

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ

Катедра по педиатрия

Ръководител: проф. д-р Иван Литвиненко, дм

Д-р Снежина Михайлова Лазова

КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛНОТО  
ИЗСЛЕДВАНЕ НА ДИШАНЕТО И АТОПИЧНИЯ СТАТУС ПРИ  
ДЕЦА С АСТМА

ДИСЕРТАЦИЯ

За присъждане на образователна и научна степен

ДОКТОР

Научен ръководител

Проф. д-р Пенка Илиева Переновска, дм.

СОФИЯ, 2017г.

## 1. Съдържание

<b>1. СЪДЪРЖАНИЕ</b> .....	<b>2</b>
<b>1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1</b> ВЪВЕДЕНИЕ .....	7
<b>1.2</b> БРОНХИАЛНА АСТМА – ДЕФИНИЦИЯ .....	7
<b>1.2.1</b> Фенотипове и ендотипове на астмата .....	8
<b>1.3</b> МОНИТОРИРАНЕ НА ДЕТСКАТА АСТМА. ОЦЕНКА НА ТЕЖЕСТТА И КОНТРОЛА НА АСТМАТА .....	11
<b>1.3.1</b> Методи за оценка контрола на астма симптомите.....	16
<b>1.3.2</b> Методи за клинична оценка на контрола на симптомите при деца от 6 до 11 години.....	19
<b>1.3.3</b> Роля на ФИД като „независим“ рисков фактор в оценката на контрола на астмата.....	19
<b>1.4</b> АТОПИЯ И АСТМА – АТОПИЧЕН МАРШ, АЛЕРГИЧНА СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ, ЗНАЧЕНИЕ НА ОЦЕНКАТА НА АТОПИЧНИЯ СТАТУС .....	20
<b>1.5</b> ФУНКЦИОНАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ДИШАНЕТО – КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ДЕТСКАТА АСТМА .....	22
<b>1.5.1</b> Спирометрия – клинично значение на основните спирометрични индекси за диагностиката и контрола на детската астма.....	23
<b>1.5.2</b> Периферна бронхиална обструкция (SAD). Клинично значение на FEF <sub>25</sub> , FEF <sub>25-75</sub> , FEF <sub>50</sub> при оценка на функцията на малките ДП.....	25
<b>1.5.3</b> Определяне на „нормална“ стойност на спирометричните индекси (фиксиран cut-off, LLN и z-score) – значение за интерпретацията .....	27
<b>1.5.4</b> Алергичен ринит и затлъстяване - влияние върху белодробната функция при деца с астма .....	30
<b>1.6</b> ТЕСТОВЕ ЗА БРОНХОДИЛАТОРНА ОБРАТИМОСТ (БДО) .....	32
<b>1.6.1</b> Физиологична основа. Значение на БДО за диагностиката и мониторирането на детската астма.....	32
<b>1.6.2</b> Тестове за бронхиална обратимост.....	32
<b>1.6.3</b> Стандартизация на метода.....	33
<b>1.6.4</b> Праг за позитивен БДО при деца с диагностицирана и suspectна астма. Клинично значение на БДО за мониториране на детската астма.....	36
<b>1.7</b> ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	40
<b>2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b> .....	<b>42</b>
<b>3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ</b> .....	<b>43</b>
<b>3.1</b> КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ .....	43
<b>3.2</b> ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО .....	43
<b>3.2.1</b> Клинична част .....	43
<b>3.2.2</b> Инструментална част .....	44
<b>3.2.3</b> Лабораторна част – биологичен материал.....	44
<b>3.3</b> МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ.....	44
<b>3.3.1</b> Анамнестични данни.....	44
<b>3.3.2</b> Определянето на нивото на контрол на астмата .....	45
<b>3.3.3</b> Функционално изследване на дишането – изходна спирометрия, бронходилаторен тест.....	47
<b>3.3.4</b> Оценка на назалната еозинофилия.....	50
<b>3.3.5</b> Серологично изследване за определяне на атопичния статус – определяне на специфични IgE.....	50
<b>3.3.6</b> Определяне на серумното ниво на общите IgE .....	53
<b>3.3.7</b> Статистически методи за обработка на данните .....	54
<b>3.3.7.1</b> Дескриптивна статистика .....	54
<b>3.3.7.2</b> Тестове за определяне нормалността на разпределението (Колмогоров-Смирнов, Шапиро-Уилкс).....	55

3.3.7.3	Тестове за сравняване на количествени показатели в различните групи (сравняване на средни – means) .....	55
3.3.7.4	Корелационен анализ .....	55
3.3.7.5	ROC curve анализ.....	55
3.3.7.6	Клъстерен анализ.....	56
<b>4.</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>57</b>
4.1	ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ГРУПИТЕ.....	57
4.2	ЗАДАЧА 1 КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ОТ ИЗХОДНАТА СПИРОМЕТРИЯ .....	64
4.3	ЗАДАЧА 2 КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА БДО .....	81
4.4	ЗАДАЧА 3 ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ СПИРОМЕТРИЯТА – GLI 2012, LNN, Z-СКОР.....	99
4.5	ЗАДАЧА 4 И 5 ДЕФИНИРАНЕ НА АТОПИЧНИЯ СТАТУС И ВРЪЗКАТА МУ С БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ, КОНТРОЛА И ТЕЖЕСТТА НА АСТМАТА И НАЛИЧИЕТО/ЛИПСАТА НА СЪПЪТСТВАЩ АР.....	102
4.6	ЗАДАЧА 6 СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА IMMUNOCAP RADIATOR/FX5 И EUROIMMUN PEDIATRIC ИМУНОБЛОТ .....	118
4.7	ЗАДАЧА 7 КЛЪСТЕРЕН АНАЛИЗ.....	126
4.8	ЗАДАЧА 8 КОМОРБИДНОСТ И БЕЛОДРОБНА ФУНКЦИЯ .....	129
<b>5.</b>	<b>ДИСКУСИЯ.....</b>	<b>132</b>
5.1	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	159
<b>6.</b>	<b>ИЗВОДИ .....</b>	<b>161</b>
<b>7.</b>	<b>ПРИНОСИ .....</b>	<b>163</b>
7.1	ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР .....	163
7.2	ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР .....	164
7.3	ПРИНОСИ С ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР .....	164
<b>8.</b>	<b>ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....</b>	<b>166</b>
8.1	ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: .....	166
8.2	УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: .....	166
8.3	РЕЗЮМЕТА ОТ УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, ПУБЛИКУВАНИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ В ЧУЖБИНА: .....	167
<b>9.</b>	<b>БИБЛИОГРАФИЯ .....</b>	<b>168</b>
<b>10.</b>	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>179</b>
10.1	ВЪПРОСНИК ЗА КОНТРОЛА НА АСТМАТА: ACQ; ACQ-IA.....	179
10.2	ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ .....	180

If we knew what it was we were doing, it would not be called  
research, would it? — Albert Einstein

„Ако знаехме какво правим, нямаше да го наричаме проучване,  
нали така?“ – Алберт Айнщайн

### **Използвани съкращения:**

**ФИД** - Функционално изследване на дишането

**ДОК** – Дебитно-обемна крива

**МДОК** – Максимална дебитно-обемна крива

**FE** – Форсирана експирация

**БДО** – Бронходилататорен отговор

**БДТ** – Бронходилататорен тест

**БХР** – Бронхиална хиперреактивност

**FEV<sub>1</sub>** - Форсиран експираторен обем за 1 секунда

**FEV<sub>1</sub>% pred.** - FEV<sub>1</sub> % от предвидената стойност

**FVC** - Форсиран витален капацитет

**VC** - Витален капацитет

**FEV<sub>1</sub>/FVC** – Коефициент на Тифно

**FEF<sub>25-75</sub>/FEF<sub>75</sub>** – Форсиран експираторен дебит (Максимален среден експираторен дебит)

**PEF** - Върхов експираторен дебит (ВЕД)

**SAD** – Small airway disease (болест на малките ДП)

**SAO** – Small airway obstruction (обструкция на малките ДП)

**BTPS** – Body temperature, pressure, saturated (корекционен фактор)

**ATPS** – Ambient temperature and pressure, saturated

**R<sub>int</sub>-IOS\_FOT** – interrupter resistance – импулсна осцилометрия - техника на форсирани осцилации

**LCI** – Lung clearance index – индекс на белодробно почистване

**ILF** – Infant lung function – кърмачески белодробни функционални тестове

**EBC** – Exhaled breath condensate – ексхалиран въздушен кондензат

**FeNO** – Фракция на издишан азотен оксид

**ВМІ** – Индекс на телесната маса

**БА** – Бронхиална астма

**АД** – Атопичен дерматит

**АР** – Алергичен риносинусит

**ДП** - Дихателни пътища

**OAS** - Орален алергичен синдром

**ИГДП** – Инфекции на горните дихателни пътища

**ГЕР** – Гастро-езофагеален рефлукс

**ГЕРБ** – Гастро-езофагеална рефлуксна болест

**КС** - Кортикостероид

**ИКС** – Инхалаторни кортикостероиди

**ОКС** – Орални кортикостероиди

**MDI** – Дозиран аерозол инхалер

**pMDI** – Дозиран прахов инхалер

**LABA**– Бета-агонисти с бавно действие

**SABA** – Бета-агонисти с бързо действие

**ACQ** – Въпросник за контрола на астмата

**ACQ-IA** - Интервю-базирана версия на въпросник за контрола на астмата

**ACT** – Asthma control test (тест за контрол на астмата)

**C-ACT** – Childhood asthma control test (детски тест за контрол на астмата)

**QoLQ** – Quality of life questionnaire (въпросник за качеството на живота)

**TRACK** – Test for Respiratory and Asthma Control in Kids

**CASI** – Composite Asthma Severity Index

**GINA** – Global Initiative for Asthma (Световна инициатива за астма)

**GINA ръководство** - Global Strategy For Asthma Management And Prevention

(Глобална стратегия за превенция и управление на астмата)

**ERS** – European Respiratory Society

**ATS** – American Thoracic Society

**NAEPP** - National Asthma Education and Prevention Program

**ACCP** – American Collage of Chest Physician

**IMTS** – Intermountain Thoracic Society

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

**ARTP** - The Association for Respiratory Technology & Physiology

**GPIAG** - The General Practice Airways Group

**BTS** – British Thoracic Society

**GLI** – Global lung function initiative

**ICU** – Intensive Care Unit

**КАП** – Кожно-алергични проби

**IgE** – Имуноглобулини клас E

**sIgE** – Специфични имуноглобулини клас E

**RAST** – Radioimmunoassay test

**CAP FEIA** – CAP fluorenzimeimmunoassay test

**Eo** – Еозинофили

**ЕСР** – Еозинофилен катионен протеин

**ССD** - Cross-reactive carbohydrate determinant (кръстосано реагиращ въглехидратен детерминант)

**ЛТЕ<sub>4</sub>** – Левкотриен E<sub>4</sub>

**ЕРХ** – Еозинофил-пероксидаза

**LLN** – Lower limit of the normal – долна граница на нормата

**ULN** – Upper limit of the normal – горна граница

**ROC** - Receiver Operating Characteristic Analysis

**AUC** – Area under the curve (стойността на площта под кривата)

**PPV** - Positive predictive value – позитивна предиктивна стойност

**NPV** – Negative predictive value – отрицателна предиктивна стойност

**RSV** – Респираторно синцитиален вирус

**OR** – Odds ratio – вероятност, риск

**HR** – Hazard ratio - вероятност, риск

**RR** – Relative risk – релативен риск

## 1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1.1 Въведение

Астмата е сериозен глобален здравен проблем, засягащ всички възрастови групи, с честота от 1% до 21% при възрастни (286) и средно 6-15% при деца, за България 5,53%. (17, 191). По данни на СЗО, Global Burden of Disease Study и Global Asthma Report астмата засяга почти 235-334 милиона души. (165, 271) В Европа пациентите с астма са почти 30 милиона. (212) Детската астма представлява значимо бреме за пациента, неговото семейство и обществото. Тя е водещо хронично заболяване сред децата в развитите страни, засягайки 5 до 20% от децата в училищна възраст в Европа. (47) Съобщават се данни за висока честота на нарушения на съня в резултат на астмата (до 34%), отсъствие от училище (23-51%) и ограничение на физическата активност (47%). (126, 146, 199, 325) Астмата се асоциира с нарушено нарастване на белодробната функция в детската възраст. Нарушението на белодробната функция в ранна възраст е определящо за бъдещата функция на белите дробове при възрастния индивид и увеличава значително риска от хронична обструктивна белодробна болест. (132, 268, 289, 292) В повечето страни обструктивните белодробни заболявания и астмата са водеща причина за посещение в спешни центрове.

### 1.2 Бронхиална астма – дефиниция

Според последната дефиниция на GINA 2015 година „астмата е хетерогенно заболяване, което обикновено се характеризира с хронично възпаление на дихателните пътища. Тя се дефинира с анамнеза за респираторни симптоми като свиркащи хрипове, недостиг на въздух, стягане в гърдите и кашлица, променливи по интензитет във времето, заедно с вариабилно ограничение на потока издишан въздух“. (134)

Въпреки голямата честота на астмата, поставянето на диагнозата и класифицирането на тежестта в детска възраст са изключително трудни. Съвременните международни консенсуси предлагат различни класификационни рамки, но все още липсва „златен стандарт“ за определяне на тежестта и контрола на астмата.

Ключовият доклад на GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention („Глобална стратегия за поведение и превенция на астмата“), публикуван през 1995 година, предлага стандарт за мениджмънт (лечение и профилактика) на астмата, обобщавайки съвременните научни медицински доказателства в полза на по-добра клинична грижа за болните с астма. (136) GINA се превръща в практическо ръководство за педиатрите и алерголозите в много страни, включително и в България. (7) Докладът ежегодно се актуализира на базата на обобщен рутинен преглед на новите медицински доказателства.

Значителен е напредъкът в научното познание за природата и бремето на астмата, в разбирането на важността на емоционалните, поведенчески, социални и административни аспекти на астмата, както и в разработването на нови медикаменти. Въпреки тези усилия и наличието на високоефективни терапевтични подходи, международните проучвания отчитат непридържане към съществуващите практически ръководства и субмаксимален контрол на астмата. (152) Последната по-сериозна ревизия на GINA е публикувана на Световния ден на астмата през април 2014 година (актуализирана съответно през 2015 и 2016 година). Новият подход е ориентиран към клиничната практика, но и базиран на доказателства. Това налага и промяна в дефиницията на астмата, с изместване на фокуса от инфламаторните клетки, наличието на хиперреактивност, симптомите и връзката между тях и насочването му върху комплексността на астмата като хетерогенно заболяване. Един от основните принципи в новия доклад на GINA е индивидуализираният подход, основан не само на геномиката и протеомиката, но и на „хуманомиката“, взимайки под внимание поведенческите, социални и културни фактори, които модифицират хода на астмата при конкретния пациент. (122)

### **1.2.1** Фенотипове и ендотипове на астмата

Астмата е хетерогенно заболяване, което може да бъде класифицирано в няколко различни фенотипа според клиничния спектър на заболяването, инфламаторния клас, демографските характеристики и наличието на коморбидност. По дефиниция фенотипът представлява комплекс от наблюдавани характеристики при даден организъм, които са резултат от взаимодействието на генотипа и факторите на околната среда. Адаптиран към астмата фенотипът може да бъде резултат от въздействието на множество фактори като възраст при

началана изява на симптоми на астмата, атопия, възпалителен инфилтрат, тежест на заболяването, отговор към стандартната терапия и други.

Поради вариабилната клинична презентация на астмата в детската възраст има нарастващ научен и клиничен интерес, в опитите да се разкрият нови фено- и ендотипове на астмата, с цел таргетно индивидуализиране на терапията. (68, 202, 285) Повечето описани до момента фенотипове на астмата се основават на времето, в което се проявява „свиркането“ в периода на детството. (263) Други са основани на наличието или липсата на алергична сенсибилизация, еозинофилно или не-еозинофилно възпаление, отговор към терапията, тежест на астмата или наличие на алергични съпътстващи заболявания. (74, 261, 296, 297) Въпреки тези опити понастоящем все още има сериозни затруднения в определянето на оптималната терапия, стратегия за проследяване и мониториране на астмата, особено при малките деца с т.нар. „астма-подобно заболяване“ (asthma-like disease), както често се наричат обструктивните белодробни заболявания (wheezing disorders) в първите няколко години от живота. (199) В детската възраст е възможно обратимата бронхиална обструкция да бъде обща клинична изява на различни заболявания, с различна етиология и различна генетична основа.

Възрастта е силна детерминанта за астматичните фенотипове в детска възраст и включва различни патофизиологични процеси, експозиция на алергени и други фактори, които са резултат от естествения ход на заболяването. Разликата в изявата на болестта в отделните възрастови групи налага необходимостта от създаване на стратегии за поведение, базирани на възрастта. За тази цел се използва следното практическо групиране:

- Кърмачета (0-24 месеца)
- Предучилищна възраст (3-5 години)
- Училищна възраст (6-12 години)
- Юношеска възраст (над 12 години)

И докато при популацията от възрастни БА се класифицира по определен фенотип, независимо от възрастта, при децата има характерни особености за всеки възрастов период с възможна промяна на фенотипа във времето. Например в ранна детска възраст са дефинирани следните клинични фенотипове: лека вирус-индуцирана астма, тежка кортикостероид-резистентна астма с инфекциозни тригери и кортикостероид-чувствителна астма, тригерирана от алергени. Докато при по-големите деца се описват: лека моносензитивна

алергична астма, тежка полиалергична астма и кортикостероид-резистентна астма. (29)

Класовете „свиркачи“ най-често се определят като епизодични, транзиторни, персистиращи, мултиригерни и такива с диагностицирана астма, а клинично „свиркането“ в предучилищна възраст се дели най-общо на епизодично и мултиригерно (неремитентно „свиркане“). При епизодичните „свиркачи“ симптоми настъпват само по време на вирусна инфекция, докато при втората група е налице симптоматика, дори минимална - (кашлица, задух) при физическо усилие (вкл. смях, плач), студен въздух или контакт с иританти. (9, 23)

Обичайно в ранната училищна възраст (след 5 год.) започва да се разграничава атопичният и неатопичният фенотип. Обикновено атопиците стават персистиращи „свиркачи“, докато при „свиркачите“ не-атопици е по-вероятно да настъпи ремисия в училищна възраст. Децата с ранна сенсibiliзация и висока алергенна експозиция (до 3-годишна възраст) на целогодишни алергени (домашен прах, козина на котка, куче) са с най-висок риск за намалена белодробна функция и хронифициране. (163) Рискът за развитие на алергична астма, хиперреактивност на ДП и намаление на белодробната функция нараства при множествена сенсibiliзация към хранителни (яйчен жълтък, протеина на кравето мляко) и домашни аероалергени в първите три години от живота. (275) Според проучването на Rochat et al. (256) атопичната сенсibiliзация на двегодишна възраст, а не проявите на ринит, е предиктор за риска от астма, докато след навършване на петгодишна възраст, тази зависимост се обръща. (256)

В adolescentния период вероятността за настъпване на ремисия се определя от тежестта на астмата и атопията. Ремисия настъпва по-често в случаите с лека атопия и лека БХР, и по-често при момчетата, отколкото при момичетата. В тази възраст се регистрират и случаи на „нововъзникнала“ астма, за която при активно търсене се намират стигми в ранното детство – позитивна фамилна анамнеза за астма, прекарана RSV инфекция в кърмаческа възраст, БХР и намалена белодробна функция. (142, 318)

В зряла възраст се появяват фенотипове на астмата, които липсват в детската възраст, като аспириин-чувствителната астма и професионалната астма. Фенотиповете на астмата при възрастните се определят в много по-голяма степен на молекулно ниво (ендотипизиране) поради много по-голямата честота на

провеждане на бронхоскопски и други инвазивни диагностични техники. (10)  
Това прави възможно и разработването на ендотип-специфична терапия.

### 1.3 Мониториране на детската астма. Оценка на тежестта и контрола на астмата

Съгласно Националния консенсус за диагноза, профилактика и лечение на бронхиалната астма в детска възраст в зависимост от честотата и тежестта на симптоматиката (дневна/нощна), необходимостта от приложение на  $\beta$ -агонисти и белодробната функция ( $FEV_1$  и/или PEF), тежестта на астмата се класифицира в четири категории: интермитентна, лека персистираща, средно тежка персистираща и тежка персистираща. След постигане на контрол пациентът трябва повторно да бъде класифициран с определяне на поддържащото лечение. (22)

Програмата за контрол на астмата в детска възраст има за цел достигане и поддържане на контрол на симптомите, предотвратяване на екзацербациите, поддържане на белодробна функция, близка до нормалната, нормална физическа активност, избягване на нежеланите ефекти на лечението, предотвратяване възникването на необратими промени на дихателните пътища и смъртността. Ключови стъпки в програмата за контрол на астмата са оценка и мониториране на астмата, идентифициране и избягване на провокиращите фактори и индивидуализиран терапевтичен подход за продължително контролиращо лечение, поведение при екзацербации, обучение и проследяване на пациентите. (22)

Тежестта на астмата не е статично понятие и може да се променя във времето. Според съвременните разбирания тежестта на астмата е обвързана както с тежестта на подлежащото възпаление на дихателните пътища, така и със степента на повлияване от лечението и честотата на екзацербациите. Това прави тежестта на астмата непостоянна величина, която с течение на времето може да се променя. Поради това се препоръчва тежестта да се оценява ретроспективно според терапевтичното стъпало, необходимо за контрол на симптомите и екзацербациите, т.е. едва след като пациентът е бил на контролиращо лечение за няколко месеца, и ако е било възможно - терапията е сведена до минималното ефективно стъпало. Категориите на тежест в зависимост от стъпалото на редовно приемано контролиращо лечение са три:

- **Лека астма:** добре контролирана на Стъпки 1 и 2 (SABA при нужда или ниска доза ICS, LTRA или кромолини);
- **Умерено тежка астма:** добре контролирана на Стъпка 3 (ниска доза ICS/LABA);
- **Тежка астма:** изисква Стъпка 4/5 (средни или високи дози ICS / LABA ± добавка), необходими за поддържане на контрола или остава „неконтролирана“ въпреки това лечение.

