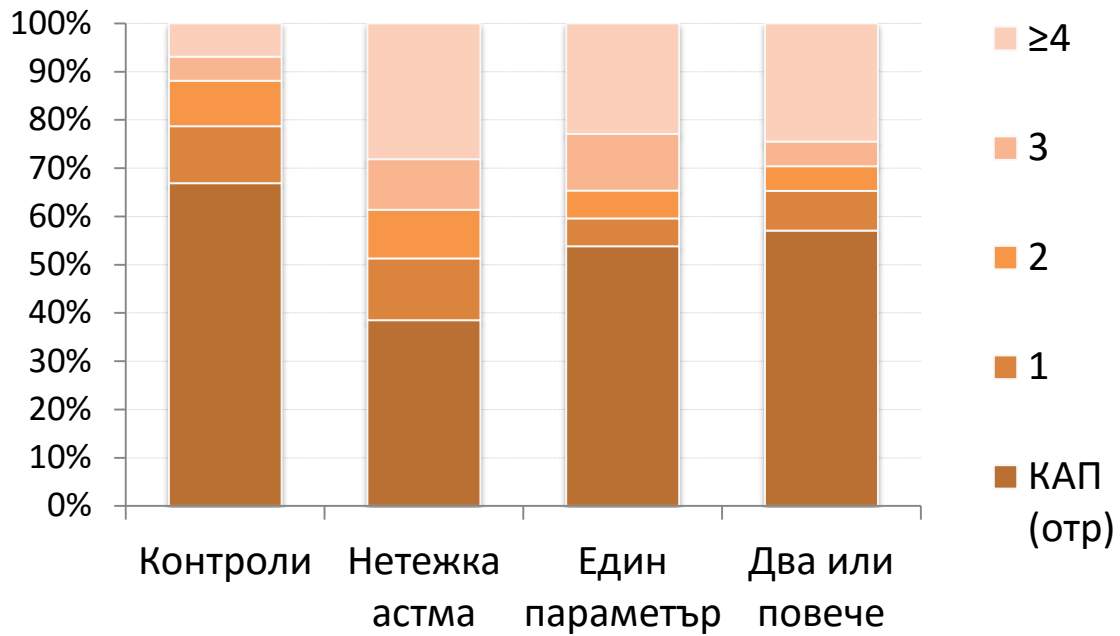
На табл.8 е показана честотата на сенсibiliзация към 11 изследвани аеро-алергена, нивото на контрол на астмата, определено чрез астма контрол тест (Asthma Control Test - АСТ), както и нивото на утилизация на противоастматични медикаменти.

Табл.8 Разпределение на изследваните групи по отношение на алергенна сенсibiliзация, употреба на медикаменти и ниво на контрол на астмата. КАП – кожно-алергични проби, ИКС – инхалаторни кортикостероиди, ДДБА – дълго действащи бета-2 агонисти, АСТ – астма контрол тест, N/A – неприложимо, NS – без статистическа значимост

	Контроли	Нетежка астма	Астма с един параметър	Астма с два или повече параметри	Р- стойност астма	Р- стойност астма/ контроли
Положителни КАП						
0	66.9	38.5	53.8	57.1		
1	11.8	12.8	5.8	8.2	NS	<0.001
2	9.4	10.1	5.8	5.1		
3	5.0	10.5	11.7	5.1		
≥4	6.9	28.1	22.9	24.5		
ИКС / ИКС +ДДБА (%)	N/A	53.1	70.2	79.6	<0.001	N/A
”Добре контролирана” АСТ≥20 (%)	N/A	84.4	65.4	28.8	<0.001	N/A

2.4.1. Алергенна сенсibilизация

Разликата в сенсibilизацията към аеро-алергени не достига статистическа значимост, но въпреки това се забелязва тенденция, за това астматиците с нетежка астма да са по-често сенсibilизирани от индивидите с по-тежка астма. Значително по-малка пропорция от контролните индивиди са сенсibilизирани към множество алергени в сравнение с астматиците (фиг 17).



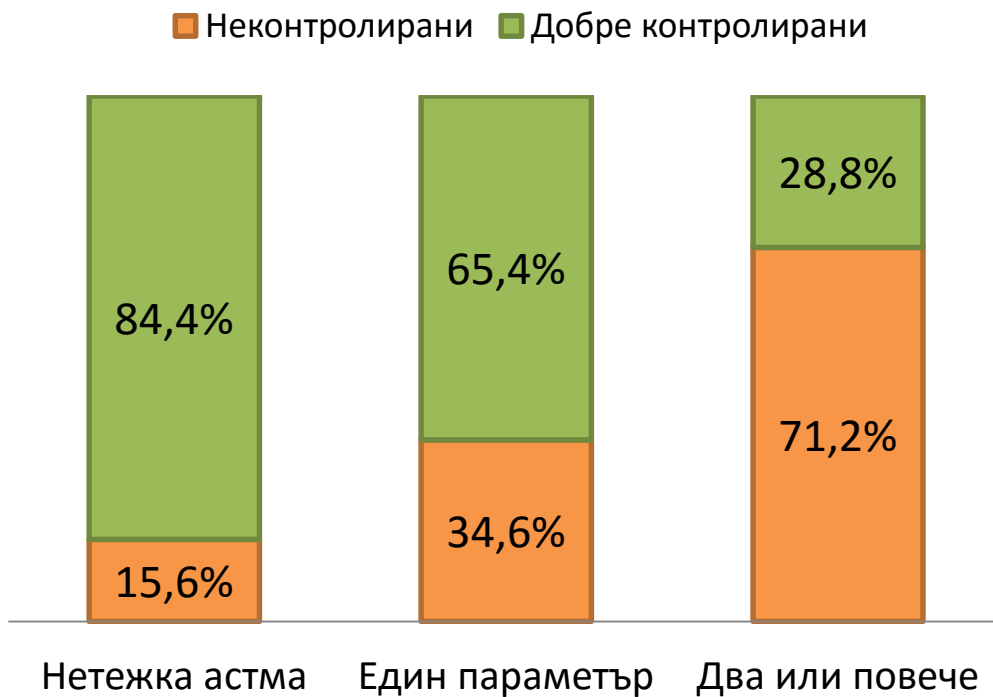
Фиг.17 Сенсibiliзация към моно- или поли- алергени в астматичните групи с различна степен на тежест и контролните индивиди.

2.4.2. Противоастматични медикаменти

Инхалаторните кортикостероиди, било като монотерапия или в комбинация с дълго действащ бета-2 агонист, са използвани от 79.6% от астматите с два или повече белега на тежест на астмата, което е значимо повече от нивото на употреба на тези медикаменти от групата на астматици с нетезка астма (53.1%, $p < 0.001$), но не се различава статистически значимо от това на астматиците с един параметър на тежест (70.2%, $p = 0.09$).

2.4.3. Ниво на астматичен контрол

Нивото на контрол на астмата е определено от резултатите от Астма Контрол Теста (Asthma Control Test - АСТ). Само 28.8% от индивидите в групата с два или повече белега на тежест, са добре контролирани, мярка за което е резултат от АСТ по-висок от 19. Тези резултати са статистически значимо по-ниски от тези на астматиците с един белег на тежест, от които 65.4% са с добро ниво на контрол, както и с тези с нетежка астма, при които 84.4% са добре контролирани ($p < 0.001$) (фиг. 18)



Фиг 18. Съотношение между неконтролирани и добре контролирани индивиди в трите групи с астма с нарастваща степен на тежест.

2.5. Фактори, асоциирани с тежестта на астмата

2.5.1. Бивариатетен анализ

По-тежката степен на астма се асоциира с редица рискови фактори, описани на табл. 9

Табл.9 Рискови фактори, свързани с по-тежко проявление на астмата. Статистически значимите фактори са отразени със задебелен шрифт в таблицата.