Работната група на ERS/AST препоръчва дефиницията „тежка астма“ да бъде запазена за пациенти с рефракторна на лечение астма и за тези, при които отговорът към лечението на съпътстващите заболявания е непълен. (88)

През годините целите на лечение на астмата се променят съществено - от намаляване на тежестта на заболяването и подобряване на дългосрочната прогноза (187) към постигане на добър контрол и ограничаване бремето на астмата и бъдещия риск за пациента. (50, 134, 145, 225, 252) Терминът „контрол на астмата“ е дефиниран от Националната програма за обучение и превенция на астмата (NAEPP) като „степеня, при която манифестацията на астмата е минимизирана чрез проведените терапевтични интервенции и целите ѝ са постигнати.“ (225) В ръководството на GINA се разграничават три нива на контрол – контролирана астма, частично контролирана и лошо („слабо“) контролирана астма. Концепцията за контрола на астмата и включването му в процеса на мониториране е широко застъпен в международните ръководства, но липсват достатъчно конкретни насоки и препоръки относно самия процес на мониториране. (242) Съгласно експертите на GINA мониторирането е есенциално за „поддържането на контрол и установяването на най-ниското стъпало и доза на терапията, при което се постига минимизиране на разходите при максимална безопасност“. (134) Процесът на мониториране трябва да се осъществява от наблюдаващия специалист, пациента и неговите родители, посредством опростени схеми (Табл.1 Вох 2-2 А) или въпросници. (134) Британското торакално общество (BTS) препоръчва в своето ръководство изследването на контрола на астмата да става посредством въпросници за симптомите, екзацербациите, отсъствията от училище, придържането към терапията, инхалаторната техника, експозицията на алергени в околната среда, достъпността на плана за действие в дома и ежегодно снемане на

антропометричните показатели – ръст и тегло. (145) Американското ръководство NAEPР препоръчва пациентите да бъдат инструктирани да мониторираат постоянно контрола на своята астма (или чрез мониториране на симптомите, или чрез изследване на върховия ексираторен дебит - ВЕД), а наблюдаващият специалист да оценява контрола и техниката на инхалиране, писмения план за действие, придържането към терапията и да провежда спирометрия поне веднъж на 1-2 години. (225)

Когато астмата е добре контролирана, пациентите не изпитват обезпокоителни симптоми през деня и нощем, нуждаят се рядко от медикаменти за облекчаване на симптомите, могат да водят продуктивен и физически активен живот, имат нормална или близка до нормалната белодробна функция, нямат тежки екзацербации и необходимост от хоспитализация. Според последната голяма ревизия на GINA от 2014 година комбинираният подход при оценка на контрола на астмата обединява „настоящия клиничен контрол“ (симптоми, нощни събуждания; употреба на облекчаващи средства – инхалаторни  $\beta$ 2-агонисти, метилксантини и антихолинергици; ограничение на активността) и „бъдещия риск“ (риск от екзацербации, развитие на фиксирано ограничение на въздушния поток или поява на нежелани странични ефекти вследствие на използваните медикаменти). В GINA 2010 година е въведен за първи път комбинираният подход въз основа на препоръките на работна група на ATS/ERS. (252) Лошият контрол на симптомите и високият риск от екзацербации обаче могат да се дължат на различен патогенетичен механизъм и да изискват различна терапевтична стратегия. От друга страна, при различни фенотипове и различни терапевтични подходи може да възникне несъответствие между ефекта, който терапията оказва върху тежестта на симптомите и ефекта ѝ върху редуцирането на бъдещия риск. Такава разлика в терапевтичния отговор на симптомите и на бъдещия риск може да бъде биологично информативна за подлежащия механизъм при конкретния фенотип. (148)

Въз основа на това се въвежда самостоятелна оценка на тези два елемента на контрола – „настоящ клиничен контрол“, преименуван на „контрол на симптомите“ и оценка на „риските фактори“. (Таблица 1, Вох 2-2 А)

## А. Контрол на астма симптомите

В последните 4 седмици пациентът имал ли е:

добър частичен неконтролирана контрол

- |   |   |   |           |     |     |
|---|---|---|-----------|-----|-----|
| • Дневни симптоми на астмата повече от 2хседм.                                | ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> | } | нито едно | 1-2 | 3-4 |
| • Нощно събуждане заради астмата  | ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> |   |           |     |     |
| • Нужда от спасителен медикамент поради наличие на симптоми повече от 2хседм. | ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> |   |           |     |     |
| • Някакво ограничение във физическата активност заради астмата                | ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> |   |           |     |     |

## Б. Рискови фактори за лош изход на астмата

Рисковите фактори да се изследват при поставяне на диагнозата и периодично, особено при пациенти, които имат екзацербации.

Измерването на FEV<sub>1</sub> (изследване на белодробната функция) преди започване на лечението, на 3-тия или 6-тия месец за оценка на индивидуалната най-добра стойност и периодично след това)

- Потенциално модифицируеми независими<sup>1</sup> рискови фактори за екзацербация:
  - Неконтролирани астма симптоми;
  - Честа употреба на SABA (увеличават смъртността, ако се прилага повече от един 200-дозов флакон месечно);
  - Нисък FEV<sub>1</sub>, особено <60% от предвиденото;
  - Неправилна техника на инхалиране на ICS или лош комплаянс;
  - Сериозен психологически или социално-икономически проблем;
  - Експозиция на тютюнев дим или алергени (при налична сенсibiliзация
  - Коморбидност - затлъстяване, риносинусит, потвърдена хранителна алергия;
  - Бременност;
  - Еозинофилия- кръвна или в храчка.
- Други главни независими рискови фактори за екзацербация:
  - Епизод на лечение в ICU или някога интубация заради астма;
  - ≥1 тежка екзацербация за последните 12 месеца.

<sup>1</sup>Наличието на един или повече рискови фактори повишава риска от екзацербации дори ако симптомите са контролирани

### Рискови фактори за фиксирана бронхиална обструкция:

- Липса на лечение с ИКС;
- Експозиция - тютюнопушене, вредни химикали, трудова експозиция;
- Нисък изходен FEV<sub>1</sub>, хронична мускусна хиперсекреция, кръвна еозинофилия или в храчка

### Рискови фактори за странични ефекти от лечението:

1. Системни - чест прием на ОКС, високи дози и/или потенции ИКС, прием на P450 инхибитори
2. Локални – високи дози потентни ИКС, лоша техника на инхалиране

Таблица 1 Вох 2-2 А/В. GINA оценка на контрола на астмата за възрастни, подрастващи и деца на възраст от 6 до 11 години (36)

„Настоящият клиничен контрол“ е преименуван на „контрол на симптомите“, за да се подчертае, че използвана самостоятелно тази оценка е непълна. Тя се допълва от оценката на бъдещия риск за нежелан изход (екзацербация, хоспитализация). Новият модел за оценка на контрола на астмата вече включва разширен списък от модифицируеми и немодифицируеми фактори, предсказващи бъдещия риск (от екзацербация, хоспитализация), които са независими от степента на контрол на симптомите. „Независими“ рискови фактори са тези, които остават значими за бъдещия риск и след подобряване на нивото на контрол на симптомите. В новия модел оценката на симптомите и рисковите фактори са представени в отделни скали, които не се комбинират цифрово (количествено), а наличието на не всеки рисков фактор изисква преминаване на контролиращото лечение на по-високо стъпало.

Средство за мониториране	Възраст, години			
	0-2	2-4	4-6	>6
Клинични методи				
Симптоми	✓	✓	✓	✓
С-АСТ, АСТ	-	-	✓	✓
АСQ	-	-	-	✓
Екзацербации	✓	✓	✓	✓
QoLQ	-	-	-	✓
Белодробна функция				
ДОК/БДТ	-	-	(✓)	✓
PEF	-	-	(✓)	✓
R <sub>int</sub> -IOS-FOT	-	✓	✓	✓
LCI	✓	✓	✓	✓
PLF	✓	-	-	-
БХР				
Директен (метахолин/хистамин)	-	-	(✓)	✓
Индиректен (физическо нат./манитол)			✓ <sup>#</sup>	✓
Инфламаторни маркери				
F <sub>e</sub> NO	✓	✓	✓	✓
Индуцирана хрчка (Ео, LTE <sub>4</sub> , EPX)	-	-	-	✓
ЕВС	-	-	(✓)	✓

Таблица 2 Налични средства за мониториране на детската астма според възрастта на пациента

✓ - тестът е изпълним за възрастовата група;

✓<sup>#</sup> - модифициран тест с физическо натоварване е възможен в предучилищна възраст;

(✓) – възможен е във възрастовата група, но в специализирани центрове; „-“, не е приложим

В последната ревизия на GINA класификацията на контрол на астмата кореспондира с предложената през 2010-2012 година, с изключение на белодробната функция. Последната остава като „рисков фактор“, без да участва в общата скала за оценка наравно с астма симптомите. (Таблица 1, Вох 2-2 В)

Вариабилността и флукуацията на клиничната симптоматика и обективната находка в детството представлява сериозно предизвикателство при взимането на решение кое, кога, как, колко често, от кого и на кого да се провеждат различните изследвания и тестове. (Таблица 2 и 3) Вариабилността на тежестта на астмата, на клиничната изява, екзацербациите, съпътстващите заболявания, възрастта на пациентите, социално-икономическият статус, психо-социални фактори и експозиция на фактори от околната среда могат да повлияят значително стратегията за мониториране.

### 1.3.1 Методи за оценка контрола на астма симптомите

Симптоми като „свиркане“, „стягане“ на гърдите, затруднено и учестено дишане и кашлица обичайно варират по честота и тежест. (Таблица 3)

Тип симптоми	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Свиркане“</li> <li>• Затруднено дишане/задух</li> <li>• „Стягане“ на гърдите</li> <li>• Кашлица</li> </ul>
Употреба на медикамент при нужда „спасителен“	
Проверка на ежедневния прием на контролиращи медикаменти	
Група симптоми	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дневни</li> <li>• Асоциирани с физическо натоварване</li> <li>• Нощни</li> <li>• Сезонни</li> </ul>
Влияние на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничаване на спорта, игрите, ежедневните физически дейности</li> <li>• Отсъствие от училище</li> <li>• Отсъствие на родителите от работа</li> <li>• Влияние върху съня</li> </ul>

Таблица 3 Симптоми и обстоятелства, които се асоциират с активността на астмата (40)

Лошият контрол на симптомите също има силна асоциация с повишения риск от екзацербация на астмата. (217, 219, 264) Методите за оценка на контрола на астма симптомите са прости отсяващи, категорийни и компонентни. Простите скринингови методи осигуряват бърза идентификация на пациентите, които се нуждаят от по-детайлна оценка. Към тази група се отнася въпросникът на GINA за оценка на контрола на симптомите (Таблица 1, Box 2-2 А). Класификацията на контрола корелира с числов резултат (скор). (232, 303) Може да се прилага и в комбинация с оценка на риска (таблица 1, Box 2-2 В) при взимането на терапевтични решения. Друг тест от тази група е PACS (Primary Care Asthma Control Screening Tool) – скринингов тест за контрол на астмата в първичната помощ и 30-секундният астма тест (30-second Asthma Test), които включват и въпрос за дните на отсъствие от работа/училище заради астмата. (44, 195)

Към категорийните тестове за оценка на контрола на симптомите се отнася консенус-базираният въпросник Royal Collage of Physician (RCP) Three Question tool, който се състои от три въпроса за нарушения на съня, дневни симптоми и ограничаване на физическата активност заради астмата. (243)

Числовите (компонентни) тестове за оценка на контрола са валидизирани на различни езици и дават числов скор и прагова стойност за разграничаване на различните нива на контрол на симптомите. Често се прилагат за клинични проучвания и много от тях са обект на авторски права. Числовите тестове са почувствителни в идентифицирането на промени в нивото на контрол на симптомите в сравнение с категорийните въпросници. (232) Към тази група се отнасят:

**Asthma Control Questionnaire (ACQ)** – въпросник за контрола на астмата. (172, 174) Числовият резултат от въпросника (скор) е от 0 до 6 (по-високата стойност отговаря на по-лош резултат). Скор от 0.0 до 0.75 класифицира астмата като добре контролирана; 0.75-1.5 като „сива зона“; и  $\geq 1.5$  като лошо контролирана астма. Числовият скор се калкулира като осреднен сбор от 5, 6 или 7 въпроса. Всички версии на въпросника включват пет въпроса за астма симптомите. ACQ6 включва въпрос за употребата на медикамент при нужда (бронходилататор). При пълната версия на въпросника ACQ7 се включва и пребронходилататорния FEV<sub>1</sub>%pred., който е осреднен със симптомите и необходимостта от бронходилататор. Минималната клинично значима разлика в резултата е 0.5. (171)

**Asthma Control Test (ACT)** – тест за контрола на астмата. Числовият скор е в границите от 2 до 25, като по-високата стойност отговаря на по-добър контрол. Стойности от 16 до 20 отговарят на не добре контролирана астма, а от 5 до 15 - на много слабо контролирана астма. Тестът включва четири въпроса за симптомите, употребата на медикамент при нужда плюс самооценка на пациента за нивото на контрол. Минималната клинично значима разлика в скората е 3 точки. Периодът на оценяване обхваща предходните 4 седмици. Версията на въпросника за деца от 4-12 години (С-ACT) съдържа четири илюстрирани въпроса, които се оценяват от детето и три вербално зададени въпроса, на които отговарят родителите. При ползване на детския въпросник трябва да се има предвид, че съществува тенденция децата да докладват значително по-нисък контрол на тяхната астма от този, оценен от техните родители. (70, 317)

Елемент	ACT	С-ACT	ACQ
Нощно събуждане	+	+ (дете/родител)	+
Тежест на нощните симптоми			+
Ограничение на дневните дейности	+	+ (дете)	+
Задух, затруднено дишане	+		+
„Свиркане“		+ (родител)	+
Употреба на „спасителен“ медикамент	+		+
Самооценка на контрола	+	+ (дете)	
Кашлица		+ (дете)	
Дневни астма симптоми		+ (родител)	

Таблица 4 Сравнение на елементите, включени във въпросниците ACT, С-ACT и ACQ („+“ показва наличието на елемента във въпросника)

Различните системи за оценка на контрола на симптомите корелират добре като резултат, но не са идентични. (таблица 4) Лошият контрол на астмата, измерен чрез ACT, С-ACT и ACQ, се асоциира с намалена белодробна функция, повишен риск от екзацербации, повишени нива на фракцията на издишан азотен оксид (FeNO), както и непридържане към редовната употреба на инхалаторни кортикостероиди. (105, 115, 166, 198)

### 1.3.2 Методи за клинична оценка на контрола на симптомите при деца от 6 до 11 години

При децата, както и при възрастните, оценката на контрола на симптомите се основава на наличие на симптоми, ограничение на физическата активност и употребата на „спасителни“ медикаменти. Много деца с лошо контролирана астма избягват големи физически усилия и тяхната астма може да изглежда добре контролирана. Това води до слаба физическа подготовка и повишен риск от затлъстяване. За децата е характерна голяма вариабилност в степента на бронхиалната обструкция, която предизвиква усещане за задух или налага употребата на „спасителен“ медикамент. Родителите често съобщават за раздразнителност, лесна уморяемост и промени в настроението на детето, които понякога са единствена клинична изява на влошен контрол на астмата. Децата на възраст до 12 години могат да възстановяват спомените си за по-кратък период назад във времето, поради което е важно в оценката на контрола да бъдат включени и родителите (обичайно под формата на интервю). Валидизирани въпросници за контрола на астмата при деца до 12 години са:

- [Childhood Asthma Control Test \(c-ACT\)](#) – с отделни въпроси за деца и за родители (198)
- [Asthma Control Questionnaire \(ACQ\)](#) – интервю-базирана версия на въпросника (115, 229)

Някои тестове за оценка на контрола на астмата при деца включват и симптоми на екзацербация:

- [TRACK](#) – Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (223)
- [CASI](#) – Composite Asthma Severity Index. (324)

### 1.3.3 Роля на ФИД като „независим“ рисков фактор в оценката на контрола на астмата

Белодробната функция не корелира напълно с астма симптомите нито при възрастни, нито при деца. (69, 181) Съществуват убедителни данни, че изходният FEV<sub>1</sub> при спирометрия в детска възраст не е добър показател нито за наличието на астма, нито за оценка на тежестта. Много деца с неконтролирана астма имат нормална белодробна функция извън екзацербация. (134) Въпреки това регистрирането на нисък FEV<sub>1</sub> %pred. идентифицира пациентите, които са с

повишен риск от екзацербация, независимо от наличието или липсата на симптоматика, особено ако  $FEV_1 \%pred.$  е  $<60\%$ .(127, 184, 233). Ниският  $FEV_1 \%pred.$  е и рисков фактор за намаление на белодробната функция, независимо от нивото на симптомите. (101) При пациенти с чести респираторни симптоми (особено при провеждане на спирометрия по време на активна симптоматика) и „нормален“ или висок  $FEV_1$  е необходимо да се изключи алтернативна диагноза – сърдечно-съдово заболяване, кашлица в резултат на постназално дразнене или ГЕРБ. (134)

Установяването на значима бронходилататорна обратимост (повишение на  $FEV_1 \%pred.$   $>12\%$  и  $>200$  ml от изходния за възрастни и  $FEV_1 \%pred.>12\%$  за деца) при пациенти на контролиращо лечение или такива, които са приели SABA 4 часа или LABA 12 часа преди изследването, предполага наличие на неконтролирана астма. (134)

Рутинното измерване на белодробната функция и в частност демонстрирането на обратимост на функционалните нарушения, в допълнение към оценката на клиничните симптоми и физикалното изследване, повишават диагностичната сигурност, подобряват контрола, взимането на правилни терапевтични решения и идентифицирането на риска от прогресивна загуба на белодробна функция. (242)

#### 1.4 Атопия и астма – атопичен марш, алергична сенсibiliзация, значение на оценката на атопичния статус

Атопичните заболявания – атопичен дерматит, хранителна и инхалаторна алергия, алергичен риноконюнктивит и астма, имат тенденция да се групират в клъстери от засегнати индивиди, семейства и общности. В резултат на три мащабни проспективни лонгитудинални кохортни изследвания, илюстриращи естествената история на алергичните заболявания, се създават съвременните разбирания за възникването и развитието на алергията и астмата. Това са The Tucson Children's Respiratory Study (CRS) в Тусон, Аризона, започнало през 1980 (189), Kaiser-based study в Сан Диего, Калифорния, започнало през 1981 г. (143) и Multicentre Allergy Study (MAS) в Германия, започнало през 1990 г. (141).

Обобщените наблюдения и изводи, направени от тези проучвания, разкриват общ модел на развитие на алергичните заболявания и астмата, започващи в

кърмаческа и ранна детска възраст, наречен „атоичен марш“. Той се изразява в прехода от ранно начало на АД и хранителна алергия при кърмачетата до АР, астма и сенсibiliзация към инхалаторни алергени в по-късното детство.