Рискови фактори	Астма	Астма
	с най-малко един параметър на тежест	с два или повече параметри на тежест
OR (CI)		
Възраст	1.03 (1.02 – 1.04)	1.04 (1.02 – 1.05)
Пол (женски)	1.13 (0.79 – 1.63)	1.36 (0.86 – 2.06)
Тютюнопушене	2.07 (1.22 – 3.51)	3.46 (1.85 – 6.46)
ИТМ > 30	1.63 (1.10 – 2.42)	2.65 (1.67 – 4.19)
Назална обструкция	0.96 (0.66 – 1.40)	1.58 (1.02 – 2.47)
Атопия	0.68 (0.45 – 1.06)	0.69 (0.39 – 1.22)
Продължителна кашлица	1.48 (1.02 – 2.15)	3.51 (2.24 – 5.48)
Сутрешна кашлица	1.81 (1.27 – 2.57)	3.29 (2.09 – 5.18)
Продуктивна кашлица	2.66 (1.84 – 3.82)	6.38 (3.97 – 10.24)

При бивариатетния анализ, възрастта е рисков фактор за всяко от двете нива на тежест на астмата. Тютюнопушенето е фактор, свързан с астма с по-ниска степен на тежест (OR 2.07 (95% CI 1.22–3.51)), но тази асоциация е даже и по-изразена с астмата, характеризирана най-малко с два белега на тежест (OR 3.46 (95% CI 1.85–6.46)). Затлъстяването е друг рисков фактор, който е асоцииран и с двете степени на тежест на астмата (OR 1.63 (95% CI 1.10 – 2.42)), за астмата с един параметър на тежест и за тази с два или повече параметри (OR 2.65 (95% CI 1.67 – 4.19)). Назалната обструкция е значимо асоцииран фактор само за астма с два или повече параметри на тежест (OR 1.58 (95% CI 1.02 – 2.47)). Независимо, че не е достигната статистическа значимост при анализа на атопията, се забелязва тенденция за това, че алергенната сенсибилизация не е фактор, който допринася за по-тежките прояви на астмата. Обратно на това, различните подтипове на кашлица имат изразено влияние върху степента на тежест на астмата. Така за астмата с един белег на тежест, продължителната кашлицата (OR 1.48 (95% CI 1.02 – 2.15)), сутрешната кашлица (OR 1.81 (95% CI 1.27 – 2.57) и продуктивната кашлица (OR 2.66 (95% CI 1.84 – 3.82)) са фактори, които показват значима асоциация с това ниво на астматична тежест. Още по-изразено това влияние се забелязва и за най-високата степен на тежест на астмата, характеризираща се с най-малко два белега на тежест, съответно за продължителна кашлица (OR 3.51, 95% CI

2.24 – 5.48), сутрешна кашлица (OR 3.29, 95% CI 2.09 – 5.18) и продуктивна кашлица (OR 6.38, 95% CI 3.97 – 10.24).

2.5.2. Мултивариатетен анализ

При мултивариатетния анализ, по-голямата възраст, както и продуктивната кашлица са факторите, които са свързани с астма с поне един белег на тежест. За астмата с два или повече фенотипни белега на тежест, асоцираните фактори, които имат статистическа значимост, са възраст, тютюнопушене, обезитет и продуктивна кашлица. (табл.10)

Табл. 10 Рискови фактори, асоциирани с по-голяма тежест на астмата при мултивариатетния анализ. Статистически значимите фактори са означени със задебелен шрифт. OR (95% CI) – относителен риск и 95% доверителен интервал.

Рискови фактори	Астма	Астма
	с най-малко един параметър на тежест	с два или повече параметри на тежест
	OR (95% CI)	
Възраст	1.02 (1.01 – 1.04)	1.03 (1.02 – 1.05)
Тютюнопушене	1.57 (0.90 – 2.74)	2.21 (1.11 – 4.40)
ИТМ > 30	1.47 (0.97 – 2.21)	2.13 (1.28 – 3.57)
Назална обструкция	0.88 (0.59 – 1.31)	1.31 (0.80 – 2.16)
Продуктивна кашлица	2.22 (1.50 – 3.26)	4.60 (2.29 – 7.58)

Резултати, свързани със задача №3

1. Базови характеристики на пациентите

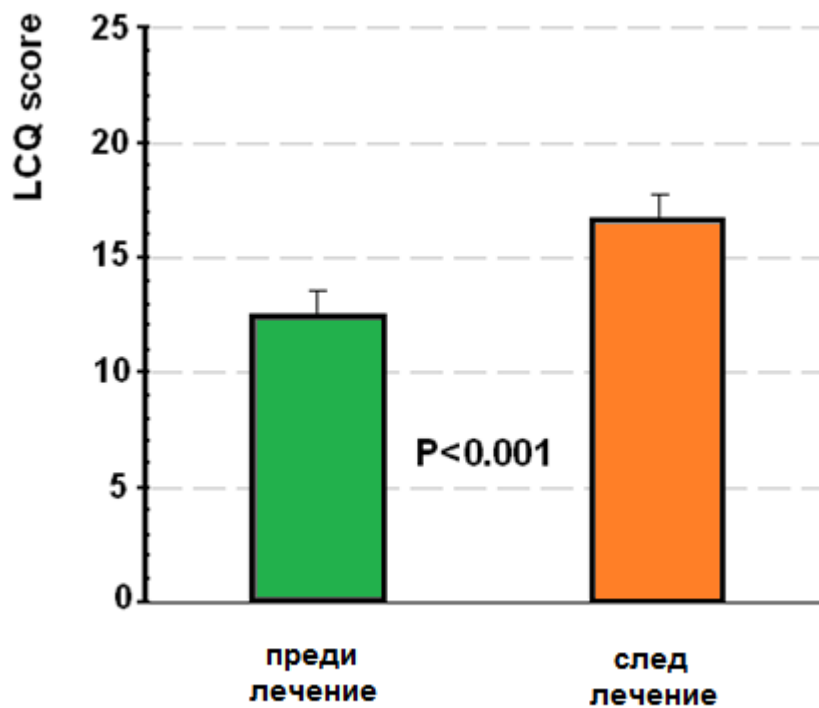
Базовите характеристики на пациентите, както и белодробните параметри, алергенната сенсибилизация и продължителността на кашлицата, са представени на Табл. 11

Табл.11 Основни характеристики на изследваната кохорта от пациенти, измерени при първата визита

Базови характеристики на пациентите	
Възраст (средна, стандартно отклонение)	43 ± 17
Женски пол [брой (%)]	9 (64)
Сенсибилизация към алергени [брой (%)]	3 (14)
Общи ИгЕ [IU/mL] (медиана, обхват)	69.9, 28.2 ÷ 96.6
Ринитни симптоми [брой (%)]	12 (86)
Продължителност на кашлицата в седмици (медиана, обхват)	27, 8 ÷ 72
ФВК % предвидена стойност (средна, стандартно отклонение)	110.6 ± 19.9
ФЕО1 % предвидена стойност (средна, стандартно отклонение)	111.2 ± 19.2
Начална ТИВ (средна, стандартно отклонение)	34.46 ± 0.54

2. Резултати от въпросника за кашлица (LCQ)

Субективните ефекти на лечението с монтелукаст бяха определени с помощта на верифициран на български въпросник за кашлица - Leicester Cough Questionnaire (LCQ), като резултатите от него показаха значително подобрение от 12.4 ± 3.4 до 16.6 ± 3.1 (средна стойност и стандартно отклонение, $p < 0.001$) (Фиг.19).



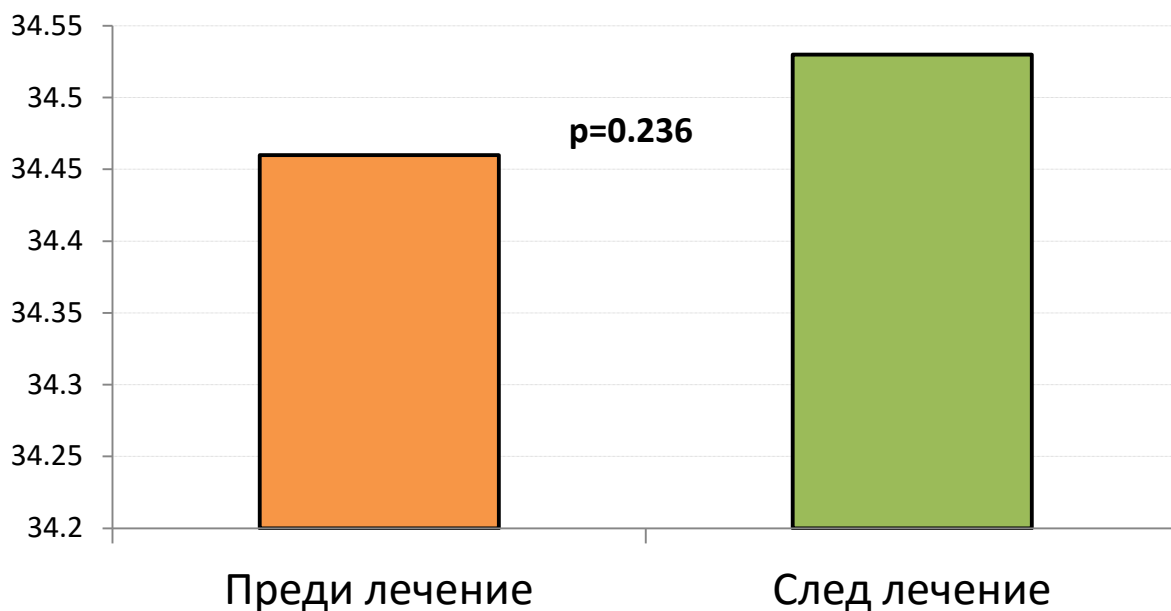
Фиг.19 Среден резултат от въпросника за кашлица (Leicester Cough Questionnaire). По-високите резултати отговарят на по-малко оплаквания от кашлица.

3. Белодробна функция и ТИВ

Белодробните параметри (ФЕО1% от предвидена стойност и ФВК) не се промениха значимо след двуседмичното лечение с монтелукаст.

Температурата на издишания въздух, която беше използвана като параметър, рефлектиращ възпалението на дихателните пътища, също не показва значима промяна (34.46 ± 0.14 vs. 34.53 ± 0.12), резултат, който може да бъде обяснен с това, че нито един от пациентите нямаше значимо ангажиране на долните дихателни пътища, а по-скоро може да се предполага, че кашлицата произхожда от горните отдели на дихателните пътища (фиг 20).

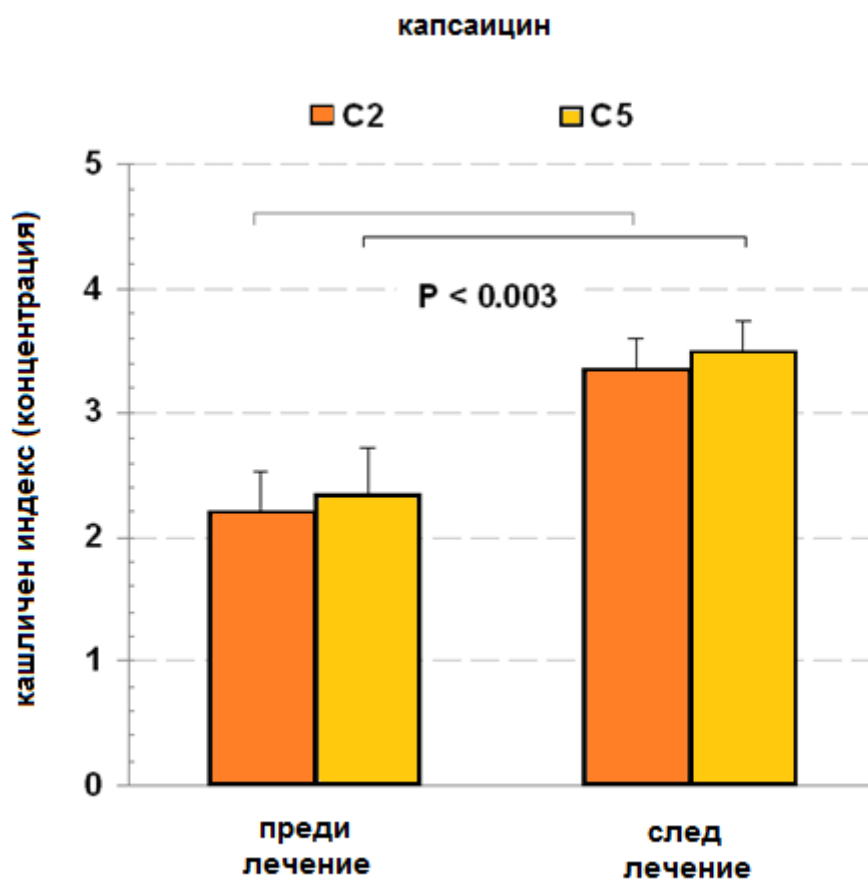
ТИВ



Фиг. 20 Температура на издишания въздух преди и след лечение. Няма значима промяна между стойностите на температурата преди и след лечение

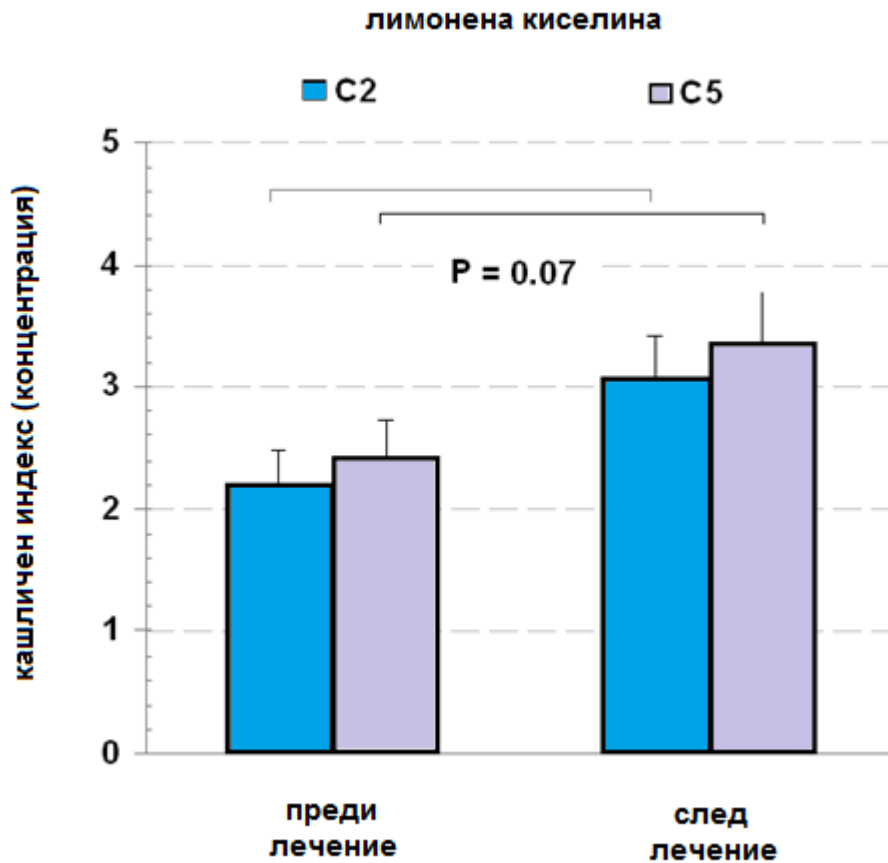
4. Кашличен праг

Обективно, противокашличният ефект на монтелукаст беше отразен чрез значима промяна на кашличния праг към капсаицин, който беше по-значимо изразен за кашличния индекс C5, отколкото за индекса C2 (фиг.21).