Най-висока честота на АД и хранителни алергии се наблюдава в първите 2 години от живота. Счита се, че кърмачетата рядко проявяват алергична симптоматика през първия месец от живота. След 3-месечна възраст се увеличава честотата на АД, хранителните алергии и „свиркането“. (18)

Все още липсва консенсус за подлежащата патофизиологична основа на детската астма. Счита се, че подлежащото хронично възпаление често се характеризира с еозинофилна активност и алергично възпаление, но не-алергичната астма не е рядкост и в детството. (276) (11, 14) Sinisgalli S et al. разглеждат медицинската документация на 321 деца с астма, на които са проведени КАП с цел сравняване на демографските и клинични данни между атоичните и не-атоични деца. Приблизително две трети от изследваните деца имат поне един позитивен кожен тест, но не се открива статистически значима разлика във фамилната анамнеза за атопия и астма, пола, възрастта на изява на астмата, експозицията на тютюнев дим в дома, честотата на затлъстяване или тежестта на астмата между атоичните и не-атоични деца. Въпреки това Sinisgalli S et al. заключават, че алергичното тестване е необходимо за всяко дете с астма с цел да се идентифицират потенциалните алергични тригери, както и да се предотврати ненужен контрол на околната среда за не-алергичните пациенти. (276)

Въпреки че подлежащите механизми при астмата остават все още не напълно разбрани, има достатъчно научни доказателства за ключовата роля на респираторните вирусни инфекции и алергичната сенсibiliзация при възникването и патогенезата на алергичната астма. (154)

При децата с астма наличието на атопия затруднява постигането и поддържането на контрол. Поради това специалистите препоръчват провеждането на тестове за инхалаторни и хранителни алергени поне веднъж годишно (кожно тестване и/или серумни специфични IgE) или по-често в случаите с новопроявила се клинично-алергична реакция. (199)

Работната група на ERS за мониториране на астмата препоръчва активно търсене на алергенна експозиция, нововъзникнала сенсibiliзация или свързани с нея промени в клиничния ход на алергичното заболяване. (199, 242) Наличието

на алергия при пациенти с астма (идентифицирана с кожно тестване или измерване на специфични IgE в серум) може да бъде в помощ при идентифициране на рисковите фактори, провокиращи поява на астма симптоми. Диагностичното уточняване на атопичния статус спрямо хранителни или аероалергени е необходимо, особено при наличие на субоптимален контрол на астмата, както и преди предприемането на промяна в терапията. (242)

### 1.5 Функционално изследване на дишането – клинично значение за детската астма

Белодробните функционални тестове са важна част от изследването на респираторните заболявания при деца. (1) Те са чувствителни и обективни в идентифицирането и оценката на тежестта на белодробната дисфункция, мониторирането на прогресията на заболяването и преценката на терапията. (2) ФИД позволяват разграничаване между обструктивен и рестриктивен вентилаторен дефект и дефиниране на обструкцията като обратима или фиксирана. (97)

Изследването на белодробната функция е неизменна част от клиничното проследяване при деца в училищна възраст. То осигурява и важни обективни показатели за оценка на състоянието в хода на клинични и епидемиологични научни проучвания. ФИД може да бъде проведено и при кърмачета по време на сън, както и при деца в предучилищна възраст над 3 години. (41) При правилно изпълнение и точно интерпретиране функционалните тестове могат да се използват за установяване/потвърждаване на природата и тежестта на белодробното заболяване или отговора към терапията, мониториране на прогресията или документиране на настъпило подобрение, както в помощ на взимането на терапевтични решения, така и за определяне на прогнозата.

Категории методи за функционално изследване на дишането:

1. Измерване на белодробни обеми.
2. Измерване на белодробни дебити и резистентност на дихателните пътища.
3. Измерване на газова обмяна, газово смесване и дифузия.

### 1.5.1 Спирометрия – клинично значение на основните спирометрични индекси за диагностиката и контрола на детската астма

Спирометрията е най-често използваният метод за изследване на белодробната функция при деца и възрастни. Намира приложение в диагностиката и мониторирането на редица детски белодробни заболявания – астма, муковисцидоза, вродени и придобити малформации на дихателните пътища, но все още не намира широко приложение в ежедневната практика на общопрактикуващите лекари и педиатрите. (12, 13, 15, 169) Спирометричното изследване е „златен стандарт“ за диагностициране и проследяване на пациенти с бронхиална астма. Съгласно концепцията за дебитното ограничение резултатите от този метод зависят както от величината на бронхиалния лумен, така и от еластичните свойства на белодробните структури. (244) Измерването на форсирания експираторен обем за една секунда ( $FEV_1$ ) и съответстващият му форсиран витален капацитет (FVC) се извършват при техниката на форсираната експирация. (33)

В миналото се е считало, че спирометрията е трудно, дори невъзможно за изпълнение, изследване при деца от 3 до 6 години, които не могат активно да сътрудничат, т.к. резултатите са зависими от приложеното усилие. (34, 37) В началото на 1990 г. научният интерес към провеждането на ФИД при деца в предучилищна възраст води до натрупването на достатъчно убедителни данни за приложимостта на метода в тази възрастова група. Според ERS/AST децата в предучилищна възраст са способни да изпълнят достоверна и репродуктивна форсирана експираторна техника, при положение че се прилагат модифицираните критерии за контрол на качеството и съвременни референтни уравнения. (61, 288) Поради по-краткия експириум в детска възраст (понякога дори под една секунда)  $FEV_1$  се доближава по стойност до FVC. (59) Заради това някои от по-съвременните спирометри отчитат показателите  $FEV_{0.5}$  и  $FEV_{0.75}$  като сурогати/заместители на  $FEV_1$  при изследването на деца в предучилищна възраст. (66, 316)

Сред комерсиално достъпните методи за изследване на белодробната функция в клинични условия спирометрията е с най-ниска вариабилност. (109) Коефициентът на вариация на  $FEV_1$  е от 2.7% до 5%, който е два до три пъти по-нисък (63) от този на техниките sRaw (специфична резистентност на ДП), Rint (интерупционна резистентност) (36) и Xrs (форсирани осцилации). (59)

Деца с хронична обструкция на ДП е по-вероятно да не изпитват задух в сравнение с тези с остро възникнала бронхиална обструкция. (52, 72, 254, 305) При деца с нарушена перцепция е по-вероятно развитието на хипоксемия по време на пристъп и висок риск за развитие на тежки, дори животозастрашаващи екзацербации. (207) От друга страна, има и деца, които изпитват чувство на задух без обективно наличие на бронхиална обструкция, което може да се дължи на причина, различна от астмата. (156) Повечето ръководства препоръчват периодично изследване на ДОК при деца с астма, навършили 5-6 години, с оглед оптимизиране на терапията и постигане и поддържане на добър контрол. (134, 145, 225)

Има доказателства, че изолираното измерване на PEF (ВЕД-метрия) до леглото на болния, както и мониторирането му в домашни условия, не допринася толкова много за мониторирането и самоконтролирането на астмата, както е считано по-рано. (281) Това до голяма степен се дължи на факта, че PEF е показател, който отразява основно калибъра на големите ДП. Обструкцията при астма, обаче е по-изразена в ДП с малък калибър, следователно нормалният PEF не изключва наличие на значима бронхиална обструкция, обективизирана с изследване на МДОК. (116, 138) От друга страна, вариациите в стойностите на PEF при здрави деца е значима (216), поради което сравняването на PEF с персоналният най-добър резултат е по-достоверно, отколкото използването на референтни стойности. Изолираното измерване на PEF в клинични условия остава добър скринингов метод за установяване на бронхиална обструкция особено когато липсва възможност за изпълнение на МДОК. (73)

Измерването на МДОК и в частност FEV<sub>1</sub> се счита за „златен стандарт“ при изследването на белодробната функция на деца с астма, а обратимостта на бронхиалната обструкция е ключова характеристика на астмата. Методиката е добре стандартизирана (49, 220, 239), може да се извършва с добра повтораемост и са налични референтни уравнения за изследваните показатели. Много от стандартите за възрастни се „адаптират“ за детската популация, въпреки че в последния документ на ATS/ERS са включени и някои препоръки за пациенти под 10-годишна възраст. (220) (33) Ръководството на NAEPР препоръчва провеждане на спирометрия (FEV<sub>1</sub> и FEV<sub>1</sub>/FVC) при поставяне на диагнозата и при мониторирането на деца с астма  $\geq 5$  години 1-2 пъти годишно (225).

Белодробната функция, в частност FEV<sub>1</sub>% pred., показва много слаба корелация с тежестта на астмата и астма симптомите, което се демонстрира в няколко проучвания както при възрастни (273, 302), така и при деца (51, 265, 290, 314). Въпреки това FEV<sub>1</sub>% pred. се доказва като добър предиктор за бъдещия риск от екзацербации. (127) Показателят FEV<sub>1</sub>/FVC (коефициент на Tiffneau) е чувствителен при дефиниране на тежестта на бронхиалната обструкция. (51) Освен това FEV<sub>1</sub>/FVC наред с FEF<sub>25-75</sub> са най-често засегнатите показатели в детска възраст, за която е характерен съхранен FEV<sub>1</sub>, независимо от тежестта на астмата. (51, 235) Nair et al. демонстрират, че използването на спирометрия идентифицира голям процент деца с абнормна белодробна функция, които според анамнезата и физикалното изследване са оценени като случаи с лека астма. (226) Schifano et al изследват конкордантността между спирометрията и астма симптомите при оценката на тежестта на астмата и започването на контролиращо лечение при деца. Резултатите от проучването им показва, че при 36% от изследваните деца тежестта на астмата, определена въз основа на симптомите, е по-ниска в сравнение с тази, основана на резултатите от спирометрията. (265) Подценяването на тежестта на астмата води до субоптимално лечение и повишена заболяемост, както и намаляване на качеството на живот. (173, 241, 304) Ming-Sheng Lee et al. установяват слаба корелация между белодробната функция и нивото на симптомите, оценени с АСТ/С-АСТ. (194) Според авторите белодробната функция и симптомите във възрастта 5-11 години имат различно значение за контрола на астмата. ФИД отразява състоянието на респираторния тракт в деня на изследването, докато въпросниците за контрола на астмата (АСQ/АСТ) дават информация за симптомите на пациента за предходния месец/седмица. Комбинацията между ФИД и АСТ/АСQ позволява разкриването на повече пациенти с неадекватен контрол на астмата.

### 1.5.2 Периферна бронхиална обструкция (SAD). Клинично значение на FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>50</sub> при оценка на функцията на малките ДП

Исторически малките дихателни пътища, съгласно проучването на Macklem и Mead, се дефинират като периферните мембранозни бронхиоли с вътрешен диаметър < 2mm, които нямат хрущял в стената си и започват от 8-ма

генерация ДП до периферията на белодробния паренхим. (205) През 1990 година Wagner et al. демонстрират повече от седемкратно повишение на резистентността в малките ДП при пациенти с асимптомна астма, нормална спирометрия ( $FEV_1$ , FVC) и нормална плетизмографска резистентност на ДП. (319) Няколко години по-късно Synek et al. (293) документират наличието на възпаление както в големите, така и малките ДП. Персистиращото неконтролирано възпаление на периферните малки ДП също допринася за клиничната експресия и лош контрол на астмата. (312) Van der Wiel et al. в системен обзор за SAD демонстрират, че дисфункцията на малките ДП се асоциира с лош контрол, чести екзацербации, наличие на нощни симптоми, по-тежка БХР, астма при физическо усилие и симптоми, асоциирани с алергенна експозиция. (312) Клинични проучвания показват, че лечението с ИКС с малки частици редуцира броя на екзацербациите и подобрява контрола на астмата. (92, 311) Това води до повишен интерес и необходимост от идентифициране на пациентите с наличие на SAD.

Спирометрията се определя като „нормална“ при нормални стойности за FVC ( $\geq 80\%$  от предвиденото или над LLN),  $FEV_1$  ( $\geq 80\%$  от предвиденото или над LLN) и нормално съотношение  $FEV_1/FVC$ . Наличието на бронхиална обструкция обичайно се характеризира с намален  $FEV_1$  ( $< 80\%$  от предвиденото или под LLN), намален  $FEV_1/FVC$  и нормален FVC (може да бъде и намален при тежка обструкция). (193, 196) Едно от ограниченията на показателя  $FEV_1$  се дължи на подлежащата му физиология.  $FEV_1$  не отразява добре наличието на дисфункция в малките ДП, т.к. зависи много от FVC при пациентите с астма поради повишения остатъчен обем (RV). (309) Скорошни проучвания демонстрират наличието на вентилаторен дефект и значима обструкция в малките ДП и при пациенти с нормален  $FEV_1$ . (107, 193, 262) Проучвания при астматици с добре контролирана астма демонстрират персистиране на обструкцията и възпалението в малките ДП, независимо от нормалните стойности на показателите, отразяващи калибъра на големите бронхи. Въпреки това към настоящия момент  $FEV_1$  остава най-проучваният показател при астма и най-широко използваният и препоръчван функционален тест за поставяне на диагнозата и проследяването на деца с бронхиална обструкция и „свиркане“/астма. (109)

Съществуват няколко теста за изследване функцията на малките ДП. Няколко проучвания върху значението на  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  и  $FEF_{25-75}$  показват данни, че  $FEF_{25-75}$  е по-чувствителен индикатор за бронхиална обструкция както

при деца (193, 274, 310, 323), така и при възрастни (87). FEF<sub>25-75</sub> е по-малко зависим от усилието в сравнение с FEV<sub>1</sub> и се счита, че отразява калибъра на малките дихателни пътища. (133, 218) Показателите FEF<sub>50</sub> и FEF<sub>25-75</sub> от спирометрията (55, 94, 267) тясно корелират с данните за задръжка на въздух, получени при експираторно КАТ-сканиране. (203, 308) Импулсната осцилометрия (IOS) се използва за измерване на резистентността на малките и големи ДП и е метод на избор за оценка на SAD. (95)

Използването на FEF<sub>25-75</sub> при възрастни не се препоръчва поради високата вариабилност на показателя при здрави субекти, докато в детска възраст намира по-голямо приложение. FEF<sub>25-75</sub> е показател с висока физиологична чувствителност за предсказване на бронхиална обратимост. (274) В детска възраст FEF<sub>25-75%</sub> дава допълнителна информация за клиничния статус и възпалението в ДП, освен това корелира добре с БДО при пациенти с нормален изходен FEV<sub>1</sub> и се асоциира със заболяемостта и тежестта на детската астма. (251)

От друга страна, все още няма консенсус относно нормалната стойност на FEF<sub>25-75</sub>. (257) Ciprandi et al. предлагат праг за „нормален“ FEF<sub>25-75</sub>, демонстрирайки, че 45% от децата с лека астма имат стойност за FEF<sub>25-75</sub> под 65% от предвиденото. Simon et al. в CAREN (Childhood Asthma Research and Education Network) чрез метода на ROC кривите установяват, че cut-off 68% за FEF<sub>25-75</sub> може да предскаже наличие на позитивен БДО (20% промяна на FEV<sub>1</sub>) при пациенти с лека астма и нормален FEV<sub>1</sub>. (274)

Мандаджиева и сътр. установяват, че здрави деца, подложени на пасивно тютюнопушене, имат по-ниски стойности за FEF<sub>50</sub> и FEF<sub>75</sub>, което предполага, че началното хронично възпаление с тази локализация води до периферна обструкция. (32)

### 1.5.3 Определяне на „нормална“ стойност на спирометричните индекси (фиксиран cut-off, LLN и z-score) – значение за интерпретацията

В сравнение с възрастни малките деца имат по-голям комплайнс на гръдната стена и по-голямо значение на диафрагмалното дишане. Поради повишените сили на еластичност на детския бял дроб времето за издишване е по-кратко. (258) Техните по-малки дихателни пътища и по-ниски обеми в края на издишването

водят до по-лесно затваряне на дихателните пътища, периферна обструкция на дихателните пътища и повишена резистентност.

От раждането до 3-годишна възраст белият дроб нараства, увеличавайки 10 пъти броя на алвеолите, след което растежът му продължава с увеличаване на размера им. Растежът на дихателните пътища не е паралелен с този на дихателните пространства (дисананпсис; dysanapsis). До пубертета момчетата имат по-големи дихателни пътища от момчетата, а след това съотношението се обръща. Белодробният растеж е успореден на скелетния при момчетата, докато при момчетата продължава 2-3 години след достигане на скелетна зрялост. Параметрите на белодробната функция се влияят от ръста, теглото, пола, възрастта, етноса, фактори на околната среда, недоносеност, кооперативност на пациента, усилието и техниката на изпълнение. (188)

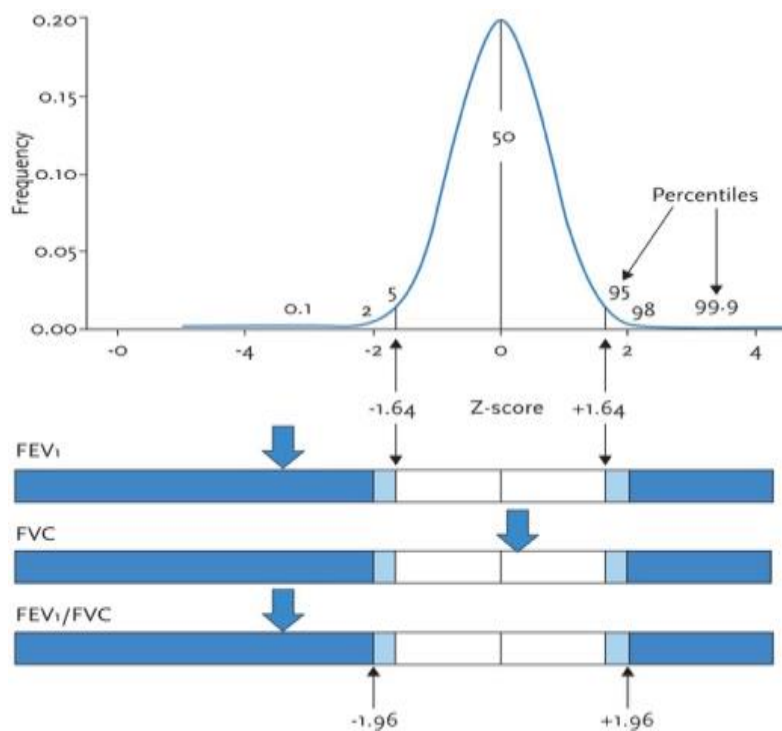
За правилната интерпретация на резултатите от ФИД е необходимо те да бъдат сравнени с подходящи референтни данни, за да бъде направена разликата между нормалната и увредена функция, както и да се оцени тежестта и характера на функционалното нарушение. (16, 239, 255) Чрез референтните уравнения се съпоставя индивидуалният резултат спрямо осреднените резултати на референтна популация от здрави лица със същите размери на тялото (ръст), пол, възраст и етнос (външна референтна стойност) или с предходни резултати на изследвания пациент (вътрешна референтна стойност). (32) (графика 2)

Специалистите, практикуващи респираторна медицина, са възприели и ползват свободно в ежедневната практика концепцията за представяне на резултатите от ФИД като процент от предвиденото ( $[\text{изследвана стойност}/\text{предвидена}] \times 100$ ), а предвидената стойност е получена по съответното референтно уравнение. Използването на фиксиран процент, т.нар. cut-off, при интерпретация на резултатите от ФИД не винаги отразява нормалната динамика на възрастовите промени и вариабилността на функционалните белодробни показатели и може допълнително да доведе до несъответствия.

Понастоящем се препоръчва заместването му с „плаваща граница“, т.нар. z-скор, който се изчислява по формулата:

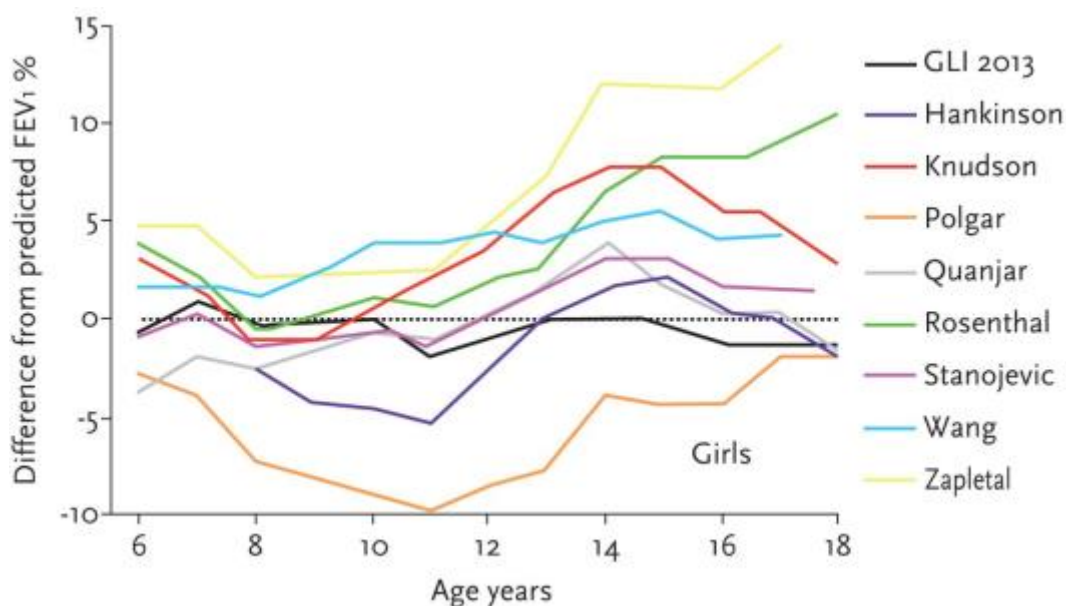
$$z\text{-score} = (\text{измерено} - \text{предвидено}) / \text{RSD}^*$$

\* RSD – residual standard deviation



Графика 1 Илюстрация на връзката между z-скор и персентили. Пиктограма за резултатите на 34-годишен мъж от Северен Китай, 166 см, представени като z-скор (287)

При клиничната интерпретация за долна граница на нормата (LLN) се препоръчва 5-ти персентил или -1.64 z-score. (графика 1) За разлика от % от предвиденото, прагът (cut-off) -1.64 z-score е приложим за всички възрасти, пол и етническа принадлежност за всеки спирометричен индекс. Счита се, че z-score е най-подходящият от статистическа гледна точка начин за представяне на отклоненията от референтните стойности и е включен в съвременните препоръки на Quanjer et al., GLI 2012. (247) Както ATS, така и ERS препоръчват използването на долна и горна граница на нормата (LLN/ULN) за разграничаване на здрави от потенциално болестно засегнати индивиди. Използвайки за LLN 5-тия персентил, означава, че 90% от здравата популация ще попадне в границата на нормата с ниво на фалшиво-положителен резултат от 5%. (239)



Графика 2 Разлики в предвидените стойности за FEV<sub>1</sub> между GLI 2013 и 9 различни референтни уравнения, използвани в детска възраст (287)

Мандаджиева и сътр. извеждат референтни уравнения на база на изследвана популация здрави български и ромски деца на възраст от 7-18 години. Прилагането на референтните уравнения, включени в GLI-2012 Desktop Software for Data Sets (<http://lungfunction.org/>) към базата данни за българските деца, показва, че получените предвидени стойности за основните спирометрични показатели са в рамките на  $\pm 2$  z-score, което от своя страна означава, че тези уравнения са подходящи за приложение в тази популация и възрастов диапазон. (32)

#### 1.5.4 Алергичен ринит и затлъстяване - влияние върху белодробната функция при деца с астма

Клиничната изява на АР може да предшества тази на астмата и се счита за рисков фактор за развитие на астма. (144, 269) Документът на СЗО ARIA (The Impact of Allergic Rhinitis on Asthma) ясно подчертава ролята на АР като рисков фактор за развитието на астма и препоръчва изключване на бронхиално засягане при пациентите с АР. (222) От друга страна, АР се счита като причина за лош контрол на астмата. (56) Има данни, че децата с астма и съпътстващ АР показват по-лош контрол на астмата, намалено качество на живот, повишен риск от посещение на СМП или хоспитализация и по-висока цена на разходите за лечение. (24-26, 85, 106, 180, 183) Показателят MMEF<sub>25-75</sub> се счита за маркер за

начално засягане на белодробната функция при пациенти с АР. (39, 210, 321) Ciprandi et al. демонстрират намаление на показателя дори при възрастни пациенти с кратка давност на сезонна АР симптоматика. (89) Същият екип демонстрира позитивен БДО (при нормален изходен FEV<sub>1</sub> и FEV<sub>1</sub>/FVC) при повече от 60% от пациентите с АР, а при 18% от тях - намаление на FEF<sub>25-75</sub>. Почти всички пациенти с нисък FEF<sub>25-75</sub> ( $\leq 65\%$  pred.) показват позитивен БДО. (91) Capasso et al. изследват ефекта на АР върху астмата при деца, оценявайки влиянието му върху БДО. (80) Те установяват позитивен БДО ( $\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 12\%$ ) при 20% от децата с АР, при които се установява по-нисък изходен FEV<sub>1</sub>, по-голяма давност на АР и сенсibiliзация към целогодишни алергени (микроакари). (80) Luigi et al. установяват връзка между SAD, дефиниран като намален FEF<sub>25-75</sub> при нормална спирометрия (FEV<sub>1</sub>, FVC/FEV<sub>1</sub> и FVC), и наличието на назални симптоми и еозинофилия при пациенти с АР, без бронхиална астма. С това авторите предполагат наличие на ранно алергично или възпалително засягане на малките ДП.