Фиг. 21 Кашличният праг към капсаицин нараства значимо след периода на лечение с монтелукаст. C2-концентрацията на капсаицин, която предизвиква две закашляния (лека степен на кашлица), C5 – концентрацията, която предизвиква пет или повече закашляния.

Не бяха достигнати значими разлики в кашличния праг по отношение на лимонената киселина (Фиг. 22).

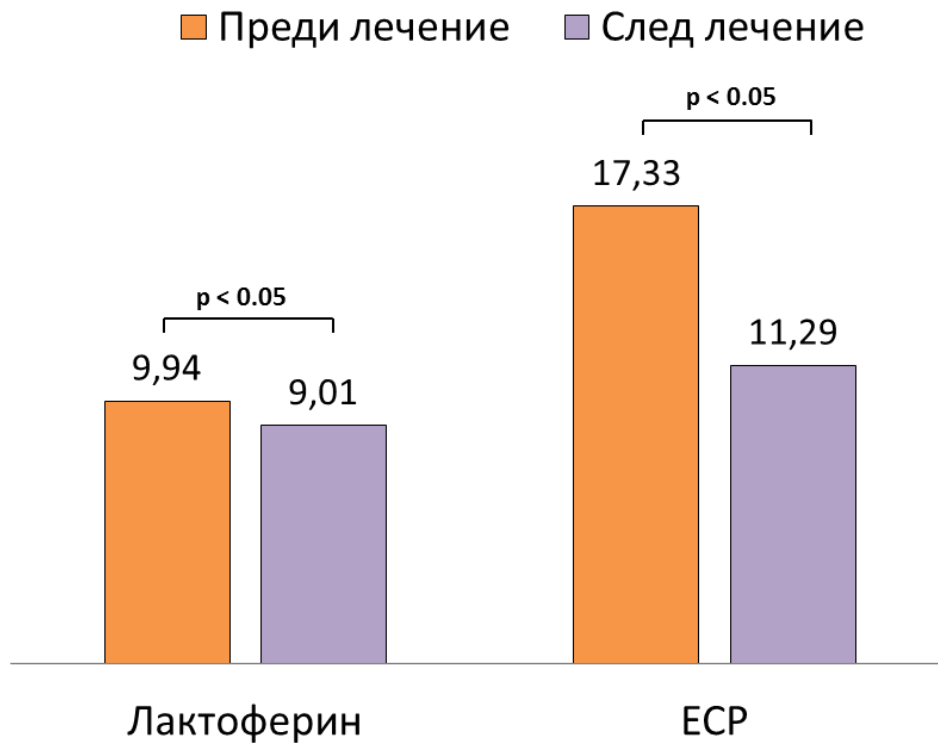


Фиг. 22 Кашличният праг към лимонена киселина нараства след лечението с монтелукаст, но не достига статистическа значимост.

5. Възпалителни маркери в кръвта

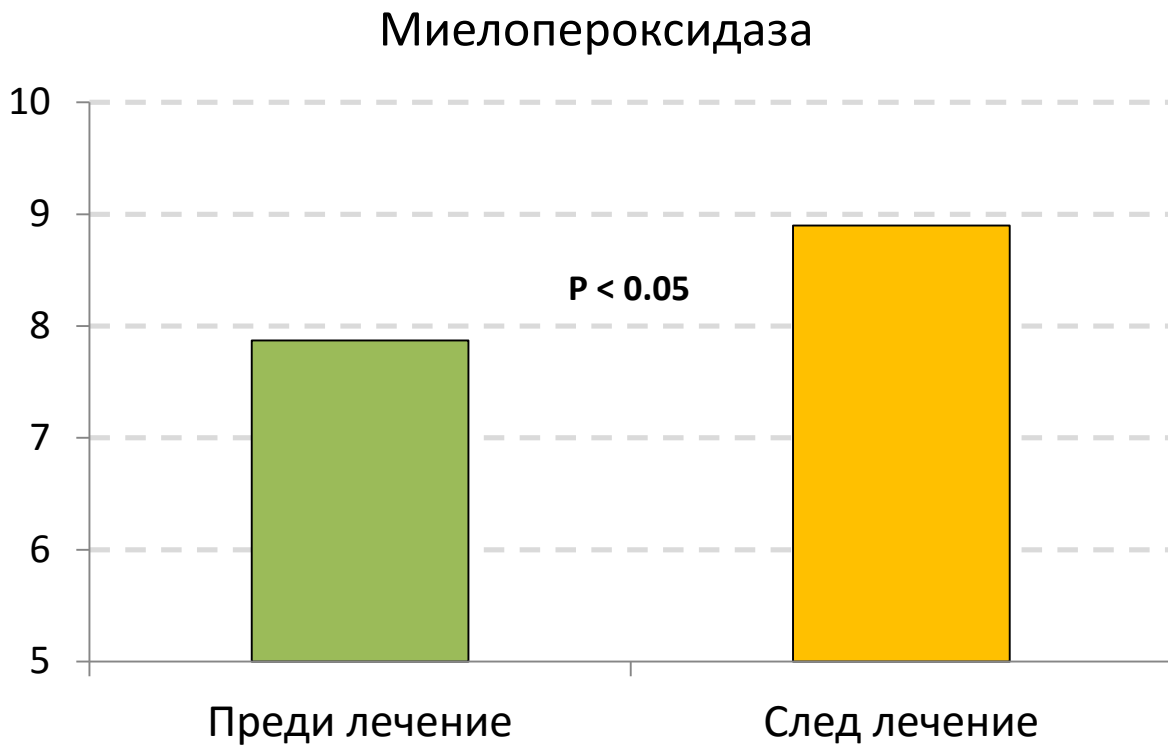
Резултатите от лабораторният анализ на възпалителните маркери показаха намаляване на нивата на лактоферин (9.94 ± 0.46 vs 9.01 ± 0.49 ,

$p < 0.05$) и на еозинофил-катионен протеин ЕСР (17.33 ± 2.91 vs 11.29 ± 1.70 , $p < 0.05$). (Фиг 23)



Фиг. 23 Значимо намаляване на нивата на лактоферин и еозинофилен катионен протеин (ЕСР) след лечение с монтелукаст

Интересно е, че нивата на миелопероксидаза (МРО) бяха значително увеличени след лечението (7.87 ± 0.46 vs. 8.90 ± 0.50 , $p < 0.05$). (фиг.24)



Фиг.24 Стойности на миелопероксидаза преди и след лечение.

Останалите възпалителни маркери, които бяха измерени, като високо-реактивен С-реактивен протеин и нивото на еозинофили в кръвта, не показаха промяна, достигаща статистическа значимост.

Резултати, свързани със задача №4

В раздела „методи“ е представен схематично дизайна на проучването, а за целта на настоящата дисертация резултати ще бъдат

концентрирани основно върху промяната на температурата на издишания въздух.