Връзката между затлъстяването и астмата е комплексна и може да бъде повлияна от въздействието на много ко-фактори. Наднорменото тегло и затлъстяването засягат белите дробове по няколко механизма. Тук се включват промяна в белодробната механика, засилване на възпалението в ДП, обща генетична основа, инфламаторните ефекти на адипокините и цитокините, повишената хиперреактивност на ДП, намалена физическа активност, както и ефекти на асоциираните със затлъстяването коморбидности (ГЕР и обструктивна сънна апнея). (27, 28, 60)

Характерно за астмата в детска възраст е поддържането на нормална белодробна функция при провеждане на контролиращо лечение. Повишената мастна тъкан обаче оказва директни ефекти върху механиката на дихателната система и намалява белодробните обеми. Най-изразеният и постоянен функционален ефект на затлъстяването е намалението на белодробните обеми - ERV и FRC. В проучването CAMP (Childhood Asthma Management Program) Tantisira et al. установяват много слабо клинично влияние на наднорменото тегло/затлъстяването върху астмата в детска възраст, а от спирометрията - намалено съотношение FEV<sub>1</sub>/FVC предимно при момичета. Намалението обаче е свързано с увеличение както на FEV<sub>1</sub>, така и на FVC, с превес на FVC. (178) В тразверзалното проучване GrowthOB Mahut B et al. също намират негативна

корелация между ВМІ и съотношението  $FEV_1/FVC$ , която не показва асоциация със загубата на контрол или с ограничение на въздушния дебит. (206) Твърдението, че затлъстяването влияе върху контрола на астмата и екзацербациите, остава спекулативно. Липсват сигурни доказателства и за асоциацията между ВМІ и загубата на белодробна функция при децата с астма, извън обичайните ефекти, които оказва затлъстяването върху белодробните обеми. (60)

## 1.6 Тестове за бронходилататорна обратимост (БДО)

### 1.6.1 Физиологична основа. Значение на БДО за диагностиката и мониторирането на детската астма

Най-високата стойност на спирометрията в процеса на диагностициране на астмата е документирането на обратимост на бронхиалната обструкция след приложение на бронходилататор с бързо действие. (109)

Бронхиалният отговор към дилататорен агент е интегрална (пато)физиологична реакция, включваща епитела на дихателните пътища, нерви, бронхиалната гладка мускулатура и множество медиатори. (3) Бронходилататорният тест (БДТ) представлява спирометрична оценка на обратимостта на обструкцията срещу въздушния поток. (3) Бронходилататорният отговор (БДО) се характеризира с увеличение на форсираните експираторни дебита (вкл. PEF) и обеми и намаляване на резистентността на ДП. (103, 220, 313)

### 1.6.2 Тестове за бронхиална обратимост

В сравнение с изходния (пребронходилататорен)  $FEV_1$  и съотношението  $FEV_1/FVC$ , които отразяват моментната белодробна функция и често в детска възраст остават нормални, появата на бронхиална лабилност може да предскаже бъдеща изява във времето на епизодична симптоматика и екзацербации. Доказването на бронхиална хиперреактивност в контекста на клиничните симптоми дава допълнителни детайли в мозайката на диагностиката и мониторирането на детската астма. (117) Тази концепция не е нова. В далечната 1966г. Jones PS въвежда за първи път т.нар. „индекс на бронхиална лабилност” (bronchial lability index). (31) Той дефинира показателя като тоталната разлика във

FEV<sub>1</sub> между най-високата му стойност, постигната след приложение на бързодействащ β<sub>2</sub>-агонист и най-ниската, достигната след провокация с физическо натоварване. В своето проучване Jones PS. установява, че децата с най-голяма бронхиална лабилност имат по-чести и по-тежки екзацербации, нощни оплаквания и ограничаване на физическата активност в сравнение с кохортата със същата изходна спирометрия, но без повишена лабилност. Spahn et al. също предполагат, че БДО може да бъде по-полезен в класифицирането на тежестта на детската астма в сравнение с изходния FEV<sub>1</sub>. (284)

### 1.6.3 Стандартизация на метода

Историята на БДО започва в края на 1950 година, когато заболяванията на ДП се разделят на обратими и необратими, в зависимост от отговора към бронходилататори. Надеждата, че този тест може да отдиференцира астма от ХОББ, води до бързото му въвеждане в клиничната практика. Въпреки дългата история на БДО като диагностичен тест, все още липсват общоприети правила за провеждането му. Според последния програмен документ на работната група за стандартизация на функционалните белодробни тестове на ATS/ERS от 1995 година липсва консенсус за медикамента, дозата и начина на приложение на бронходилататорния медикамент. (239) Липсва ясен консенсус и за това кое отразява обратимостта при пациенти с бронхиална обструкция. (таблица 5) Формален израз на бронходилатацията най-често е FEV<sub>1</sub> като интегрален показател с най-добри дискриминативни качества. (3) Отговорът към бронходилататорни медикаменти може да се изрази и чрез промяната във форсираните експираторни дебити, включително и PEF, а според някои автори и чрез промяна в обемите (MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>25-75</sub>) и формата на ДОК. (64, 103, 313)

Три са най-често използваните методи за изразяване на БДО:

- процент от изходната (начално регистрирана) стойност (pre-BD FEV<sub>1</sub>)

---

$$\frac{(\text{Post-BD FEV}_1 - \text{Pre-BD FEV}_1) * 100}{\text{Pre-BD FEV}_1}$$

---

- процент от предвидената стойност (Pred. FEV<sub>1</sub>)

---

$$\frac{(\text{Post-BD FEV}_1 - \text{Pre-BD FEV}_1) * 100}{\text{Pred.-BD FEV}_1}$$

---

- абсолютната промяна в mL

---

$$\text{Post-BD FEV}_1 - \text{Pre-BD FEV}_1$$

---

Оригинален български принос на екип на Костянев и сътр. е опитът да се елиминират недостатъците на всеки един от гореизброените методи, като стойността, към която се отнася разликата, се представи като полусбор от началния и предвидения FEV<sub>1</sub>(259):

---

$$\frac{(\text{Post-BD FEV}_1 - \text{Pre-BD FEV}_1) * 100}{(\text{Pre-BD FEV}_1 - \text{Pred. FEV}_1) / 2}$$

---

По този начин се взимат предвид всички елементи, от които зависи интензивността на БДО. (3)

Счита се, че промяната във FEV<sub>1</sub> и/или FVC като процент от предвидената стойност, предложена от Quanjer et al., има предимство пред използването на процент от изходната стойност, т.к. отразява по-добре клиничния ефект от бронходилатацията. (249) ATS/ERS (Pellegrino et. al.) обаче препоръчват изчислението на БДО да става като процент от изходната, начално регистрирана стойност. (239) Според Pellegrino et. al. БДО е „сигнификантен“ при постбронходилататорно нарастване на FEV<sub>1</sub> от 12% и 200 mL спрямо изходната стойност. (238)

При използване на процент от изходната стойност повечето автори препоръчват увеличение 12-15% на FEV<sub>1</sub> и/или FVC за дефиниране на значим отговор, което представлява 95-тия перцентил на промяната, получен при измерването на здрави индивиди преди и след приложение на бронходилататор с бързо действие (т.е. увеличение, по-голямо от 1.65 пъти над интраиндивидуалния коефициент на вариация при повторение на изследването). (49, 131) Проучванията при здрави възрастни определят стойностите между 7.7% и 10.5%

за 95-ти перцентил на промяната във FEV<sub>1</sub>(249) и подобен резултат - от 9.0% до 11.0%, при здрави деца (82, 103). Съвременният консенсус на ERS/AST приема БДО за позитивен при увеличаване на FEV<sub>1</sub> с >12% и 200 ml без да дава конкретни инструкции за интерпретация на теста в детска възраст. (239) По-малък прираст (<8% или <150мл) може с голяма вероятност да се дължи на естествената вариабилност на измерването (вътревидова вариабилност). Quanjer et al. определят БДО при възрастни за сигнификантен при увеличение на FEV<sub>1</sub>>12% и леко изразена бронходилатация при наличие на прираст на FEV<sub>1</sub> от 9% до 12% или >200 mL. (249) Когато промяната е над тази стойност, следваща стъпка е определяне на клинично значим праг за позитивен БДО. (239)

Минимална промяна във FEV <sub>1</sub> и/или FEV <sub>1</sub> /FVC	
<b>ERS 1993(248)</b>	Δ FEV <sub>1</sub> или FVC >12% И >200 mL от предвидената
<b>ATS 1994</b> <b>NAEPP ERP-3(224)</b>	ΔFEV <sub>1</sub> ≥12% от изходната И >200 mL абсолютна промяна (Albuterol, 2–4 впр. 90 mcg/доза)
<b>ARTP (48)</b>	ΔFEV <sub>1</sub> >160 mL или Δ VC >330 mL
<b>BTS/SIGN 2009 (76)</b>	ΔFEV <sub>1</sub> >400ml предполага астма (възрастни) ΔFEV <sub>1</sub> >15% от предвидената за възрастни ΔFEV <sub>1</sub> >12% от изходната за деца
<b>BTS/SIGN 2012B(228)</b>	ΔFEV <sub>1</sub> >400ml
<b>ERS/ATS 2005(239)</b>	ΔFEV <sub>1</sub> и/или ΔFVC ≥12% от изходната И ≥200 mL** 4x100mcg Albuterol/Salbutamol (MDI) с обемна камера с клапа (спейсер)
<b>NICE 2015 (230)**</b>	Δ FEV <sub>1</sub> >16 год. ≥ 12% И ≥200mL предполага астма Δ FEV <sub>1</sub> 5-16 год. ≥ 12%
<b>ACCP (237)</b>	Δ FEV <sub>1</sub> и/или FEV <sub>1</sub> /FVC>15-25% от предвидената в 2/3 теста
<b>IMTS (237)</b>	Δ FEV <sub>1</sub> >12% от предвидената
<b>GINA 2016 (134)</b>	ΔFEV <sub>1</sub> от изходния >12% и >200мл за възрастни ΔFEV <sub>1</sub> от изходния >12% за деца над 5 год.
<b>BTS COPD(48)</b>	Δ FEV <sub>1</sub> 200 и ≥ 15% от изходния
<b>GPIAG, ARTP, Education for Health (196)</b>	Δ FEV <sub>1</sub> >12%предвиденото И >200мл абс. промяна

Таблица 5 Настоящи критерии за значима обратимост на бронхиалната обструкция в клиничната практика (237) \*промяната във MEF<sub>25/75%</sub> и FEV<sub>1</sub>/VC да се интерпретира с повишено внимание; \*\*Според NICE използването само на % от предвиденото при деца над 16 години и

*възрастни може да доведе до хипердиагностика при хора с малки изходни белодробни обеми, поради което препоръчват включването I на абсолютната разлика в mL за FEV<sub>1</sub>.*

„Идеалната“ формула за експресия на БДО трябва да бъде независима от изходния FEV<sub>1</sub> и да отразява истинския отговор към медикамента, да корелира добре с клиничния отговор, да позволява сравнение между субекти с различна изходна стойност и да дава информация за тежестта на постбронходилаторната обструкция. (86)

Най-широко разпространената формула за изчисление на БДО -  $\Delta FEV_1\%initial$ , зависи значително от изходната стойност за FEV<sub>1</sub> (71, 86, 245, 322), следователно би показала по-голям БДО при субекти с по-ниска изходна стойност на FEV<sub>1</sub>. Отнасянето на промяната във FEV<sub>1</sub> спрямо предвидената стойност коригира факторите възраст, ръст и пол, определящи размера на белите дробове. Тази формула обаче има своите недостатъци, т.к. при изчислението се приема, че предвидената стойност е максималната възможна. При нормално разпределение в популацията предвидената стойност представлява 50-тия перцентил, следователно максималната възможна е по-висока от предвидената при половината от изследваната популация. При пациент с изходна стойност за FEV<sub>1</sub> по-голяма от предвидената, изчислението на БДО по формулата  $\Delta FEV_1\% predicted$  и  $\Delta FEV_1[predicted-initial]$  би дала безсмислена стойност. (86)

#### **1.6.4 Праг за позитивен БДО при деца с диагностицирана и суспектна астма.**

##### **Клинично значение на БДО за мониториране на детската астма**

Демонстрирането на бронхиална лабилност чрез измерване отговора към инхалаторни бронходилататори, в помощ на диагностицирането и мониторирането на астмата в детска възраст, продължава да представлява научен интерес, въпреки дългата история на БДО.

Galant et al. (128) установяват, че бронхиалната лабилност, измерена чрез отговора към инхалаторен бронходилататор, може да бъде полезна в диагнозата на детската астма. Авторите демонстрират, че използването на праг за позитивен БДО  $\geq 9\%$  след инхалиране на албутерол /180 $\mu$ g с MDI или 2.5mg с небулизатор/ може да разграничи децата с клинично поставена диагноза астма, от тези с нормална анамнеза, по-добре от изходния FEV<sub>1</sub>, използван самостоятелно. (51) Няколко проучвания на деца в предучилищна възраст, изследвани с импулсна

осцилометрия (208, 231) и конвенционална спирометрия (113, 190, 201) демонстрират, че средната стойност на БДО може да разграничи БА от не-БА, дори в случаите с изходен FEV<sub>1</sub> в референтни граници. (62, 190)

Валидността на най-често използваната дефиниция за БДО ( $\Delta\text{FEV}_1 \geq 12\%$ ) остава спорна в детската възраст. Този праг за клинично значим БДО се основава предимно на проучвания при възрастни пациенти с астма и здрави контроли. Резултатите от голямо популационно проучване (Burden of Obstructive Lung Disease study, 2012 година), в което са включени повече от 3900 здрави възрастни непушачи, потвърждава, че 12% се включва в 95-тия перцентил за БДО при изразяването му като % от изходна стойност на FEV<sub>1</sub>. (300) БДО показва тенденция да нараства с намаляването на изходния FEV<sub>1</sub> (322), поради което е възможно БДО при възрастни да показва по-високи стойности при здрави индивиди.

Тези данни потвърждават резултатите от по-ранно проспективно проучване на Dundas et al (113) за диагностичната точност на БДО при деца с прояви на леко интермитентно „свиркане“, на възраст между 5 и 10 години (282). Те установяват, че 9% праг за БДО след приложение на 400  $\mu\text{g}$  Salbutamol/Albuterol съчетава най-добре чувствителност (50%) и специфичност (86%) при разграничаването на „свиркачи“ от „несвиркачи“, а дискриминативната точност на БДО е значима: 0.71 AUC (площ под кривата) (151, 329). При проучване на здрави деца в Испания Martinez et al установяват, че най-подходящ праг за „сигнификантен“ БДО сред деца в училищна възраст (7-14 год.) е 9% за  $\Delta\text{FEV}_1$ . (234)

При пациентите с нисък изходен FEV<sub>1</sub> малки промени в калибъра на бронхите водят до големи процентни промени на FEV<sub>1</sub>. Тъй като повечето деца с астма имат съхранен изходен FEV<sub>1</sub>, нарастването му след приложение на бронходилататор е лимитирано. (307) Идеята за въвеждане на по-нисък от традиционния праг за БДО в детска възраст се разработва и от Galant et al. (129), които си поставят за цел да определят връзката между лошият контрол на астмата с три различни прага за БДО ( $\geq 8\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 12\%$ ) при деца с нормална изходна спирометрия, които не са били на лечение с ИКС през предходните 6-8 седмици („наивни“). Чрез мултивариабилан регресионен анализ установяват, че праг за БДО  $\geq 10\%$  и  $\geq 12\%$  се асоциира с лош контрол на астмата и атопия в групата деца без контролиращо лечение. Праг  $\geq 10\%$  дава сходни резултати с класическия

$\geq 12\%$ , но с по-висока чувствителност. Това го прави компромисен за взаимовръзката между контрола на астмата и идентифицирането на децата с потенциално висок риск, но само за такива без контролиращо лечение в последните 6-8 седмици. Праг  $\geq 8\%$  (над естествената вариабилност) също е показател за лош контрол и възпаление на ДП с висока чувствителност, но по-ниска специфичност.

Sze Man Tse et al. изследват диагностичната точност на различни прагове за БДО в проучването CAMP /Childhood Asthma Management Program/. (301) Резултатите им показват много ниска чувствителност на най-често използвания праг за БДО ( $\Delta FEV_1 > 12\%$ ), като естествената вариабилност на теста в изследваната популация е по-ниска от 8%. (307) Следователно използването на праг 12% за „сигнификантен“ БДО може да доведе до подценяване на диагнозата астма поради ниската му чувствителност.

Galant et al. изследват диагностичната стойност на БДО за предсказване на добър клиничен отговор към ИКС при деца с нормална изходна спирометрия. (130) Нарастването на  $FEV_1 \geq 7.5\%$  след лечение с ИКС определят като добър терапевтичен отговор. (297) Момичетата с атопия и  $БДО \geq 10\%$  показват 70% по-голям шанс да бъдат ИКС респондери в сравнение с 50% шанс за общата популация изследвани деца. Следователно полът и атопичният статус могат да бъдат считани като допълнителни фактори за идентифициране на потенциалните кандидати за лечение с ИКС.

Персистирането във времето на позитивен БДО при даден пациент може да означава липса на значимо ремоделиране, но от клинична гледна точка се смята, че е резултат на неповлияна бронхиална обструкция или неадекватно лечение. В кохортата CAMP Sharma и сътр. (270) установяват, че деца с лека до умерена астма, които имат персистиращ позитивен БДО над 12% за 4-месечен или 4-годишен период на проследяване, имат лоша прогноза с по-чести хоспитализации, по-честа употреба на перорални КС, нощни симптоми, отсъствие от училище и по-нисък пребронходилататорен  $FEV_1$  в края на четвъртата година. Повишените нива на IgE, липсата на лечение с ИКС, данните за реактивност на ДП и изходният  $FEV_1$  предсказват наличието на персистиращ БДО. Установените от тях зависимости са валидни както за традиционния праг над 12% и 200 ml, така и за БДО над 10%. Въпреки че подобрене на  $FEV_1$  по-

ниско от 8% се смята за ефект от естествената вариабилност на изследването (239), подобрене  $\geq 8\%$  би могло да се приеме за клинично значим отговор. (270)

Borici et al. също изследват връзката между изходния FEV<sub>1</sub>, БДО и клиничния контрол на астмата в детска възраст. (283) Резултатите им потвърждават хипотезата, че БДО е по-чувствителен от FEV<sub>1</sub> при мониториране на контрола на астмата. При клинично стабилни деца с нормален изходен FEV<sub>1</sub> БДО може да служи като ранен детектор за загубата на контрол, изискващи корекция в терапевтичния план. (65)

Освен като показател, отразяващ бронхиалната лабилност (284), има доказателства, че БДО е надежден сурогатен неинвазивен маркер за възпалението в ДП (99, 290), ремоделирането (140) и терапевтичния отговор към ИКС (213, 301). Няколко ключови проучвания, които доказват връзката на БДО с възпалението на ДП, се основават на изследване на FE<sub>NO</sub>. (93, 99, 290) Puckett et al. (246) проучват стойността на повишения БДО като неинвазивен косвен показател („предиктор“) за наличието на възпаление в големите ДП при лека астма и доказват положителна връзка между БДО и eNO-сигнали (ексхалиран NO) от проксималните ДП /J'awno/ и отрицателна с тези от дисталните ДП /алвеоларна NO концентрация-SA<sub>NO</sub>,ppb/. Резултатите им потвърждават, че децата с БДО $\geq 12\%$  и тези с БДО $\geq 10\%$  имат еднакъв клиничен ход при проследяване, което предполага, че за детската възраст е необходим по-нисък праг за позитивен БДО. (270) Децата с БДО $\geq 12\%$  имат сигнификантно повишение на FE<sub>NO50</sub>, което се асоциира с лош дългосрочен контрол и повишена морбидност. Те доказват, че освен традиционния праг за позитивен БДО $\geq 12\%$ , праг  $\geq 8\%$  при деца може да се използва като проста техника за предсказване на наличието на възпаление в големите ДП, а от там и добър отговор на лечение с ИКС.

Процесът на идентифициране на потенциалните фенотипове на астмата включва клинични параметри (186), изходна спирометрия (294, 301), БХР (294, 301), изследване на биомаркери, които отразяват еозинофилното възпаление (246). БДО отразява много от тези биомаркери – eNO (99, 246), хрчка (98), бронхиални еозинофили (121). В две големи проучвания, прилагачи факторен и мултифакторен анализ, се доказва значимостта на БДО при фенотипизирането на астмата. (148, 153) Haldar и сътр. използват клъстерен анализ, който показва, че БДО и атопията се асоциират с атопичния фенотип с ранно начало. (148) Holt и сътр., прилагайки факторен анализ, също идентифицират БДО и атопията като

независими вариабилни, които са от значение за оценка на здравния статус на пациентите с астма.

Липсата на консенсус за формулата и показателя, който да отразява БДО, води до редица проучвания при деца и възрастни, проведени в търсене както на идеалния праг, така и на „идеалния“ параметър. Castro et al. (83) сравняват корелацията между БДО, оценен по ATS/ERS критериите ( $\Delta FEV1_{init} > 12\%$  и  $> 200\text{мл}$ ), при възрастни с лека към умерена бронхиална обструкция и четири алтернативни метода за оценка на БДО [ $\Delta PEF \%$ ;  $\Delta FEF_{25-75} \%$ ,  $\Delta sGaw$ ,  $\Delta PEF (l)$ ,  $\Delta FEF_{25-75}(l)$ ]. Три от алтернативните критерия показват сигнификантна стойност за AUC (площ под кривата)  $> 0.070$  с праг:  $\Delta PEF \geq 8\%$ ;  $\Delta FEF_{25-75} \geq 27\%$ ,  $\Delta sGaw \geq 25\%$ , което потвърждава полезността им като критерии за позитивен БДО.

Изборът на праг (cut-off) за БДО изисква комплексна оценка с оптимално съотношение между максималната чувствителност и специфичност. Няма и ясен консенсус кое от тези две качества е приоритет, т.к. от това зависи терапевтичният избор, а от там и разходите и ползите от лечението и потенциалните негативи от лечение на фалшиво позитивните случаи или нелекуването на фалшиво отрицателните. От друга страна, позитивната и негативната предиктивна стойност зависят от честота на астмата, която е различна в общата популация сред пациентите на общопрактикуващия лекар и тези на детския пулмолог, където най-често се провежда БДО. При интерпретацията на БДО при пациенти с диагностицирана лека към умерена астма трябва да се има предвид, че терапията, която провеждат – LABA при нужда или ежедневен прием на ИКС, имат различен фармакологичен профил. (307)

## 1.7 Заключение

Детската астма представлява значимо бремене за пациента, неговото семейство и обществото. Тя е най-честото хронично заболяване сред децата в развитите страни, засягайки 5 до 20% от децата в училищна възраст в Европа. Въпреки голямата честота на астмата, поставянето на диагнозата и класифицирането на тежестта и контрола в детска възраст са изключително трудни.

Белодробните функционални тестове са важна част от изследването на белодробните заболявания при деца. Те са чувствителни и обективни в идентифицирането и оценката на тежестта на белодробната дисфункция, мониторирането на прогресията на заболяването и преценката на терапията.

Спирометрично изследване е „златен стандарт“ при диагностицирането и проследяването на пациенти с бронхиална астма. Поради припокриването на измерванията на белодробната функция между здрави деца и такива със „свиркане“/астма диагностичната точност на изходната спирометрия е ниска. Съществуват убедителни данни, че децата с астма често имат нормална белодробна функция (изходният FEV<sub>1</sub>% от предвиденото в нормални граници) извън пристъп (284), а 80% от астматичните пристъпи настъпват при деца с нормален FEV<sub>1</sub>. Въпреки че FEV<sub>1</sub> е много популярен показател в клинични проучвания и в практиката, той дава частична информация от комплексния процес на форсирано издишване през обструктивни дихателни пътища. Бронходилататорният отговор (БДО) - подобрението на FEV<sub>1</sub> след инхалиране на β<sub>2</sub>-адренергичен агонист, е важен астма-свързан фенотип и може да бъде полезен в характеризиране на астмата, независимо от изходната спирометрия в детска възраст.

Утвърждаването на адаптирани за детската възраст спирометрични критерии би подобрило съществено диагностицирането и лечението на астмата. Рутинното измерване на белодробната функция и в частност демонстрирането на обратимост на функционалните нарушения допълват оценката на клиничните симптоми и физикалното изследване. Приложени заедно те повишават диагностичната сигурност, подобряват контрола, взимането на правилни терапевтични решения и идентифицирането на риска от прогресивна загуба на белодробна функция.

Определянето на атопичния статус увеличава вероятността за наличието на астма при пациенти с респираторни симптоми. Количеството на тоталните IgE и наличието на алерген-специфични IgE антитела в серум са важни биомаркери за дефиниране фенотипа на пациенти със симптоми на астма.

## 2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е: Да се изследва клиничното значение на функционалното изследване на дишането и на атопичния статус в комплексния процес на диагностика и оценка на тежестта и контрола на астмата в детска възраст.

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

1. Да се определи и оцени клиничното значение на показателите от изходната спирометрия –  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  и индексите за периферна обструкция –  $FEV_{25/75}$ ,  $FEV_{50}$ ,  $FEV_{75}$  и да се потърси корелация между тях и оценката на клиничния контрол и тежест на астмата.
2. Да се определи клиничното значение на БДТ като се изчисли неговата чувствителност и специфичност за различните дефиниции и прагове в процеса на диагностициране и мониториране на детската астма.
3. Да се приложи референтното уравнение GLI 2012 към основните белодробни функционални показатели на българската популация деца с астма и да се сравни интерпретацията им при използване на фиксиран cut-off с долна граница на нормата (LLN) и метода z-скор.
4. Да се определи атопичният статус на изследваната популация деца с бронхиална астма със/без съпътстващ АР.
5. Да се потърси корелация между атопичния статус, белодробната функция и контрола и тежестта на астмата.
6. Да се сравни чувствителността на два лабораторни метода за серологична оценка на атопичния статус („златния стандарт“ RAST мултискринингов тест ImmunoCAP Phadiatop/fx5 и EAST Euroimmun pediatric имуноблот).
7. Да се дефинират клъстерни групи в изследваната популация деца с астма според възрастта, пола, ВМІ, показателите от ФИД, атопичният статус и нивото на контрол на астмата.
8. Да се проучи влиянието на ВМІ и наличието на съпътстващ АР върху показателите на белодробната функция и нивото на контрол на астмата.

### **3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

#### **3.1 Клиничен материал**

В настоящата работа за период от две години (от октомври 2013 г. до декември 2015 г.) са включени 211 деца с бронхиална астма, хоспитализирани в Клиника по педиатрия на УМБАЛ „Александровска“ по повод екзацербация на основното заболяване или проследявани амбулаторно в Клиниката по повод рутинен преглед или влошен контрол на астмата. Част от децата с бронхиална астма са проследени клинично за период от шест месеца след първоначалното изследване.

В клиничното наблюдение и изследване е включена и контролна група от 46 здрави деца.

#### **3.2 Дизайн на проучването**

Преди включване в изследванията по дисертационния труд всички родители и децата над 12 години подписаха писмено Информирано съгласие, съгласно изискванията на Комисията по етика на научните изследвания към МУ-София. Личните данни и резултатите от изследването са съхранявани, обработвани и представяни в съответствие със Закона за защита на личните данни в сила от 01.01.2002 г., изм. ДВ. бр.57 от 13 юли 2007 г. Резултатите от проучването за всеки пациент поотделно се съхраняват в съответствие с действащия в момента Кодекс на професионалната етика - Раздел IV - Лекарска тайна - чл.51-чл.55.

##### **3.2.1 Клинична част**

На всички включени пациенти бе снета детайлна анамнеза от родителите/настойниците за началото и хода на основното заболяване, наличието на коморбидност, стъпало на контролиращото лечение на астмата до момента на изследването, проведени тестове за алергия (ако има такива). Нивото на контрол на астмата е оценено посредством попълване на въпросник ACQ за децата от 10-18 години (111 деца) и версия на въпросника – интервю за децата от 6-10 години (75 деца). При останалите 25 деца с астма контролът се оцени по скалата на GINA (update 2016)(134).

### 3.2.2 Инструментална част

При всички деца (общо 257 – с астма и здрави контроли) се проведе функционално изследване на дишането (изходна спирометрия и бронходилататорен тест). 175 от децата с астма и всичките 46 здрави деца, включени в контролната група, изпълниха успешно пре- и постбронходилататорната спирометрия съгласно ATS/ERS критериите за качество и репродуктивност на резултатите. При 16 деца (7.6%), всички на възраст под 7 години, опитът за изпълнение на форсирана експираторна маневра не отговаряше на критериите за качество, а 20 деца изпълниха само изходната, пребронходилататорна спирометрия.

### 3.2.3 Лабораторна част – биологичен материал

От 110 деца с бронхиална астма се взе серум за изследване на атопичния статус и назален секрет за определяне на назална еозинофилия. Материалът бе вземан, надписван, картотекиран и съхраняван според изискванията за Добра медицинска и лабораторна практика и според инструкциите на търговските китове.

## 3.3 МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

### 3.3.1 Анамнестични данни

1. фамилна обремененост за бронхиална астма и алергии по майчина, бащина линия или по първа линия (братя и сестри);
2. давност на астмата: анамнеза за началото и хода на заболяването (екзацербации/хоспитализации в предходните 12 месеца);
3. собствен атопичен терен: наличие на алергичен ринит, конюнктивит, атопичен дерматит, хранителна/медикаментозна/инсекталергия или други форми на алергия;
4. проведени тестове за алергия (серологични/ КАП - ако има такива);
5. анамнеза за вредни навици (тютюнопушене) на родителите/пациентите;
6. стъпало на контролиращото лечение по GINA през последните 8 седмици преди изследването: без контролиращо лечение (SABA при нужда),

лечение с ИКС и/или LTRA, комбинирана терапия (ИКС + LABA) с/без LTRA.

Децата с астма се разделиха на следните групи:

1. Контролно „наивни”: децата без контролираща терапия (или Вентолин при нужда)
2. ИКС „наивни”: децата без терапия (или Вентолин при нужда) и тези на лечение с LTRA
3. на лечение с ИКС – ИКС с/без LTRA, комбиниран препарат (ИКС + LABA).

Тежестта на астмата се дефинира: според стъпалото на контролиращото лечение по GINA, според изходната спирометрия, според степента на наличие на астма симптомите извън пристъп (дневни, нощни, нужда от спасителен медикамент, ограничение във физическата активност, взети в 7- степенната скала от ACQ). (таблица 6)

Класификация на тежестта		GINA стъпало	Според изходната спирометрия	Според симптомите извън пристъп
<b>Интермитентна</b>		Само SABA	FEV <sub>1</sub> >100%	Няма
<b>Лека</b>	персистираща	Стъпало 1 и 2	FEV <sub>1</sub> >80%	1-2
<b>Умерена</b>		Стъпало 2 и 3	FEV <sub>1</sub> 60-80%	3-4
<b>Тежка</b>		Стъпало 4 и 5	FEV <sub>1</sub> < 60%	5-6

Таблица 6 Използвани методи за класификация на тежестта на астмата според стъпалото на контролиращото лечение, изходната спирометрия и тежестта на симптомите

### 3.3.2 Определянето на нивото на контрол на астмата

При всички деца са оценени нивото на контрол на астмата (добре контролирана, контролирана и лошо контролирана). При 111 деца на възраст от 10 до 18 години контролът на астмата се оцени посредством попълване на въпросник – Asthma control questionnaire (QOL TECHNOLOGIES Ltd 2003, Professor Elizabeth Juniper, [www.goltech.co.uk](http://www.goltech.co.uk)), валидизиран български превод. При 75 деца на възраст от 6-10 години се проведе интервю-версия на въпросника (interviewer-administered version – ACQ-IA). (Виж. Приложение 1 и 2) Родителите

на децата под 6-годишна възраст (N 25) бяха интервюирани. Нивото на контрол на астмата се оцени и по скалата на GINA за оценка на клиничния контрол на симптомите (update 2016). (таблица 7)

Контрол на астмата	ACQ6/ ACQ7	GINA скор
Добър контрол	Под 0.75	Нито един
Частичен контрол	0.75-1.5	1-2
Неконтролирана астма	Над 1.5	3-4

Таблица 7 Критерии за класифициране на контрола на астмата според ACQ скор и GINA скор

Въпросникът ACQ, както и ACQ-IA, са предоставени за ползване в настоящия дисертационен труд с изричното писмено разрешение на проф. Elizabeth Juniper и QOL TECHNOLOGIES Ltd 2003, притежаващи авторските права за ползването им.

При попълване на въпросника пациентите отговаряха на първите шест въпроса по 7-точкова скала (0 - без нарушение; 6- максимално нарушение), имайки предвид тяхното състояние през предходната седмица (нощни събуждания, симптоми при събуждане, ограничение на физическата активност, задух, „свиркане“ и употреба на медикамент при нужда – краткодействащ бета-агонист). След попълването на въпросника и проверка дали на всички въпроси е отговорено се нанесе резултатът за пребронходилататорния FEV<sub>1</sub>%pred. във въпрос номер 7, по подобна 7-точкова скала. Спазваха се стриктно инструкциите за приложение: а) да се осигури на пациента спокойно място, удобно за попълване на въпросника; б) пациентът да попълва самостоятелно въпросника, без присъствието на приятели и роднини; в) на пациента да бъдат дадени ясно необходимите инструкции.

За децата на възраст от 6 до 10 години въпросникът се попълни под формата на интервю. Пакетът ACQ-IA (interviewer-administered version) се състои от подробна инструкция за провеждане на интервюто, въпросник (с по две интерпретации – основна и алтернативна за всеки от 6-те въпроса; седмият се попълва от изследователя), лист за отговори (0-6) и карта за отговор. Децата, които могат да четат, се инструктират да прочетат на глас всеки от отговорите. На по-малките 7-те отговора на всеки въпрос се прочитат последователно.

Всеки един от въпросите има еднаква тежест при изчисляване на резултата, който представлява средната от отговорите на 7-те въпроса. По този начин числовият резултат (скор) е от 0 (контролирана астма) до 6 (изключително слабо контролирана астма). При използването на 7-точковата скала, каквато бе използвана в настоящия труд, минималната значима разлика (Minimal Important Difference) за ACQ е близка до 0.5 точки. В настоящия труд се използва праг 1.50 за „добър контрол“. При този праг положителната предиктивна стойност е 0.88 (т.е. за пациентите с ACQ резултат  $\geq 1.50$  има 88% вероятност тяхната астма да е „не добре“ контролирана). При пациентите с липсваща спирометрия (16 деца) се приложи съкратената версия на ACQ с 6 въпроса (ACQ6).

На всички изследвани деца се снеса антропометричните показатели – ръст и тегло, и бе изчислен индекса на телесната маса (ИТМ/ВМІ). Измерването на ръста се проведе с ръстомер, по стандартизирана методика – с глава в т.нар. Frankfort хоризонтална равнина. Измерването на теглото се осъществи с медицинска везна.

### 3.3.3 Функционално изследване на дишането – изходна спирометрия, бронходилататорен тест

При всички деца се проведе опит за пребронходилататорна спирометрия. При 195 от децата с астма, изпълнили успешна пребронходилататорна спирометрия, както и при всички здрави деца от контролната група, се проведе и постбронходилататорна спирометрия с оценка на БДО ( $\Delta FEV_1$ ) при постъпването в Клиниката или амбулаторно. Всички здрави деца, използвани като контролна група и 175 от децата с астма изпълниха пребронходилататорна спирометрия с БДТ, които отговарят на критериите за повторяемост и репродуктивност, съгласно световните стандарти ATS (1995) (49) и ERS (1993) (192). Постбронходилататорната спирометрия се проведе по утвърдения в Клиниката протокол, съобразен със световните стандарти и възрастта на изследваните пациенти: 15 мин след прилагането на 200 $\mu$ g (две впръсквания дозиран аерозол с обемна камера) Salbutamol (Ventolin) или 0.02 ml/kg от същия медикамент, приложени инхалаторно с компресорен небулизатор с маска. БДО се оцени по класически метод като процент от промяната на  $FEV_1$  в сравнение с изходната измерена стойност и като абсолютната промяна в mL. По критериите на ATS/ERS

БДО се отчете като сигнификантен при  $\Delta FEV_1 \geq 12\%$  и/или 200 ml. БДО се изчисли и по алтернативни формули: като процент от предвидената стойност за  $FEV_1$  и по формулата на Костянев и сътр. (259) За изпълнението на задача 2 се приложиха три алтернативни прага за позитивен (клинично значим) БДО:  $\geq 11\%$ ,  $\geq 9\%$  и  $\geq 8\%$  от изходния  $FEV_1$ , чиято чувствителност и специфичност спрямо „класическия“ ERS/ATS критерий се оцени с ROC криви (AUC – area under the curve).

Спирометриите се проведоха в Клиниката по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД с апарат Masterscreen Pneumo spirometer '98 (Jager®, Wuerzburg, Germany), с изчертаване на кривите в реално време и автоматична корекция (BTPS). Бяха спазени стриктно разписаните технически инструкции за работа, почистване и дезинфекция на апаратурата и функционалния кабинет. Функционалното изследване на дишането беше проведено при стайна температура (22-24°C). То включваше: бавна спирометрия, форсирана спирометрия, преди и след приложение на SABA.

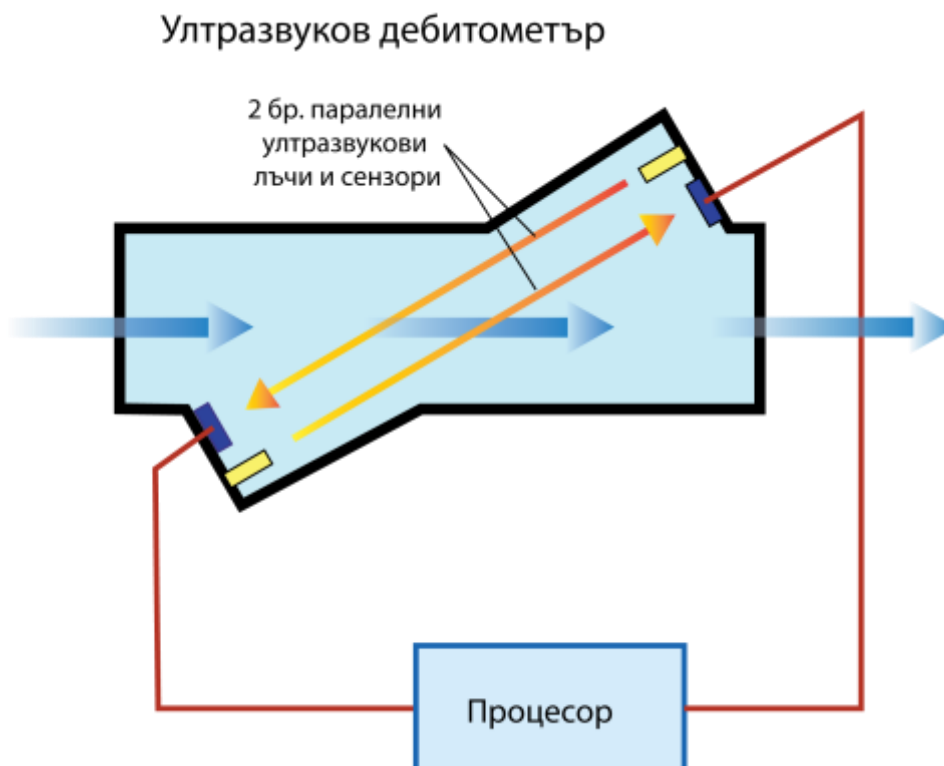
Резултатите от спирометрията бяха представени като процент от предвидената стойност според референтното уравнение на Zapletal (328), заложено в софтуера на Masterscreen Pneumo, съгласно утвърдения в Клиниката протокол. Изходната спирометрия се прие за нормална при стойност на показателите  $FEV_1$  и  $FEV_1/FVC \geq 80\%$  от предвидената стойност. В групата на децата с нормална изходна спирометрия (128 деца) се дефинираха случаите със SAO (small airway obstruction; периферна бронхиална обструкция), при които средните дебита ( $FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{75}$ ,  $FEF_{50}$ ) са  $< 65\%$  от предвиденото. (89, 90, 211, 306)

За решаването на задача 3 към данните от изходната спирометрия, на 172 от изследваните деца се приложиха и референтните уравнения, включени в GLL-2012 Desktop Software for Data Sets (<http://lungfunction.org/>)(247) Нормалните стойности бяха представени като фиксиран cut-off ( $\geq 80\%$ ) и като долна граница на нормата (LLN), отговаряща на 5-ти персентил или -1.64 z-score. Това позволи да се сравни интерпретацията на изходната спирометрия при използване на различните методи за оценка.