1. Описание на изследваната популация

Всички изследвани пациенти бяха сенсibiliзирани към тревни алергени, което бе определено чрез положителна КАП към комбиниран екстракт от 5 тревни алергена (*Anthoxanthum odoratum*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, and *Poa pratensis*; Stallergenes, Antony, France) и също така имаха анамнеза за клинични симптоми на алергичен риноконюнктивит. Една трета от пациентите и в двете групи имаха лека и добре контролирана астма. Средна и тежка астма, симптоми или изразена сенсibiliзация към друг тип алергени, хронични, малигнени и автоимунни заболявания, употреба на бета-блокери, както и бременност и лактация, бяха изключващи фактори за проучването. Базовите характеристики на изследваните популации, са представени на табл. 12

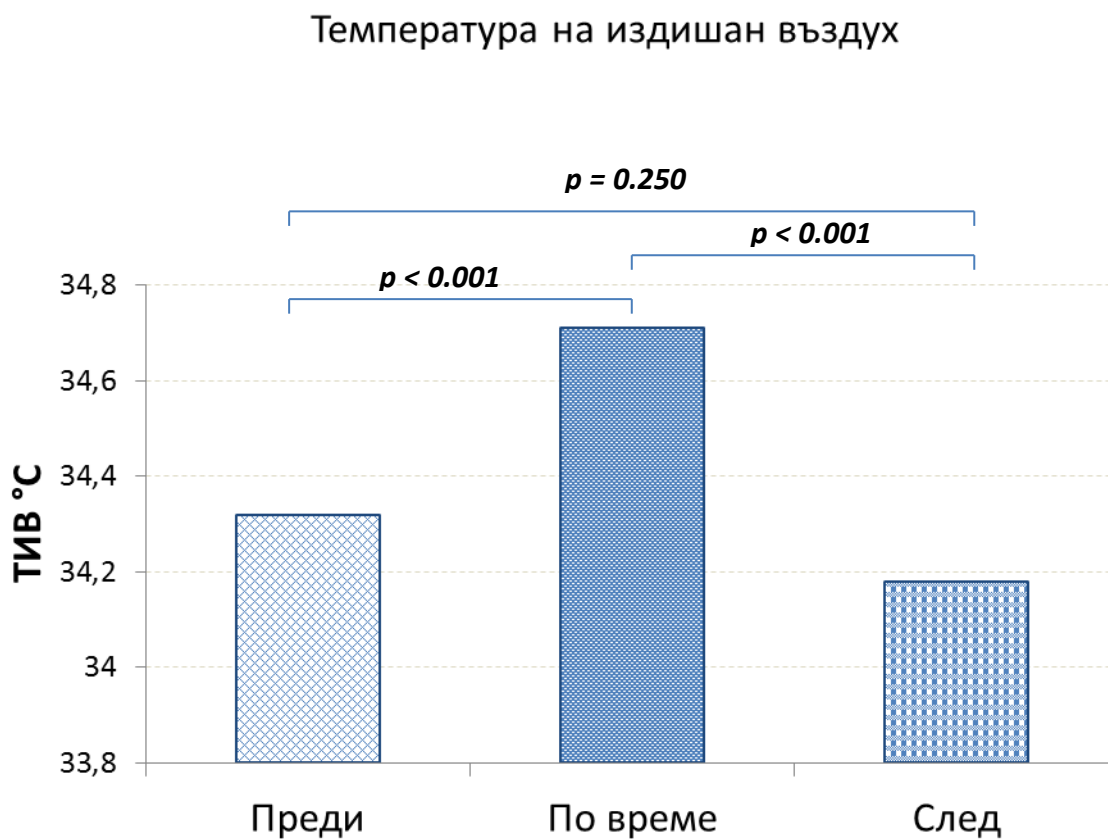
Табл. 12 Основни характеристики на изследваните популации в началната визита на проучването, преди началото на поленовия сезон.

Характеристики на пациентите преди поленовия сезон	Групи пациенти	
	SLIT	Плацебо
Първоначален брой	28	28
Мъже/жени	15/13	18/10
Възраст, (средна, стандартно отклонение)	30.3 ± 12.6	30.0 ± 12.5
Алергичен ринит, [брой (%)]	28 (100)	28 (100)
Алергичен конюнктивит, [брой (%)]	28 (100)	28 (100)
Астма, [брой (%)]	10 (36)	10 (36)
Атопичен дерматит, [брой (%)]	10 (36)	7 (25)
Орален алергичен симптом, [брой (%)]	9 (16)	6 (10)
Продължителност на заболяването (год), (средна, стандартно отклонение)	14.2 ± 11.4	10.8 ± 5.2
Пушачи/непушачи/бивши пушачи	2/17/9	4/18/6

2. Разлика в ТИВ преди, по време и след поленовия сезон

За всички пациенти, независимо от това дали са на активно лечение или плацебо, температурата на издишания въздух се покачи значимо по време на поленовия сезон от 34.32 ± 0.08 до 34.71 ± 0.05 градуса

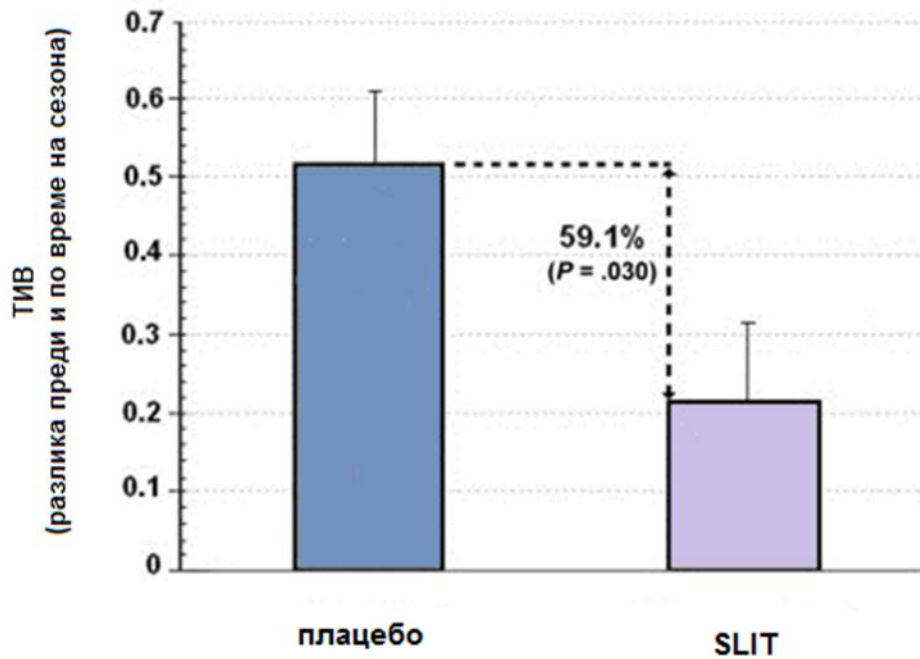
($p < 0.001$). 45 от изследваните пациенти бяха изследвани и на трета визита след поленовия сезон, като тогава, стойностите на ТИВ, които бяха измерени, бяха значимо понижени, в сравнение с тези по време на сезона, но тези стойности не се различаваха статистически значимо от изходните стойности на ТИВ, измерени през първата визита (фиг.25)



Фиг.25 Промяна на температурата на издишания въздух преди, по време и след поленовия сезон. ТИВ е представена като средна стойност за всички пациенти през трите визити

3. Сравнение между пациентите на активно лечение и на плацебо

Разликата в повишаването температурата на издишания въздух преди и по време на поленовия сезон, беше статистически значима между пациентите на лечение с активна субстанция и тези с плацебо. Така нарастването на ТИВ при плацебо групата беше значително по-изразено от това в групата с активно лечение (фиг. 26)



Фиг.26 Нарастване на ТИВ по време на поленовия сезон в сравнение с първата визита при пациентите на активно лечение и плацебо.