Спирометриите на контролната група здрави деца бяха проведени полево, след изключване от анамнезата на фамилна обремененост за астма, както и предшествващи прояви на бронхиална обструкция и AP при децата. Пре- и

постбронходилататорните спирометрии се правеха с портативен ултразвуков спирометър Easy One Plus Diagnostic spirometer (ndd Medical Technologies®), включен към РС, с възможност за изобразяване на стимулираща анимация и изчертаване на кривите в реално време. За всяко дете се използваше индивидуална спирета. (фигура 1) Технологиата на УЗ спирометър позволява полево провеждане на бавна и форсирана спирометрия без влияние от околната температура, влажност, барометрично налягане, надморска височина, съответно без необходимост от калибрация. Бронходилататорният тест се провежда с повторна спирометрия 15 min след 2 впръсквания Ventolin от по 100 µg с обемна камера (спейсър).

При провеждането на всички спирометрии се спазваха стриктно следните противопоказания: много тежък астматичен пристъп (животозастрашаващ), пневмоторакс, хемоптиза, скорошна гръдна/коремна оперативна интервенция, фебрилитет, скорошна очна хирургична интервенция, тежка глаукома, ИНПР, злоупотреба с алкохолни и психоактивни средства, активна туберкулоза.



Фигура 1 Схематично устройство на ултразвуков спирометър

### 3.3.4 Оценка на назалната еозинофилия

Осъществи се цитологично диференциране и микроскопско броене със светлинен микроскоп на еозинофилен брой в назален секрет, взет със стерилен тампон от среден носен ход, нанесен върху предметно стъкло, с последващо оцветяване с хематоксилин-еозин.

### 3.3.5 Серологично изследване за определяне на атопичния статус – определяне на специфични IgE

Извърши се полуколичествено *in vitro* изследване на серумните нива на специфични човешки IgE-антитела срещу комплекс от инхалаторни и хранителни и инхалаторни алергени в серум, по две различни методики: Euroline Allergy Profile Pediatrics, Enzyme Allergo Sorbent Test (EAST) на Euroimmune® (Medizinische Labordiagnostica, AG, 2014, Germany) и Phadiatop/fx5 (мултискринингов тест за атопия) на ImmunoCAP, Phadia, Thermo Fischer Scientific Inc, (Phadia AB®, Uppsala, Sweden). (фигура 2)

При 96 деца атопичният статус се изследва с китовете EUROLINE Pediatric (комплекс от най-честите хранителни и аероалергени в детска възраст). Тестваха се допълнително още 14 деца с реактива- EUROLINE Pediatric Inhalation– кит за инхалаторни алергени. Дигиталното отчитане на резултатите се осъществи със сканиращо устройство (Cannon®) и лицензиран програмен продукт EUROLineScan program. Тест китовете на EROLINE предоставят полуколичествено *in-vitro* изследване на човешки IgE антитела в серум или плазма. Тестовите стрипове първо се активират с универсален буфер, след което се инкубират при първата реакция със серумите на пациента. Ако в тествания серум има специфични антитела от клас IgE, те се свързват с алергена. За визуализиране на свързаните антитела се провежда втора инкубация с ензим-маркирани моноклонални човешки IgE (ензимен конюгат), който катализира ензимна реакция. В долния край на всеки тест-стрип е разположена индикаторна лента, представляваща вътрешно-лабораторен качествен контрол. Само при коректно проведена инкубация цветната реакция на контролната индикаторна лента става видима.

Тестът EUROLINE е полуколичествен метод. Скалата за отчитане на резултатите се изразява в EAST системата в седем класа – от 0 до 6.

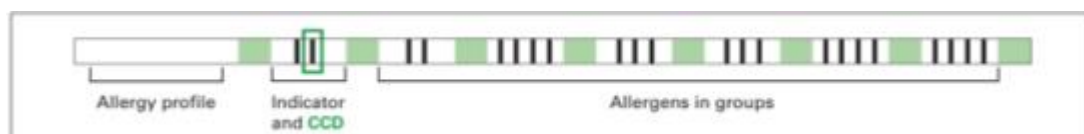
EAST клас	Концентрация [kU/L]	Интерпретация
0	< 0.35	неоткриваеми IgE
1	0.35 – 0.7	много нисък титър IgE, често липсват клинични симптоми при налично сенсibiliзиране
2	0.7 – 3.5	нисък титър IgE, съществува сенсibiliзиране, често с клинични симптоми при по-високите стойности на класа
3	3.5 – 17.5	сигнификантен титър IgE, обичайно са налични клинични симптоми
4	17.5 – 50	висок титър IgE, почти винаги са налице симптоми
5	50 – 100	много висок титър IgE
6	> 100	абнормно висок титър IgE

Таблица 8 EAST скала за отчитане на резултата

Алергени, заложи в тест-лентите EUROLINE Pediatric (11 аероалергена, 15 хранителни алергена и CCD маркер):

Аероалергени: gx Grass mix 2 (timothy grass, cultivated rye), t3 Birch (бреза), w6 Mugwort (див пелин), d1Der. Pteronyssinus (дом. прах), d2Der. Farinae (дом. прах), e1 Cat (котка), e2 Dog (куче), e3 Horse (кон), m2 Cladispogium her. (мухъл/плесен), m3 Aspergillus fum. (мухъл/плесен), m6 Alternariq alt. (мухъл/плесен).

Хранителни алергени: f1 Egg white (яйчен белтък), f75 Egg yolk (яйчен жълтък), f2 Cow's milk (краве мляко), f3 Codfish (бяла риба), f76  $\alpha$ -Lactoalbumin, f77  $\beta$ -Lactoglobulin, f78 Casein (казеин), e204 Bovine serum albumin (телешки серум албумин), f4 Wheat flour (бяло брашно), f9 Rice (ориз), f14 Soybean (соя), f13 Peanut (фъстък), f17 Hazelnut (лешник), f31 Carrot (морков), f35 Potato (картоф), f49 Apple (ябълка), CCD marker, Indicator band.



Фигура 2 Принципно устройство на стрип Euroimmun blot

Алергени, заложен в тест-лентите EUROLINE Pediatric Inhalation (20 аероалергена и CCD маркер): g6 Timothy grass (тимотейка), g12 Cultivated rye (култивирана ръж), t2 Alder (елша), t3 Birch (бреза), t4 Hasel (лешник), w6 Mugwort (див пелин), w8 Dandelion (глухарче), w9 English plantain (английски живовляк), d1 Der. Pteronyssinus (дом. прах), d2 Der. Farinae (дом. прах), e1 Cat (котка), e2 Dog (куче), e3 Horse (кон), e6 Guinea pig (морско свинче), e82 Rabbit (заек), e84 Hamster (хамстер), m1 Penicillum not. (мухъл/плесен), m2 Cladosporium her. (мухъл/плесен), m3 Aspergillus fum. (мухъл/плесен), m6 Alternaria alt. (мухъл/плесен), CCD marker, Indicator band.

Под абривиатурата CCD се разбира cross-reactive carbohydrate determinant (кръстосано реагираща въглехидратна детерминанта). Такива детерминанти могат да бъдат открити в редица алергени от растителен и животински произход. В резултат на значителното структурно сходство CCDs могат да причинят силна кръстосана реактивност.

При част от пациентите (48 деца) специфичните IgE бяха изследвани и с мултискрининговия тест за атопия на ImmunoCAP, Phadia (Thermo Fischer Scientific Inc, Phadia® AB, Uppsala, Sweden), който включва Phadiatop (комплекс от аероалергени) и fx5 (хранителен микс MultiCAP). Серумите бяха изследвани в Клиника по имунология на УМБАЛ „Александровска“ от проф. Марта Балева, дм.

Phadiatop тестът представлява микстура от следните алергени: микроакари (d), плесени (m), дървесни (t) и тревни (g) алергени, плевели (w), животински алергени - кучета и котки (e). Хранителният мултиалергенен тест fx5 MultiCAP е най-често използваният педиатричен мултискринингов тест за установяване на хранителна алергия, който включва следните 6 хранителни алергена – протеин на кравето мляко, кокоши яйчен белтък, бяло брашно, риба, фъстъци и соев протеин. Тези храни представляват 90% от IgE медираните хранителни алергии в детска възраст.

Резултатите от ImmunoCAP специфични алергенни смеси се представят качествено (позитивни/негативни/гранични). Стойности между долната граница за детекция и 0.35 kUA/l може да означава наличие на много ниски нива на IgE. Стойности  $\geq 0.35$  kUA/l са индикация за наличие на специфични IgE антитела срещу един или повече хранителни алергена, включени в мултиалергенната смес. Здравите индивиди имат много ниски нива на специфични IgE в периферна кръв,

нормално под 0.35 kUA/l. Сенсibiliзираните пациенти показват повишени нива, т.е.  $\geq 0.35$  kUA/l. Колкото е по-висока стойността на отчетените IgE kUA/l, толкова по-силна е алергенната сенсibiliзация на пациента. (таблица 9)

Количествен резултат (kUA/l)*	Ниво на алерген-специфично антитяло	Полуколичествен резултат (специфичен IgE клас)
<0.35	Липсващи/неоткриваеми	0
0.35 – 0.7	Ниски	1
0.7 - <3.5	Умерени	2
3.5 - <17.5	Високи	3
17.5 - <50	Много високи	4
50 - <100	Много високи	5
100 и >100	Много високи	6

Таблица 9 Скала за отчитане на *ИтитоСАР* (kUA/l) \*Очакваните стойности за специфични IgE не са възрастово-зависими.

### 3.3.6 Определяне на серумното ниво на общите IgE

При 71 деца от групата на астматиците се определиха общите IgE в серум по ELISA методика, EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostica AG. Тестовият кит съдържа микротитърна плака с гнезда, покрити с поликлонални антитела срещу човешки IgE. В първата стъпка на реакцията разредените серуми на пациентите се инкубират. IgE от пробата се свързват към антителата. За детекция на свързаните IgE се провежда втора инкубация с ензим-маркирано анти-човешко IgE антитяло (ензимен конюгат). Концентрацията на IgE се определя спрямо изработена калибрационна крива. Отчитането се извършва при дължина на вълната 450/630 nm с програма PGM с 4 стандарта (калибратора) 0 U/ml, 10 U/ml, 100 U/ml и 500 U/ml.

Възраст	Горна референтна граница, U/ml
1-5 години	60
6-9 години	155
10 – 15 години	199
> 16 години	100

Таблица 10 Референтни стойности за серумно ниво на специфични IgE

Резултатите са количествени и се дават в U/ml. Нормалните стойности се определиха спрямо горната референтна граница на нормата за съответната възраст на детето. (таблица 10)

Изследвана група	Общ брой	Средна възраст	Момичета	Момчета
Деца с БА	211	10.2г. (4-17.6)	77	134
Деца с БА, включени в клъстерен анализ	71	10.9 (5.3-17.7)	23	48
Здрави контроли	46	10.92 (6-16.4)	18	28

Таблица 11 Демографска структура на отделните групи изследвани лица. Данните са представени като брой (%) или средна стойност +/-SE

При 71 деца бяха проведени всички включени в проучването клинични, инструментални и лабораторни изследвания. Към резултатите от тази група деца се приложи клъстерен анализ за изпълнение на задача 7. (таблица 11)

### 3.3.7 Статистически методи за обработка на данните

Статистическият анализ на суровите данни беше извършен с програма Software package for statistical analysis (SPSS®), IBM 2009, версия 19 (2010) и Excel (v. 2010). Графичните изображения, представящи статистическите данни, са изготвени основно с помощта на Excel и на SPSS v.19.(5, 6, 20, 21, 38, 114)

#### 3.3.7.1 Дескриптивна статистика

Използвахме методите на дескриптивната статистика за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите, както и за изследваните имунологични параметри. За представяне на категорийни данни са използвани абсолютен брой и относителен дял, докато качествените са представени чрез показателите на централната тенденция и разсейването.

### 3.3.7.2 Тестове за определяне нормалността на разпределението (Колмогоров-Смирнов, Шапиро-Уилкс).

Тестовите бяха използвани за проверка дали данните за количествените променливи са с нормално разпределение, като е прилаган единият или другият тест, в зависимост от обема на извадките. Формата на разпределението определя преценката дали ще бъдат използвани параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки, както и кои характеристики на централната тенденция и разсейването ще бъдат използвани за описателно представяне на изходните данни.

### 3.3.7.3 Тестове за сравняване на количествени показатели в различните групи (сравняване на средни – means)

При сравняването на две групи използвахме T-test при нормално разпределение и Mann-Whitney при разпределение, различно от нормалното. При сравняване на повече от две групи – ANOVA – post-hoc-analysis или съответно Kruskal-Wallis test.

### 3.3.7.4 Корелационен анализ

Използвахме корелационен анализ – между категорийни признаци (метод на  $\chi$  - квадрат при повече от две групи на една от променливите и Fisher's Exact test при таблици с размерност 2\*2); между категорийни и количествени признаци (Дисперсионен анализ – ANOVA) и между количествени признаци (корелационен и регресионен анализ) за определяне наличието на връзка (с асоциативен или причинно-следствен характер) между два или повече показателя, каква е нейната сила, форма и посока.

### 3.3.7.5 ROC curve анализ

При определяне на специфичността и чувствителността на различните прагове за БДО използвахме метода на ROC кривите. При изследване на специфичността и чувствителността на количествените диагностични тестове построихме Receiver operating characteristic (ROC) криви, които представят графично зависимостта между чувствителността (наистина положителните стойности) като функция на 1-специфичността (фалшиво положителните

стойности). ROC кривата показва дискриминативната мощност на теста посредством площта под кривата – AUC (area under curve). Стойности на AUC между 0.9-1.0 показват отлична дискриминативна способност, докато по-ниските стойности показват по-слаба такава способност. Популационната, или т.нар. нормална AUC, е 0.5. За най-добри cut-off points избрахме онези стойности, които са най-малко отдалечени от горния ляв ъгъл на координатна система (координати 0; 1) или стойностите с най-голяма сума на чувствителност+специфичност (модифициран индекс на Юден).

#### 3.3.7.6 Клъстерен анализ

Процесът на разбиване на зададеното множество от физически или абстрактни обекти по групи от сходни обекти се нарича клъстеризация. Един клъстер представлява колекцията от обекти, които приличат един на друг вътре в клъстера и се различават от обекти от други клъстери. При клъстерния анализ целта е  $n$  на брой обекта (в нашия случай – деца с астма) да се групират в  $k$  на брой групи, наречени клъстери, като се използват  $p$  на брой признаци (променливи – възраст, пол, BMI, параметри на изходната спирометрия, БДО, атопичният статус, нивото на контрол на астмата).

За ниво на значимост бе избрано  $\alpha=0.05$ , т.е. при стойности на  $p<\alpha$  се отхвърля нулевата хипотеза.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 Демографска характеристика на групите

По-голямата част от децата са хоспитализирани по повод астма екзацербация (166 деца; 78.6%), а останалите - при амбулаторно посещение в Клиниката по повод контролен преглед или влошен контрол на астмата.

От 211 включени деца с астма 77 са момичета (36%) и 134 момчета (64%), на средна възраст 10.18 години (SD 3.54) – [за момичетата 10.54 (SD 3,75) и за момчетата 9.98 (SD 3.41)]. Преобладават децата на възраст от 7 до 15 годни, 12,9 % от децата са в предучилищна възраст, а 8 % са над 15 години.

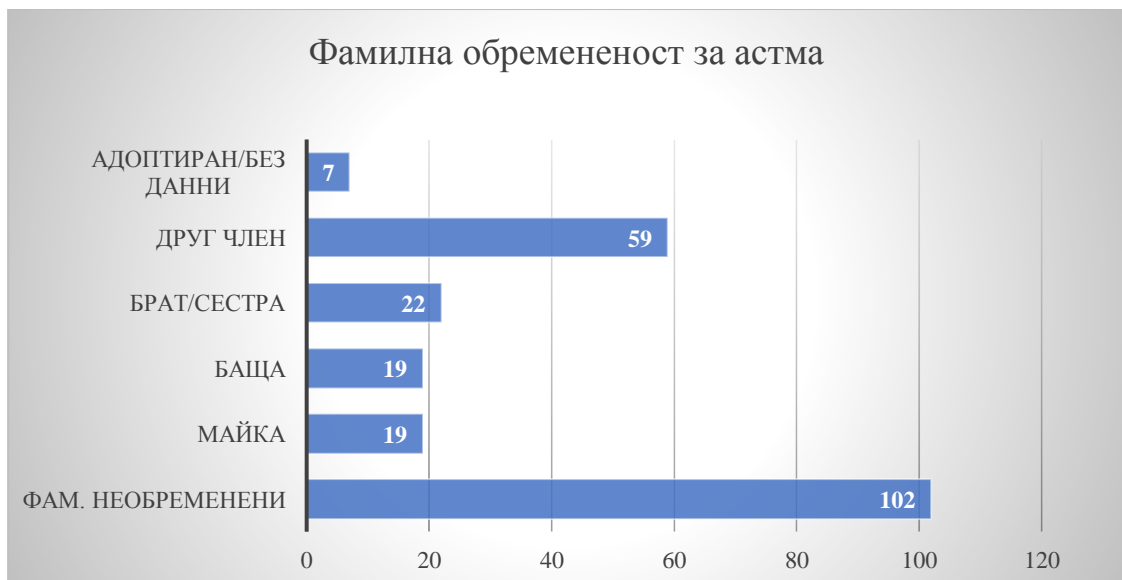
			Пол		Общо
			М	Ж	
Възраст, години	От 4 до 6.9	Брой	17	10	27
		% по пол	12,8%	13,2%	12,9%
	От 7 до 11.9	Брой	50	22	72
		% по пол	37,6%	28,9%	34,4%
	От 12 до 14.9	Брой	59	34	93
		% по пол	44,4%	44,7%	44,5%
	Над 15	Брой	7	10	17
		% по пол	5,3%	13,2%	8,1%

Таблица 12 Възрастово разпределение на децата в 4 възрастови групи общо и по пол

Фамилна обремененост за бронхиална астма се съобщава при почти половината деца - 48.4% (n 103), като при 25% (n 53) от децата е по първа линия (майка, баща, братя или сестри). При 16 деца има данни за бронхиална астма при повече от един член от семейството.

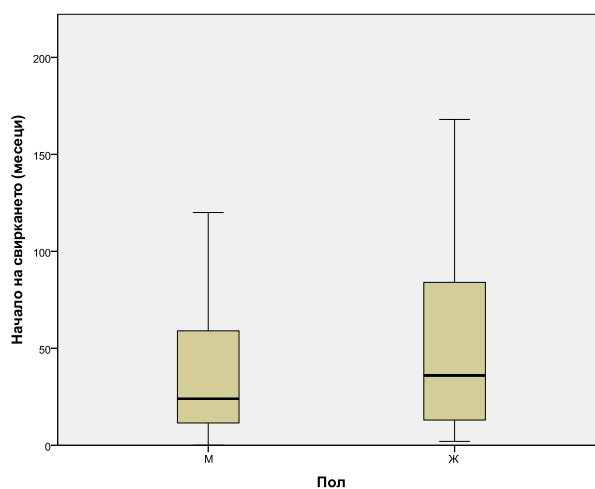
При 47.9% (n 101) от децата има анамнестични данни за собствен атопичен терен (хранителна и/или медикаментозна алергия, атопичен дерматит, следвани от алергичен конюнктивит, инсекталергия, алергия към протеините на кравето мляко, уртикария с неуточнен причинител).

При 75.8 % (n 88) от децата поне един от двамата родители е пушач, при 59.4% (n 69) това е майката. Седем деца над 15-годишна възраст (3,3%) съобщиха за активно тютюнопушене. Съпътстващ алергичен ринит (сезонен/целогодишен) има при 54.9% (n 116) от децата (59% от момчетата и 48% от момичетата), по-често при по-големите пациенти. (p=0.003).