ДИСКУСИЯ

Настоящият дисертационен труд има за задача да изследва значимостта на кашлицата като индикатор за по-голяма степен на тежест на астмата, но също така, да анализира възможните патологични механизми и горещи точки в кашличната патогенеза. Допълнителна задача бе да се събере допълнително количество информация, която да допринесе за по-задълбочено разбиране на значението и приложимостта на един сравнително нов метод да изследване на възпалението по дихателните пътища, а именно чрез изследване на температурата на издишания въздух.

1. Кашлицата като индикатор за по-малко контролирана и по-тежка астма

Хроничната кашлица е основен компонент на бронхо-обструктивните заболявания, като астма и ХОББ, но също така тя може да се разглежда и като важен индикатор и за по-тежка проява на даденото заболяване. Кашлицата е проблематичен симптом, който често продължава да персистира, независимо от адекватното противовъзпалително лечение. В допълнение, има проучвания, които показват, че кашлицата е един от симптомите, който най-значимо се отразява негативно върху качеството на живот на пациентите и също така се възприема като един от най-притеснителните симптоми на астмата. Независимо от това, кашлицата често е пренебрегван симптом на фона на останалите по-характерни

симптоми, най-вероятно поради факта, че липсва достатъчно меродавен и обективен метод за нейното измерване, а също така и заради комплексната ѝ патология.

В проведените проучвания беше открито, че различните форми на кашлицата са значителни фактори, които допринасят за незадоволителен контрол на астмата. Също така, в астматичната кохорта, която анализирахме, независимо от степента на тежест на астмата, продуктивната кашлица бе събщавана винаги в комбинация с продължителна или сутрешна кашлица и тези оплаквания до голяма степен се припокриват както помежду си, така и с другите обструктивни симптоми, като задуха или свиренето в гърдите.

При изследваните рискови фактори за частично контролирана и неконтролирана астма, продуктивната, продължителната и сутрешната кашлица бяха фактори, които значимо допринасят за незадоволителното ниво на контрол в астматичната кохорта. Няколко други проучвания също потвърждават това твърдение и показват, че продуктивната кашлица и съответно придружаващата мукусна хиперсекреция, са свързани със значително по-голям спад в белодробната функция сред пушачи астматици, но също така и с развитието на персистираща белодробна обструкция при непушачи. В заключение може да се каже, че хроничната кашлица, особено когато се съпроводена с мукусна хиперсекреция

(продуктивност), увеличава вероятността за по-лош контрол на симптомите при пушачи астматици, но също така увеличава риска и за по-чести екзацербации при астматици, които не са пушачи.

Резултатите от нашите проучвания показват, че значителна пропорция от астматиците имат незадоволителен контрол на астмата, независимо от високото ниво на използване на противоастматични медикаменти. Около 60% от астматиците имат частично контролирана или неконтролирана астма, а също така близо 20% съобщават за една или повече екзацербации през последната година. Пропорцията на различните типове кашлица се увеличава при астматиците с по-ниско ниво на контрол на бронхиалната астма и в резултат, около 70% от неконтролираните астматици съобщават за сутрешна кашлица и продуктивна кашлица, и 55% за продължителна такава. Тези резултати показват, че честотата на кашлицата може да се използва като маркер за нивото на контрол на астмата, тъй като неконтролираните астматици много по-често съобщават за различни видове кашлица в сравнение с частично контролираните или контролираните.

2. Взаимовръзка на кашлицата с различните степени на тежест на астмата

Тежестта на астмата несъмнено е концепция, която е изключително сложно дефинируема както клинично, така и епидемиологично.

Понастоящем има относително малко информация в медицинската литература, за това каква е реалната разпространеност на тежката астма. В документа, предложен от Chung et al, дефиницията на тежката астма е представена от перспективата на невъзможността за достигане на контрол на заболяването, независимо от използването на максимално противоастматично лечение и адекватен контрол на възможните съпътстващи коморбидитети. В този документ, авторите изказват предположение, че тежката астма обхваща 5-10% от астматичната популация. Въпреки това, в същия документ допълнително се отбелява, че точната степен на разпространеност на тежката астма все още не е напълно известна, което основно се дължи на факта, че няма ясно приета и уеднаквена дефиниция за това какво точно представлява тежката астма. Трябва да се отбележи, че определянето на истинската разпространеност на дадено заболяване, в това число и тежката астма, може да се постигне изключително чрез осъществяването на епидемиологични проучвания върху случайни популации, а не от клинични кохорти, които са селектирани от болници или специализирани клиники.

За популацията на астматици с различна степен на тежест от настоящото проучване, беше използвана базата данни от голямото популационно проучване WSAS. В нашето проучване, ние умишлено целяхме да избегнем използването на израза „тежка астма“, който до

голяма степен е натоварен с определени пристрастия в медицинските среди, като дефинирахме различните степени на тежест на астмата използвайки пет различни параметъра, които включват множество симптоми през деня и нощта, намалена белодробна функция, често използване на „спасителни“ медикаменти и чести екзацербации. Базирано на комбинацията от тези параметри и различната степен на припокриване помежду им, бяха отграничени няколко астматични фенотипи с различна тежест, които бяха детайлно разгледани и описани по отношение на наличието на коморбидитети и различни фактори, които са асоциирани с по-голяма степен на тежест на астмата.

Като дефинираме по този начин астматичната тежест сред кохортата на астматиците, които изследвахме, ние съобщаваме за много по-висока степен на разпространеност от тази, която е била съобщавана преди това, която достига до 36.2% от изследваните астматици. Нашите резултати показват, че 13.2% от астматичната популация се характеризира с още по-висока степен на астматична тежест, което отговаря на препокриването на поне два от избраните параметри за астматична тежест. Допълнително бе подчертана важността на няколко важни симптома, като продължителна, сутрешна и продуктивна кашлица, за характеризирането на астматичната тежест, като астматиците с по-голяма тежест на астмата значително по-често се оплакват от подобни кашлични проблеми. Няколко други

проучвания също показват връзката на кашлицата с по-тежка степен на астма с персистиращи симптоми, независимо от наличната противовъзпалителна терапия. Това е важно наблюдение, което подчертава комплексността на кашлицата като симптом, но също така предполага наличието на проинфламаторни механизми, различаващи се от тези, които стоят в основата на останалите астматични симптоми, които, за разлика от кашлицата, често могат да бъдат ефективно контролирани с инхалаторни кортикостероиди. В заключение, кашлицата може да се разглежда като важен и информативен маркер за по-тежка степен на астмата.

3. Кашлицата, произхождаща както от долни, така и от горни дихателни пътища

Кашлицата е един от кардиналните симптоми при пациенти с ХОББ, но също така и важен симптом при пациентите с астма. Въпреки това, хроничната кашлица не винаги е предизвикана от патологични процеси, локализиращи в интра-торакалната част на дихателните пътища. Освен бронхиалната астма, останалите две най-чести причини за хронична кашлица са т.нар кашличен синдром на горни дихателни пътища "upper airway cough syndrome" (UACS) и гастроезофагеалния рефлукс (ГЕР). Най-честия патологичен механизъм, който предизвиква кашлицата при пациенти с UACS е хиперсекрецията на мукус от носната лигавица и

синусите, и последващото стичане на тези секрети назад към фаринкса, като по този начин се дразнят кашличните рецептори, които са локализирани в изобилие в този участък. Диагнозата при този тип пациенти до голяма степен се базира на субективните оплаквания на пациентите, като при по-голямата част от пациентите много често не могат да се открият значими белези при клиничния преглед. Въпреки, че най-честата етиология, която води до UACS, са различни видове ринит, този обобщаващ синдром няма определени типични диагностични белези, а най-често диагнозата се поставя вследствие на положителен отговор към терапията. Следователно, когато се изключи предполагаема патология от долните дихателни пътища, пробния терапевтичен курс с противовъзпалителни медикаменти, насочени към горните дихателни пътища, би следвало да доведе до положителен клиничен резултат. Такъв бе и случаят с пилотното проучване, което проведохме, в което пациентите имаха хронична кашлица, произхождаща от горните дихателни пътища, а не от долните етажи на бронхиалното дърво. Това беше верифицирано чрез изследване на белодробната функция спирометрично, а също така възпалението в интра-торакалните дихателните пътища беше определено чрез измерване на температурата на издишания въздух. Двуседмичното лечение с монтелукаст доведе до субективно подобрение на кашлицата, което беше подкрепено и с обективно намаление на хиперреактивността на горните дихателни пътища и редукция на системните възпалителни

параметри. В заключение, внимателната и навременна диференциация между „астматична“ и „не-астматична“ кашлица е от изключителна важност за оптималното лечение на този симптом.

4. ТИВ при пациенти с поленоза

През последните години измерването на температурата на издишания въздух набира все повече популярност като метод за откриване и проследяване на различни болестни процеси по дихателните пътища. Основният патофизиологичен принцип, който стои в основата на този метод е вазодилатацията, характерна за възпалителните процеси като цяло, но и в частност – за възпалението на дихателните пътища, типичен белег на бронхиалната астма, но също така и на алергичния ринит. Улавяйки топлинния сигнал с помощта на високо-чувствителни устройства, по бърз и лесен за пациента начин може да се проследи промяната на ТИВ по време на определени болестни състояния или вследствие на лечение. Определено предимство този метод би имал, когато се прилага като индивидуално средство за мониториране на конкретния пациент в продължение на по-дълъг период, като вариабилността на ТИВ във времето може да се използва като маркер за настъпващо обостряне на болестта или обратно – за добър контрол, в резултат от лечение.

Няколко проучвания вече са показали информативността на ТИВ като маркер за определяне на степента на контрол на астмата, а също и като маркер за ангажирането на дисталните дихателни пътища в болестния процес. Резултатите от влюченото в дисертационния труд проучване, в което ТИВ беше изследвана неколнократно при пациенти с поленоза, лекувани със сублингвална алергенна имунотерапия, показват че измерването на ТИВ може да се използва като метод за определяне на индивидуалния отговор към хипосенсибилизиращо лечение. Интересно е да се отбележи, че въпреки че повечето пациенти имаха риносинуитни оплаквания и само малка част от тях имаха известно ангажиране на долните дихателни пътища, всички пациенти имаха повишена ТИВ по време на поленовия сезон. Все пак, това наблюдение не е изненадващо, особено като се има предвид широко разпространената хипотеза за „единни дихателни пътища“ и близката асоциация на долни и горни отдели на дихателната система. В заключение, измерването на ТИВ има потенциала да се използва като метод за мониториране на ефективността на сублингвалната имунотерапия, като демонстрира предимства пред субективните методи за оценка на лечението.

ИЗВОДИ

1. Кашлицата е симптом, който е сравнително по-чест сред астматици, които са с недобре контролирана и по-тежка астма и може да се използва като клиничен маркер за степента на тежест на заболяването. Кашлицата като симптом трябва да се взема внимателно предвид при детайлното описание на различните астматични фенотипи.
2. Кашлицата може да се счита за симптом, който изисква алтернативен подход на лечение, особено при пациенти, при които адекватното лечение с противовъзпалителни средства води до контрол на останалите астматични симптоми, но не и на кашлицата.
3. Астмата с различна степен на тежест представлява изключително комплексна концепция, което води до големи трудности както в уеднаквяването на дефиницията на тежката астма, така и в избирането на терапевтичен подход в клиничната практика. Когато се разглеждат дадени фенотипи с различна степен на тежест на астмата, би следвало задълбочено да се описват и наличните агравирани фактори, за да може като краен ефект това да доведе до достигането на индивидуално насочена или т.нар. персонализирана терапия на астмата

4. Кашлицата е изключително важен компонент на астмата и наличието ѝ корелира с астматичната тежест. Въпреки това, не трябва да се забравя, че в някои случаи може да се наблюдава определено преобладаване на „неастматичните“ механизми, предизвикващи кашлица, което допълнително затруднява терапевтичната картина.
5. Кашлицата е симптом с мултифакторна генеза, което изисква значителни усилия за идентифицирането на „астматичните“ и „неастматични“ компоненти. Следователно, различните методи, които биха могли да се използват в диференциалното локализиране на различни възпалителни и/или неврогенни тригери, би било от голямо значение за разширяването на представата за тези препокриващи се астма-кашлица фенотипи.
6. Измерването на температурата на издишания въздух, намира все по-голямо практическо приложение като неинвазивен маркер, както за отдиференцирането на различни болестни състояния, така и за по-екзактното локализиране на патологичния процес по дихателните пътища, но също така може да се прилага като метод за мониториране на терапевтичната ефективност на определени медикаменти.

ПРИНОСИ

1. Настоящият дисертационен труд съдържа резултати от едно от най-големите популационни проучвания в Северна Европа и тези резултати се представят за първи път. Детайлно са описани различната степен на разпространение на различните астматични симптоми на популационно ниво, както и връзката им с нивото на контрол на астмата. Допълнително, резултатите, включени в настоящия труд подчертават значението на кашлицата като важен индикатор за незадоволително контролирана и по-тежка астма.
2. В дисертационният труд се включва и концепция за тежестта на бронхиалната астма, която се предлага за първи път. Въз основа на данните от West Sweden Asthma Study, тежестта на астмата се дефинира въз основа на няколко параметри на тежест (severity signs), като в резултат на различната степен на тяхното припокриване, ние съобщаваме за една много по-голяма честота на астматичната тежест, която не е съобщавана досега. Нашите резултати показват, че една трета от пациентите с астма притежават поне един от тези параметри на тежест на астмата.
3. Част от резултатите имат потвърдителен характер и затвърждават концепцията за комплексността на астматичната тежест и за това, че астматични фенотипни белези се припокриват до изключително

вариабилна степен, в резултат на което се оформят разнообразни и сложни фенотипни групи. В допълнение, определени фенотипни индикатори на астматичната тежест могат да се открият заедно само в ограничен брой пациенти, докато други, характеризират значителна част от тежките астматици.

4. Сред различните фактори, които са свързани с по-голяма астматична тежест, нашите резултати показват, че симптоматичната кашлица (по-често хронична и/или продуктивна), е агравиращ компонент, който значимо допринася за влошаването на астматичния контрол и който е много тясно асоцииран с по-тежките фенотипи на бронхиалната астма.
5. Допълнително, в настоящият труд се включва и кохорта от пациенти с хронична кашлица, чиято генеза е основно от горните отдели на дихателните пътища. Ние показахме, че противовъзпалителното лечение с монтелукаст води до задоволителен терапевтичен резултат и би било резонно такъв тип лечение да се прилага при пациенти с хронична кашлица от този тип.
6. В дисертацията се включват резултати от проучвания, които изследват приложимостта на измерването на температурата на издишан въздух като метод за диагностика и мониториране на лечението при пациенти с поленоза и хронична кашлица, което не е

изследвано досега и се докладва за първи път. Потвърждава се тезата, че измерването на ТИВ е чувствителен метод, който улавя възпалителните процеси по дихателните пътища и има потенциала да отдиференцира съответните отдели на дихателната система, в които фокуса на възпаление е най-голям.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

Публикации, свързани с дисертационния труд:

1. **Roxana Mincheva**, Linda Ekerljung, Apostolos Bossios, Bo Lundbäck, Jan Lötvall. One in three asthmatics has phenotypic signs of asthma severity, *статията е под редакция в Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI)*
2. Yunqian Hu, Linda Ekerljung, **Roxana Mincheva**, Bo Lunbäck, Jan Lötvall, Apostolos Bossios. Lung diffusion capacity in relation to asthma, chronic airflow obstruction and chronic cough in the West Sweden Asthma Study, *статията е под редакция в списание Respiriology*
3. Erik P Rönmark, Linda Ekerljung, **Roxana Mincheva**, Sigrid Sjölander, Stig Hagstad, Göran Wennergren, Jan Lötvall, Bo Lundbäck. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema - results from West Sweden Asthma Study, *статията е приета за публикуване в списание Clinical and Translational Allergy (14/05-2016)*.
4. **Mincheva R**, Lundbäck B, Lötvall J. Asthma endotypes – on the quest for better disease understanding and management. *Allergi i praxis* 2015; 2: 6-9
5. **Mincheva R**, Ekerljung L, Bjerg A, Axelsson M, Popov TA, Lundbäck B, Lötvall J. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma--results from the population-based West Sweden Asthma study. *Respiratory Research* 2014, 15:79
6. Kralimarkova TZ, Popov TA, Staevska M, **Mincheva R**, Lazarova C, Racheva R, Mustakov TB, Filipova V, Koleva M, Bacheva K, Dimitrov VD. Objective approach for fending off the sublingual immunotherapy

placebo effect in subjects with pollenosis: double-blinded, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113 (1): 108-13

7. **Mincheva RK**, Kralimarkova TZ, Rasheva M, Dimitrov Z, Nedeva D, Staevska M, Papochieva V, Perenovska P, Bacheva K, Dimitrov VD, Popov TA. A real-life observational pilot study to evaluate the effects of two-week treatment with montelukast in patients with chronic cough. *Cough*. 2014; 10 (1): 2.
8. **Р. Минчева**, Е. Петкова, А. Валериева, М. Стаевска, В. Димитров, Т. Попов. Връзка между кашлицата и контрола на бронхиалната астма, Алергии, хиперсензитивност и астма 2016, 13 (1); 31-41.

Научни съобщения, изнесени на международни форуми и публикуваните от тях резюмета в списания с IF:

1. C. McCrae, L. Ekerljung, **R. Mincheva**, P. Gustafson, J. Lötvall. Identification of a Sub-Group of Asthma Patients Prone to Exacerbations Due to Common Colds Using a Novel Epidemiological Method. *American Thoracic Society International Conference 2016, 13-18 May, 2016 (Am J Respir Crit Care Med)*
2. **Mincheva R**, Lundbäck B, Lötvall J. Prevalence of asthma severity signs in the West Sweden Asthma Study, PDS 1. *Allergy* 2015, 70: 113–279
3. **Mincheva et al.**: An epidemiological perspective on severe asthma. *Clinical and Translational Allergy* 2015 5(Suppl 2):O4.
4. **Mincheva R**, Ekerljung L, Bjerg A, Lundbäck B, Lötvall J. Phenotype stability in adult asthma *Eur Respir J* Sep 2014, 44 (Suppl 58)

5. **Mincheva R**, Ekerljung L, Bjerg A, Lundbäck B, Lötvall J Clinical characteristics and symptom prevalence of current asthma: data from the West Sweden Asthma Study *Allergy* 2014, 69 (Suppl. 99), 326–453
6. **Mincheva, R**, Kralimarkova, T, Rasheva, M, Dimitrov, Z, Nedeva, D, Staevska, M, Papochieva, V, Perenovska, P, Bacheva, K, Dimitrov, VD, Popov, TA The effects of montelukast in patients with chronic cough *Allergy* 2013, 68 (Suppl. 97), 115–188
7. T. Kralimarkova, **R. Mincheva**, R. Kadavil, J. John, D. Tihomirov, V. Dimitrov, T. Popov Effect of energy food intake on exhaled breath temperature in healthy subjects *Eur Respir J* 2012 ; 40 Suppl 56: 631s
8. T.Z. Kralimarkova, Z. Dimitrov, M. Koleva, V. Filipova, M. Rasheva, M. Gugutkova, **R. Mincheva**, V.D. Dimitrov, L.M. DuBuske, T.A. Popov Increase of exhaled breath temperature after mobilizing secretions from the lower airways of asthmatics using acoustic wave technology *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; Nov 109(5), Suppl 1: A59
9. T Kralimarkova, **RK Mincheva**, T Grigorova, M Rasheva, V Filipova, J Petkova, Z Dimitrov, T Lazarova, M Koleva, VD Dimitrov, TA Popov Effect Of Infused Methylprednisolone On Exhaled Breath Temperature *Am J Respir Crit Care Med* 185;2012:A5576
10. Kralimarkova TZ, Rasheva M, Grigorova T, Dimitrov Z, Tihomirov D, **Mincheva R**, Dimitrov VD, Popov TA. Circadian variation of exhaled breath temperature in healthy subjects. ERS Congress 2011, Amsterdam, The Netherlands; 27 September 2011: 736s.
11. Kralimarkova TZ, DuBuske LM, García G, Grigorova T, **Mincheva R**, Yañez A, Bergna MA, Dimitrov VD, Popov TA Association between

airway hyperresponsiveness and exhaled breath temperature. *JACI* 2011; 127 (2): AB224.

12. Kralimarkova TZ, **Mincheva RK**, Dimitrov VD, Gill J, Popov T. Exhaled breath temperature and tobacco smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5439.

13. T. Kralimarkova, G. Garcia, T. Grigorova, A. Yañez, M. Bergna, **R. Mincheva**, V. Dimitrov, T. Popov Effect of an inhaled short acting beta agonist on exhaled breath temperature *Eur Respir J* 2010; (36)

БЛАГОДАРНОСТИ

Бих искала да изразя благодарността си към моите научни ръководители, на първо място към проф. Тед Попов, който още от студентските ми години запали искрата на науката в мен и на когото винаги съм могла да разчитам за подкрепа, напътствия и конструктивна критика, и дискусиите с когото винаги са ме оставяли по-обогатена и вдъхновена.

На Jan Lötvall за безкрайно интересните дискусии и неспирните научни (и не само) разговори, които поддържаха енергията на любопитството в мен, а също и за непрестанния всеобхващащ ентузиазъм, с който заразява всички. Не и на последно място за личната подкрепа през дългите мрачни шведски зими и затова, че винаги е бил насреща.

На моите колеги от Крефтинг, но специално на Bosse Lundbäck и Apostolos Bossios, които винаги са намирали време за ценни съвети и напътствия, и чието търпение и разбиране почти няма граници.

На колегите, съавторите и приятелите ми от Клиниката по алергология в Александровска болница, за помощта, подкрепата и ценните съвети - проф. Васил Димитров, доц. Мария Стаевска, д-р Цветелина Лазарова, д-р Анна Валериева, д-р Елена Петкова, д-р Таня Кралимаркова.

На всички останали колеги, изследователи и сестри както от Крефтинг, така и от Клиниката по алергология, за помощта и подкрепата, както и специално на Венета Ранева и Eva-Marie Romell, които ми помагаша да се ориентирам в сложните за мен административни въпроси.

На моите добри приятели д-р Стилиана Михайлова и д-р Албена Атанасова, които винаги са ми помагали в моменти на трудност и на които винаги съм могла да разчитам (и да занимавам с несвойствени за тях неща).

И със сигурност не на последно място искам да благодаря на моето семейство - майка ми Румяна Минчева, баща ми Красимир Минчев и брат ми Виктор Минчев, които безрезервно винаги застават зад мен и винаги са ме насърчавали във всичко, с което съм се захващала. Благодаря за търпението и разбирането през всичките години, без тях нямаше как този труд да се осъществи.