*Фигура 3 Фамилна обремененост за астма*

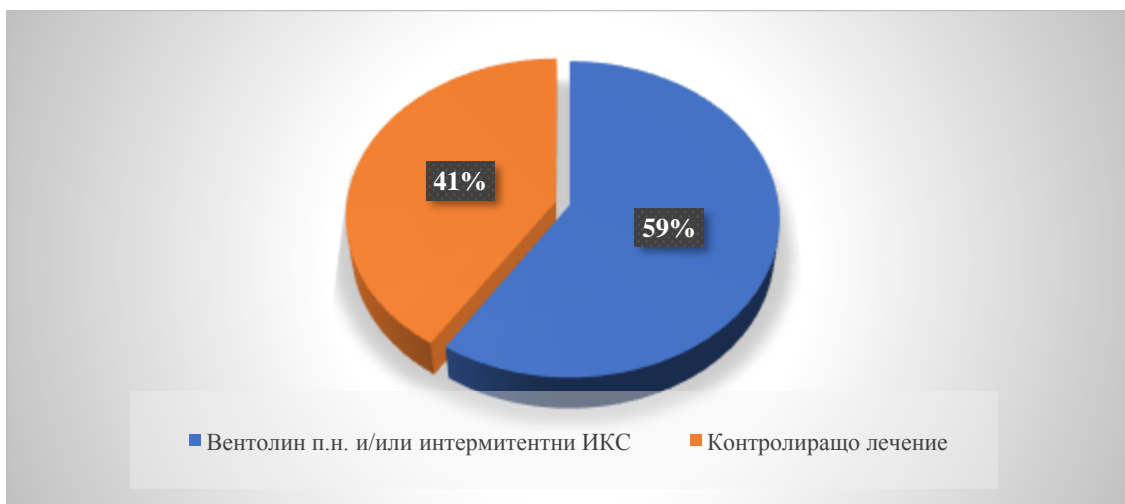
Средната възраст на началото на свиркащото дишане е 3.7 години (3.1 години за момчетата и 4.7 години за момичетата). Начало на „свиркането“ в кърмаческа възраст се регистрира по-често при момчетата - 54.5% (n 73), в сравнение с момичетата - 37.7% (n 29). При момчетата се установи и общо по-ранно начало на епизодите на свиркащо дишане в сравнение с момичетата,  $p=0,006$ . (графика 3) Средната възраст на диагностициране на бронхиална астма е 5.7 години и също е значимо по-ниска за мъжкия пол,  $p=0,006$ .



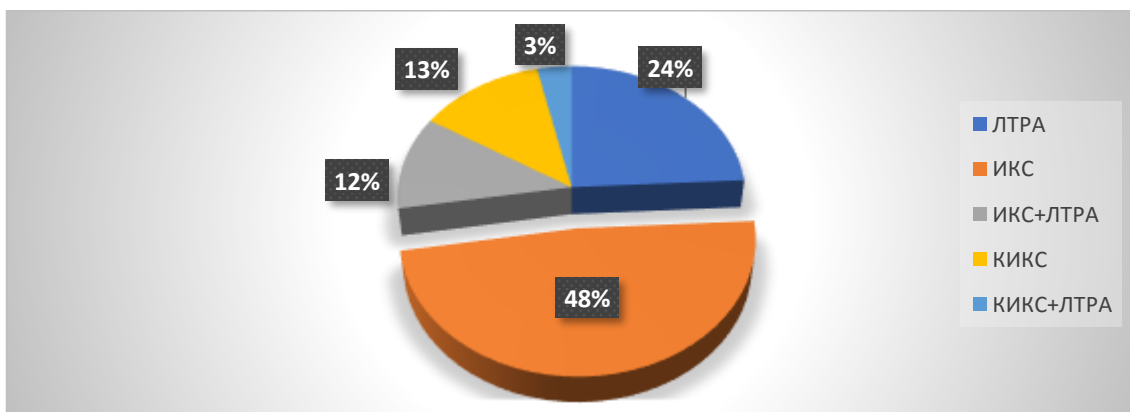
*Графика 3 Графика кутия за начало на свиркащото дишане в месеци по пол,  $p 0,006$*

124 деца (59%) не са провеждали системно контролиращо лечение в предходните 8 седмици. (графика 4) От тях 45 (36%) са прилагали само бързо действащ бета-агонист

(Вентолин) със/без системен КС при по-тежки епизоди на свиркащо дишане (децата с новодиагностицирана бронхиална астма). Останалите 78 (64%) са провеждали несистемно контролиращо лечение – ИКС само при нужда, или са включени в изследването в периода на „почивка“ за летните месеци и началото на есента. От 87 деца (41%), които провеждат системно контролиращо лечение, 21 (24%) са на монотерапия с ЛТРА (Монтелукаст), 42 (48%) са на ИКС (Будезонид или Флутиказон пропионат), 10 (12%) са на комбинация ИКС с ЛТРА, 11 (13%) са на комбиниран препарат (ИКС с LABA – Будезонид/Формотерол или Флутиказон пропионат/Салметерол) и 3 деца (3%) - на комбиниран препарат с ЛТРА. Не се установи статистически значима разлика в контролиращото лечение между момичетата и момчетата. (графика 5)

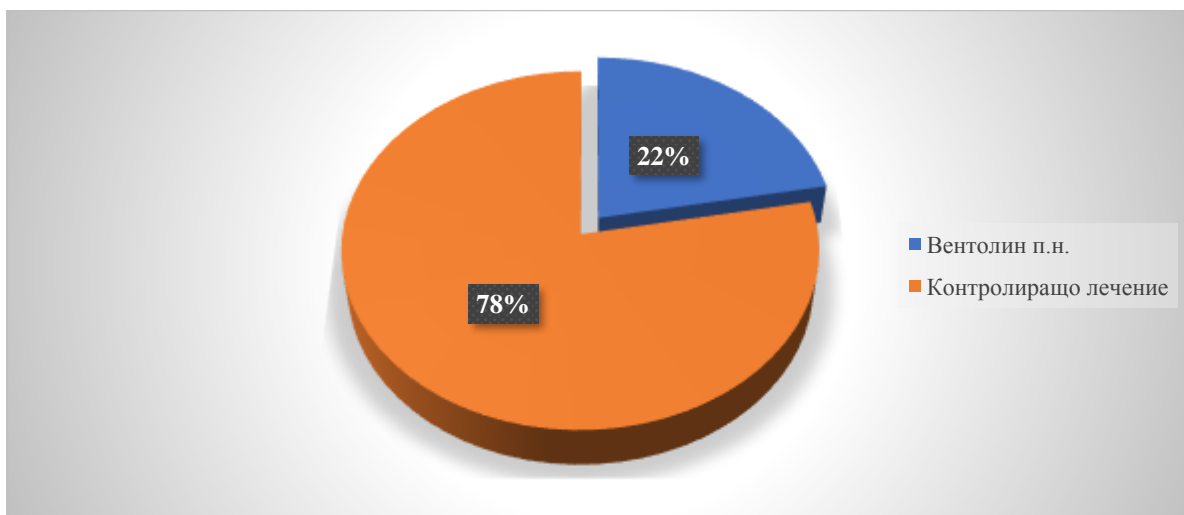


Графика 4 Процентно разпределение според контролиращото лечение

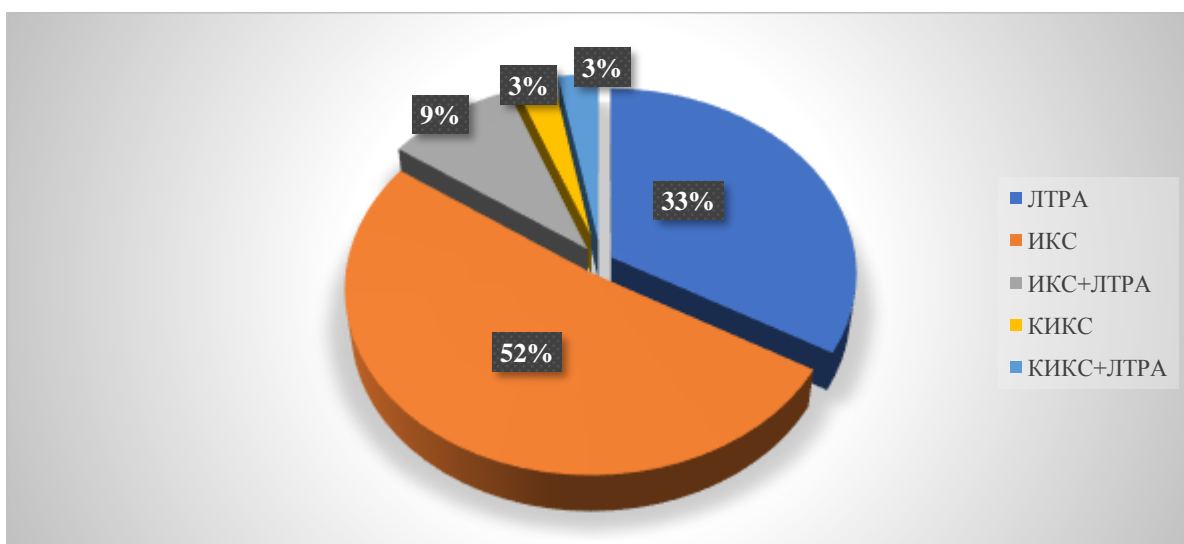


Графика 5 Процентно разпределение на пациентите според контролиращия медикамент

След изписването при 59% от децата контролиращото лечение е променено – преминали са на по-високо GINA стъпало. Тази група деца е със среден БДО 16.92% и среден FEV<sub>1</sub> 78.6%, без статистически значима разлика от децата без корекция в терапията. От 143 деца, лекувани с Вентолин при нужда или LTRA, 68 (48%) са преминали на контролиращо лечение, включващо ИКС. (графики 6 и 7)



Графика 6 Процентно разпределение според контролиращото лечение след изписването



Графика 7 Процентно разпределение на пациентите според контролиращия медикамент след изписването

Контролът на астмата, определен с ACQ6 скор или GINA скор, не се различава статистически между момчетата и момичетата. (таблица 13)

Контрол на астмата	Общо N (%)	Момчета N (%)	Момичета N (%)	p
ACQ6 скор				>0.05
Под 0.75	39 (35,8%)	27 (38,6%)	12 (30,8%)	
0.75-1.5	16 (14,7%)	6 (14,3%)	10 (15,4%)	
Над 1.5	54 (49,5%)	33 (47,1%)	21 (53,8%)	
GINA скор				>0.05
Нито един	29 (26,6%)	11(28,2%)	18 (25,7%)	
1-2	19 (23,9%)	7 (17,9%)	26 (27,1%)	
3-4	33 (49,5%)	21 (53,8%)	54 (47,1%)	

Таблица 13 Разпределение на пациентите (общо, момичета, момчета) според контрола на астмата по ACQ6 скор и по GINA скор

Установихме значимо разминаване в класифицирането на децата по тежест при използване на трите метода. Тежестта на астмата, дефинирана според стъпалото на контролиращото лечение и въз основа на симптомите, е значимо по-ниска от тази, основана на резултатите от спирометрията. (таблица 14)

Класификация на тежестта	Интермитентна		Персистираща	
	Само SABA N (%)	Стъпало 1 и 2 лека N (%)	Стъпало 2 и 3 Умерена N (%)	Стъпало 4 и 5 тежка N (%)
По GINA стъпало	124 (59%)	63 (30%)	21 (10%)	3 (1%)
Изходна спирометрия				
FEV <sub>1</sub> >100%	19 (17,0%)	17 (30,9%)	5 (23,8%)	0 (0%)
FEV <sub>1</sub> >80%	50 (44,6%)	23 (41,8%)	10 (47,6%)	2 (66,7%)
FEV <sub>1</sub> 60-80%	31 (27,7%)	15 (27,3%)	3 (14,3%)	1 (33,3%)
FEV <sub>1</sub> < 60%	12 (10,7%)	0 (0%)	3 (14,3%)	0 (0%)
Симптоми извън пристъп				
Няма	18 (28,6%)	8 (24,2%)	2 (16,7%)	1(100,0%)
1-2	12 (19,0%)	11 (33,3%)	3 (25,0%)	0 (0%)
3-4	20 (31,7%)	8 (24,2%)	5 (41,7%)	0 ,(0%)
5-6	13 (20,6%)	6 (18,2%)	2 (16,7%)	0 (0%)

Таблица 14 Процентно разпределение на децата според тежестта на астмата - по GINA стъпало, изходния FEV<sub>1</sub> и тежестта на симптомите

В изследваната популация деца се съобщават средно по 2 екзацербации на астмата за предходните 12 месеца и средно една хоспитализация и/или лечение с бустерни дози системен кортикостероид. За предходните 12 месеца децата са загубили средно по четири дни от училище поради влошаване на контрола на астмата. За ограничение във физическата активност съобщават 28,3%, за пристъпи при физическо натоварване – 22,3%, и за пристъпи при контакт с алерген - 19,5% от децата. (таблица 15)

Показател	Общо	Момичета	Момчета	p
Възраст, години, средна $\pm$ SD	10,1 $\pm$ 83,54	10,54 $\pm$ 3,75	9,98 $\pm$ 3,41	>0,05
ФА – астма, %	102 (50%)	36 (47,4%)	66 (51,6%)	>0,05
ФА – атопия, %	106 (52%)	41 (53,9%)	64 (50%)	>0,05
Родител – пушач, %	88 (75,9%)	58 (77,3%)	30 (73,2%)	>0,05
Майка – пушач, %	69 (60%)	22 (55%)	47 (62,7%)	>0,05
Собствен атопичен терен, %	101 (49%)	38 (50,7%)	63 (48,1%)	>0,05
Алергичен ринит, %	112 (54,4%)	35 (46,7%)	77 (58,8%)	>0,05
Кърмаческо „свиркане“, n, %	102 (51,5%)	29 (40,8%)	73 (57,5%)	0,006
Пристъпи (медиана, ИКР)	2 (1-3,5)	2.3 $\pm$ 2.3	3 $\pm$ 2	>0,05
Хоспитал. (медиана, ИКР)	0 (0-1)	1.0 $\pm$ 1.14	1.12 $\pm$ 1.15	>0,05
Пристъпи при физ. натоварване	39 (22,3%)	15 (25,4%)	24 (20,7%)	>0,05
Пристъпи при контакт с алерген	34 (19,5%)	9 (15,3%)	25 (21,7%)	>0,05
Ограничение във физ. акт.	49 (28,3%)	18 (30,5%)	31 (27,2%)	>0,05
Отсъствие от училище, дни (медиана, ИКР)	4 (0-7)	5 (0-8)	6 (0-6)	>0,05
FEV <sub>1</sub> %pred. (медиана, ИКР)	85,4 (75,8-96,3)	85,4 (76,2-85,4)	85,5 (68,9-95,3)	>0,05
„Нормален“ FEV <sub>1</sub> $\geq$ 80%, n, %	67 (34%)	25 (35,7%)	42 (33,6%)	>0,05
MMEF <sub>25/75</sub> %pred.(медиана,ИКР)	52,3 (39,3-68,7)	53,6 (41,1-71,0)	50,0 (35,5-65,7)	>0,05
БДО ( $\Delta$ FEV <sub>1</sub> %init. $\geq$ 12%),n, %	112 (55,4%)	44 (56,4%)	68 (54,8%)	>0,05
БДО ( $\Delta$ FEV <sub>1</sub> %init. $\geq$ 11%),n, %	117 (57,9%)	46 (59,0%)	71 (57,3%)	>0,05
БДО ( $\Delta$ FEV <sub>1</sub> %init. $\geq$ 10%),n, %	123 (60,9%)	50 (64,1%)	73 (58,9%)	>0,05
БДО ( $\Delta$ FEV <sub>1</sub> %init. $\geq$ 9%), n, %	132 (65,3%)	53 (67,9%)	79 (63,7%)	>0,05
Лош контрол ACQ $\geq$ 1.5, %	54 (49,5%)	21 (53,8%)	33 (41,7%)	
Частичен ACQ (0.75-1.5),%	16 (14,7%)	6 (15,4%)	10 (14,3%)	>0,05
Добър контрол ACQ<0,75, %	39 (35,8%)	12 (30,8%)	27 (38,6%)	
Повишен титър общи IgE n, %	50 (61,7%)	18 (69,2%)	32 (58,2%)	>0,05
Поз. CAP Phadiatop, n %	32 (68,1%)	12 (70,6%)	20 (66,7%)	>0,05
Поз. CAP fx5, n %	14 (29,2%)	5 (27,8%)	9 (30,0%)	>0,05
Поз. EUROIMMUN Ped., n %	90 (82,6%)	34 (87,2%)	56 (80%)	>0,05

Таблица 15 Демографска характеристика \*N= общо 211 деца; N (ACQ)= 109 деца.; N (ФИД) = 195 деца (m-62, f-33); N (БДТ) = 175 деца (m-45;f-22); N (total IgE) = 85 (m-58;f-27); N (ImmunoCAP Phadiatop/fx5)=48 (m-30; f-18), N (EUROIMMUN Ped+Inh )=109

Показател	Здрави (N=48)	Пациенти (N=211)	p	FEV <sub>1</sub> ≥80% (N=128)	<80% FEV <sub>1</sub> ≥70% (N=32)	<70%FEV <sub>1</sub> ≥60% (N=19)	FEV <sub>1</sub> <60% (N=16)	p
Пол, м	21 (39.3)	134 (63.5%)	0,022	83 (64,8%)	25 (78,1%)	8 (42,1%)	9 (56,3%)	>0,05
Пол, ж	27 (60.7%)	77 (36.5%)		45 (35,2%)	7 (21,9%)	11 (57,9%)	7 (43,8%)	
Възраст, год. Средна (SD)	10,26 (2,98)	10,18 (3,54)	>0,05	128 (65.6%)	32 (16.5)	19 (9.7%)	16 (8.2%)	>0,05
Ръст, см Средна (SD)	144,75 (16,987)	143,33 (18,660)	>0,05					>0,05
Тегло, кг. Средна (SD)	37,75 (13,645)	40,61 (16,661)	>0,05					>0,05
BMI Средна (SD)	17,34091 (3.90)	18,87008 (3.00)	>0,05					0,045
<b>Показатели от спирометрията (медиана, IQR)</b>								
FVC		91,8%	<0,0001	96,20%	86,45%	78,60%	,62700	<0,0001
FEV <sub>1</sub>	98,5%	85,4%	<0,0001	91,25%	76,15%	67,30%	,55250	<0,0001
FEV <sub>1</sub> /FVC	91,5%	92,1%	<0,0001	95,700	86,15%	83,70%	,55250	<0,0001
PEFR	91,0%	81,7%	<0,0001	86,40%	70,00%	64,10%	,56150	<0,0001
MMEF25/75	99,5%	52.3%	<0,0001	61,40%	40,25%	32,80%	,26050	<0,0001
Δ FEV <sub>1</sub> %init.	3.0%	14,50%	<0,0001	11,50%	17,16%	26,80%	,3430	<0,0001
Δ FEV <sub>1</sub> abs., l	0,050	0, 216	0,004	0,188	0,256	0,380	0,417	<0,0001

Таблица 16 Демографска характеристика и основни показатели от изходната и постбронходилататорна спирометрия на децата с астма и здравите контроли (Всички здрави контроли са с FEV<sub>1</sub>≥80%)

Групата на пациентите с астма и контролната група не се различават статистически по възраст, ръст, тегло и BMI, но се различават по пол. В контролната група преобладават момичетата, при децата с астма преобладава мъжкият пол.

Показателите на изходната спирометрия и бронходилататорният отговор се различават значимо между децата с астма и здравите контроли, така и между децата с астма, групирани според степента на нарушение на изходния FEV<sub>1</sub> ( $\geq 80\%$ ,  $<80\% \geq 70\%$ ,  $<70\% \geq 60\%$  и  $<60\%$ ). В четирите групи според изходния FEV<sub>1</sub> се установява значима разлика в BMI (p 0,045). Децата с най-тежко нарушение на FEV<sub>1</sub>  $<60\%$  имат по-висок BMI в сравнение с децата с по-лека бронхиална обструкция (p 0,045). (таблица 16)

#### 4.2 Задача 1 Клинично значение на показателите от изходната спирометрия

Показателите от изходната спирометрия се разделиха условно на такива, отразяващи калибъра/функцията предимно на големите ДП, а именно - FEV<sub>1</sub> и PEFr, и на такива, отразяващи калибъра/функцията предимно на малките ДП, съответно -MMEF<sub>25/75</sub> и MMEF<sub>75</sub>.

Група показатели	Изходна (литри)	Изходна % от предвиденото	Пост-БД (литри)	БДО (%промяна)	P
<b>Големи ДП</b>					
<b>FEV<sub>1</sub></b>	1,877 (±0,831)	86,00 (±18,70%)	2,106 (±0,791)	17,78% (±13,9%)	<0,0001
<b>PEFR</b>	3,970 (±1,767)	80,66% (±18,60)		16,06% (±17,69)	<0,0001
<b>Малки ДП</b>					
<b>MMEF<sub>25/75</sub></b>	1,527 (±0,928)	56,47% (±25,36)	2,166 (±2,84)	57,65 (±76,5)	0,019
<b>MMEF<sub>75</sub></b>	0,774 (±0,591)	58,9% (±19,54)			
<b>MMEF<sub>50</sub></b>	1,771 (±0,893)	57,0% (±22,27)			
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>		92,09 (±0,111)			

Таблица 17 Показатели на малките и големи ДП

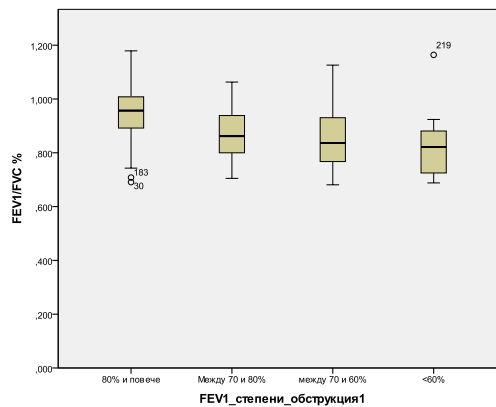
Показател	Изходна (литри)	Изходна % от предвиденото	Пост-БД (литри)	БДО (%промяна)	P
<b>FVC</b>	2,39 (±1,01)	91,43%(±15,17)	2,58 (±1,06),	8,1% (±12,9%)	<0,0001

Таблица 18 Средни стойности на пре- и постбронходилататорния FVC

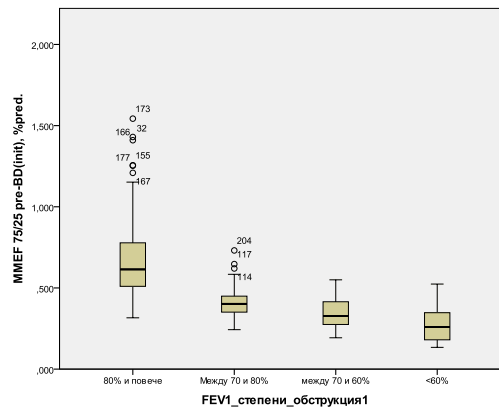
Установи се, че коефициентът на Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/FVC) корелира по-добре с показателите, отразяващи малките ДП (p<0,001 при коефициент на корелация Spearman's rho=0,746 за MMEF<sub>25/75</sub>; 0,680 за MMEF<sub>75</sub> и 0,848 за MMEF<sub>25/75</sub>/FVC (Forced

expiratory decay), докато за PEFR корелационният коефициент е 0,438 и за FEV<sub>1</sub> съответно - 0,571). (таблици 17 и 18)

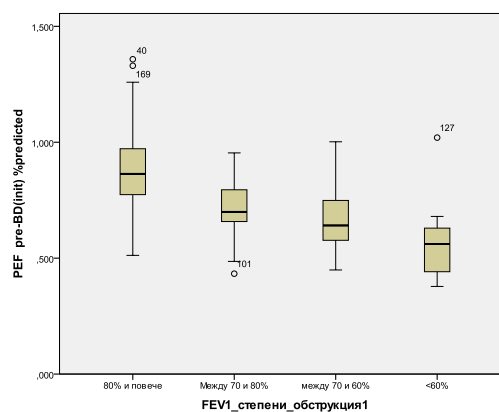
При пациентите с бронхиална обструкция (FEV<sub>1</sub><80%) с увеличаване степента на обструкцията, т.е. с намаляването на FEV<sub>1</sub>% от предвиденото, показателите FEV<sub>1</sub>/FVC, PEFR, MMEF<sub>25/75</sub> намаляват пропорционално. (графики 8, 9, 10)



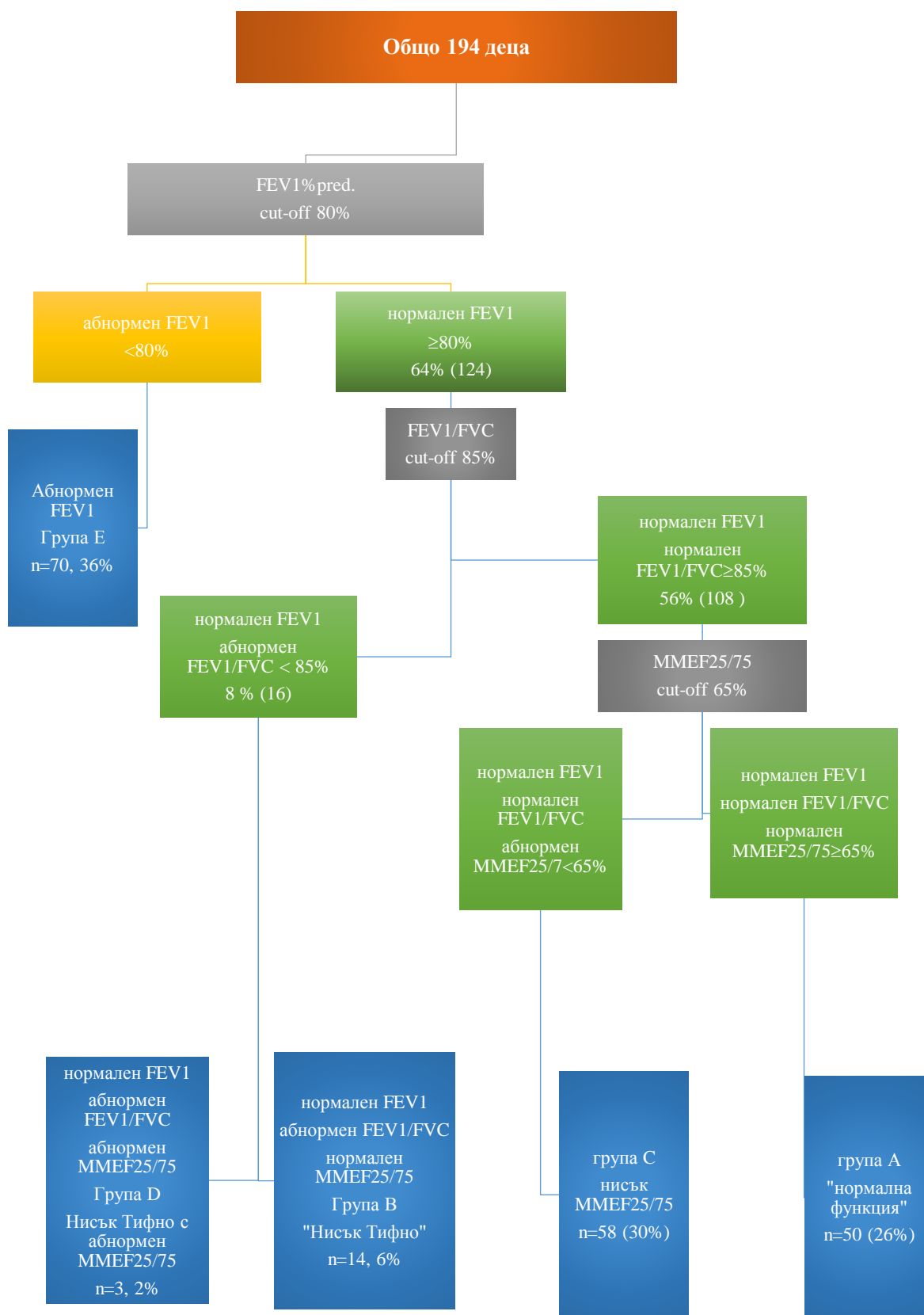
Графика 8 Намаление на коефициента на Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/FVC) с увеличаване тежестта на бронхиалната обструкция



Графика 9 Намаление на MMEF25-75 с увеличаване тежестта на бронхиалната обструкция



Графика 10 Намаление на PEF с увеличаване тежестта на бронхиалната обструкция



Фигура 4 Разпределение на децата в групи според изходните FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC и MMEF<sub>25-75</sub>

За решаването на задача 1 от дисертационния труд разделихме пациентите на следните групи:

По възраст – от 5 до 12 години и над 12 години;

По тежест на астмата – според стъпалото на контролиращото лечение по GINA, според изходната спирометрия и според степента на наличие на астма симптоми извън пристъп (дневни, нощни, нужда от спасителен медикамент, ограничение във физическата активност, взети в 7-степенна скала от ACQ);

По степен на контрол на астмата – според ACQ6/ACQ7 и GINA скор за контрол на астма симптомите.

Деца се разделиха на две групи и според това дали са провеждали лечение с ИКС през предходните 8 седмици преди изследването, или не.

Дефинира се т.нар. рисков домейн – брой хоспитализации ( $\geq 1$ ), брой екзацербации ( $\geq 1$ ) за предходните 12 месеца, анамнестични данни за пристъпи при контакт с алерген, за пристъпи при физическо натоварване, за отсъствие от училище заради астмата през последните 12 месеца ( $\geq 1$ ), липса на контрол на астмата (ACQ скор  $\geq 1.5$ ), атопия (позитивни специфични IgE), съпътстващо затлъстяване и/или AP, много нисък изходен  $FEV_1 < 60\%$ .

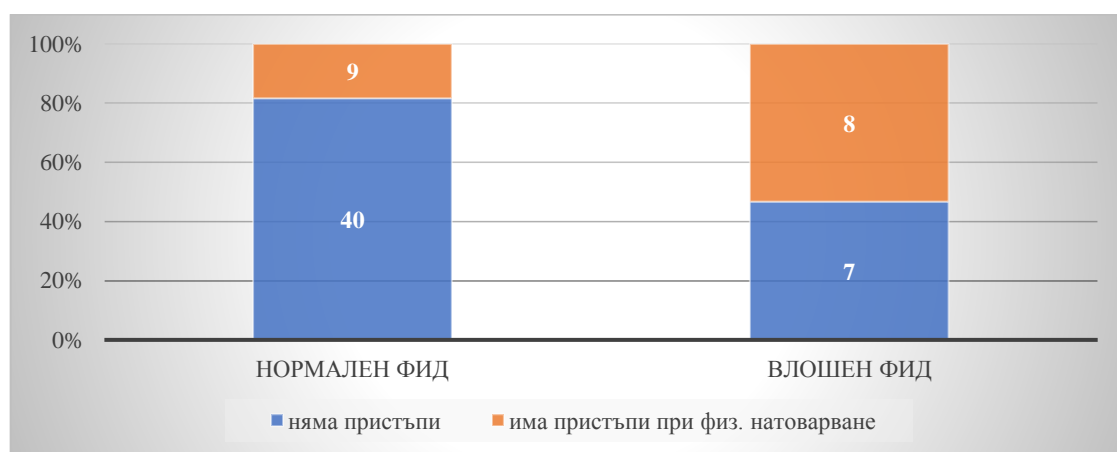
Като риск се определи наличие на поне едно от следните: повече от една хоспитализация през предходната година; повече от една екзацербация през предходната година; данни за пристъпи, провокирани от физическо усилие; данни за пристъпи, провокирани от контакт с алерген (алергенна експозиция); данни за ограничаване на физическата активност.

Според резултатите от изходната спирометрия разделихме децата на две големи групи: с нормална функция („нормален  $FEV_1 \geq 80\%$ “) и група с нарушена функция („абнормен  $FEV_1 < 80\%$ “). (фигура 4)

Деца с нормален  $FEV_1 \geq 80\%$  се разпределиха в 4 подгрупи, в зависимост от изходния  $FEV_1/FVC$  и изходния  $MMEF_{25/75}$ : група А – деца с „нормална функция“ – (с нормален  $FEV_1/FVC \geq 85\%$ , нормален  $MMEF_{25/75} \geq 65\%$ ), група В - деца с „нисък Tiffeneau“ ( $FEV_1/FVC < 85\%$ ,  $MMEF_{25/75} \geq 65\%$ ), група D - деца с „нисък Tiffeneau и абнормен  $MMEF_{25/75}$ “ ( $FEV_1/FVC < 85\%$ ,  $MMEF_{25/75} < 65\%$ ), група С - деца с изолирано „нисък  $MMEF_{25/75}$ “ ( $FEV_1/FVC \geq 85\%$ ,  $MMEF_{25/75} < 65\%$ ). (Виж. фигурата)

Дефинира се и група деца със SAO (Small Airways Obstruction; периферна обструкция) – при нормален изходен FEV<sub>1</sub> (≥80%) и намален MMEF<sub>25-75</sub> (<65%), независимо от изходния коефициент на Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/FVC).

При групиране на децата с нормален изходен FEV<sub>1</sub>≥80% в три групи (група А, В, D от фигура 4) се установи, че наличието на периферна обструкция увеличава вероятността за пристъпи при физическо натоварване 5,08 пъти (OR 5.079, 95% CI 1.461-17.653). (графика 11) При тестване на другите рискове (от хоспитализация, екзацербация, ограничение във физическата активност, пристъпи при контакт с алерген), както и рисковия домейн, не се установи значима разлика (OR; odds ratio; case-control study).



Графика 11 Процентно разпределение на децата със и без пристъпи на физическо натоварване в групите с нормален и намален ФИД (нормален FEV<sub>1</sub> и FEV<sub>1</sub><80%)

При добавяне на четвърта група С - децата с изолирано „нисък MMEF<sub>25/75</sub>“ и нормален индекс на Tiffeneau, се установи, че наличието на хоспитализация се явява протективен фактор по отношение на дихателната функция (OR 0,449, 95% CI 0,206-0,978).

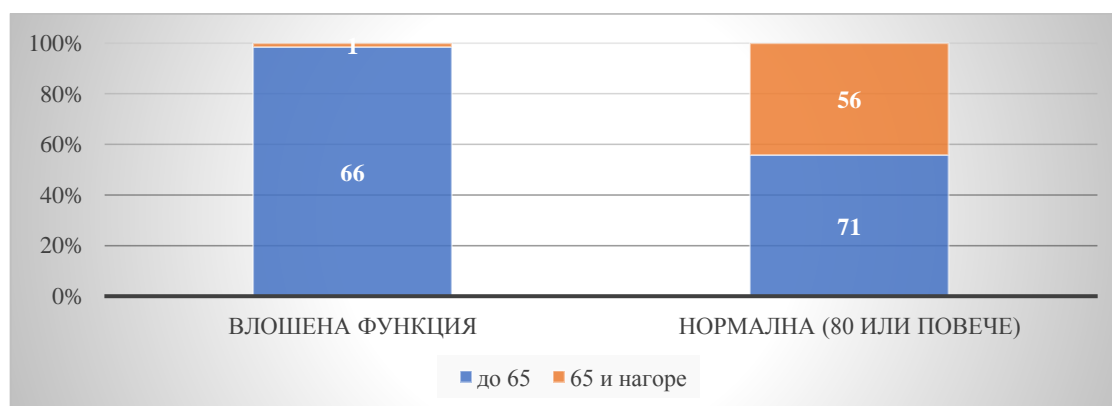
Децата с периферна обструкция група SAO (FEV<sub>1</sub>≥80%, MMEF<sub>25/75</sub><65%) имат сигнификантно по-ниски стойности за FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEFR, MMEF<sub>25/75</sub>, както и сигнификантно по-висок БДО (ΔFEV<sub>1</sub>%init. и ΔMMEF<sub>75/25</sub>%init) в сравнение с тези с нормална функция (FEV<sub>1</sub>>80%, MMEF<sub>25/75</sub>≥65%) (p<0,0001). Не се установи значима разлика в заболяемостта (риск и рисков домейн) - хоспитализации, екзацербации в предходната година, пристъпи при физическо натоварване, при контакт с алерген, ограничение във

физическата активност, както и разлика в ВМІ и наличието на придружаващ АР между двете групи ( $p < 0,05$ ).

Сравни се процентното разпределение на децата с намален  $MMEF_{25-75}$  ( $< 65\%$ ) в групите деца с нормален и намален изходен  $FEV_1$ . Доказа се значима разлика в двете групи, като  $55,9\%$  от децата с нормален изходен  $FEV_1$  и  $98,5\%$  от децата с намален изходен  $FEV_1$  демонстрират наличие на периферна обструкция ( $MMEF_{25-75} < 65\%$ ). (таблица 19, графика 12)

		Нарушена функция ( $FEV_1 < 80\%$ )		„Нормална“ функция ( $FEV_1 \geq 80\%$ )		p
		Брой	Процент	Брой	Процент	
<b><math>MMEF_{25/75}</math></b>	$< 65\%$	66	98,5%	71	55,9%	$< 0,0001$
	$\geq 65\%$	1	1,5%	56	44,1%	

Таблица 19 Процентно разпределение на децата с периферна обструкция в зависимост от изходния  $FEV_1$



Графика 12 Процентно разпределение на децата с периферна обструкция в зависимост от изходния  $FEV_1$

Не се установи значима разлика в относителните дялове на пациентите със и без съпътстващ алергичен ринит сред двете групи пациенти – със и без SAO (периферна обструкция). ( $p > 0,05$ ) Не се установи и значима разлика в контрола на астмата, наличието на хоспитализации, екзацербации в предходната година, пристъпи при физическо натоварване, при контакт с алерген, ВМІ, наличието на атопия и съпътстващ АР в трите групи деца – с нормална спирометрия ( $FEV_1 \geq 80\%$  и  $MMEF_{25/75} \geq 65\%$ ), с нарушена функция ( $FEV_1 < 80\%$ ) и с периферна обструкция (SAO,  $FEV_1 \geq 80\%$  и  $MMEF_{25/75} < 65\%$ ).

Установи се, че децата с периферна обструкция (SAO,  $FEV_1 \geq 80\%$  и  $MMEF_{25/75} < 65\%$ ) имат 2,388 пъти по-голям риск от проява на някой от елементите на рисковия домейн (OR 95% CI 1.077-5.294). Децата от тази група имат 3,736 пъти (OR 95% CI 1.007-13.860) по-висока вероятност да демонстрират понижени стойности на  $FEV_1/FVC < 85\%$  (коефициент на Tiffeneau), 3,857 пъти (OR 95% CI 1,518-9,801) по-голяма вероятност за нисък PEF  $< 80\%$ . Установи се също, че тази група деца имат 5,9 пъти (OR 95% CI 2,487-13,998) по-голяма вероятност за позитивиране на БДО за  $MMEF_{25/75}$  и цели 6,171 пъти (OR 95% CI 2,523-15,096) - за  $\Delta FEV_1$  над 12%, в сравнение с децата с нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$ , без наличие на периферна обструкция ( $MMEF_{25-75} \geq 65\%$ ).

И с логистична регресия се потвърди, че при стойности на  $MMEF_{25-75} < 65\%$  (периферна обструкция, независимо от изходния  $FEV_1$ ) вероятността от изява на рисков домейн се увеличава 2,27 пъти (HR 95% CI 1,120-4,603). (таблица 20)

	p	HR	95% C.I.	
			Долна граница	Горна граница
<b><math>MMEF_{25/75} (&lt; \text{ и } \geq 65\%)</math></b>	0,023	2,270	1,120	4,603
<b>Константа</b>	0,022	1,491		

Таблица 20 Логистичен регресионен анализ за връзката между наличието на периферна обструкция ( $MMEF_{25-75} < 65\%$ ) и вероятността за изява на рисков домейн

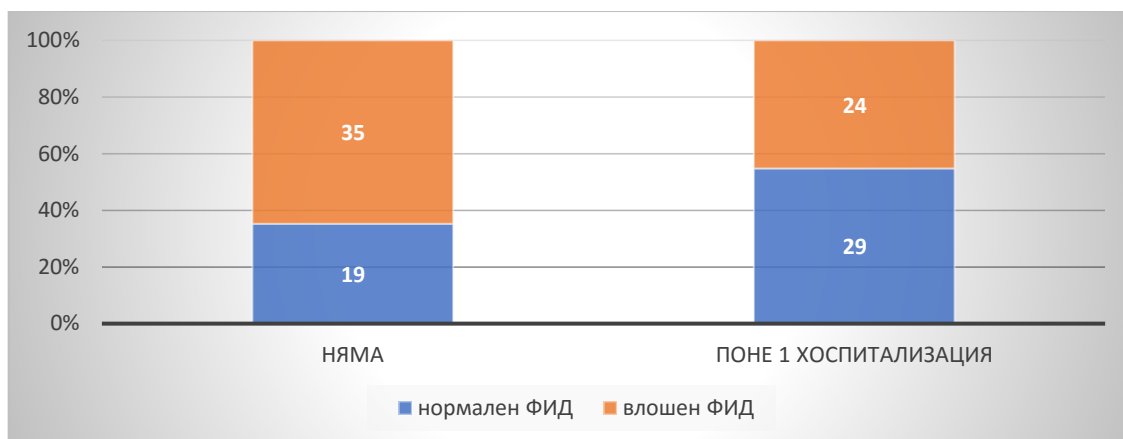
Установи се значимо по-висок процент на децата, отсъствали от училище повече от 5 дни за предходната година заради астмата в групата деца с нисък изходен  $FEV_1$  (нарушена функция),  $p=0,014$ . Установи се и значимо по-голям процент на децата със сенсibiliзация към двата микроакара в домашна прах (*D.farinae* и *D. pteronyssimus*) в групата деца с периферна обструкция (SAO) в сравнение с децата с нормална функция,  $p=0,037$ . (таблица 21)

От общо 128 деца с нормална изходна спирометрия ( $FEV_1 \geq 80\%$  и  $FEV_1/FVC \geq 85\%$ ) симптоми на астмата извън пристъп изпитват 35 (27%). Децата с периферна обструкция (SAO) не показаха значима разлика в контрола на астмата (ACQ6/ACQ7 скорa) в сравнение с децата с нормален  $FEV_1$  без данни за периферна обструкция и тези с намален изходен  $FEV_1$ .

Сред случаите с поне една хоспитализация за предходните 12 месеца преобладаваха децата с нисък изходен  $FEV_1 (< 80\%$  от предвиденото). (фигура 5)

Показател	Периферна обструкция FEV <sub>1</sub> ≥80% MMEF <sub>25/75</sub> <65%	Нормална спирометрия FEV <sub>1</sub> ≥80% MMEF <sub>25/75</sub> ≥6 5%	p	Нарушена функция FEV <sub>1</sub> <80%	p
АСQ6 скор	1,5 (0,00-2,33)		>0,05		>0,05
АСQ7 скор	1,29 (0,29-2,00)				
Добър контрол	7 (22,6%)	21 (31,3%)	>0,05	6 (23,1%)	>0,05
Частичен	3 (9,7%)	10 (14,9%)		4 (15,4%)	
Лош контрол	21 (67,7%)	36 (53,7%)		16 (61,5%)	
Хоспитализации≥1	24 (42,9%)	53 (47,7%)	>0,05	24 (44,4%)	>0,05
Екзацербации≥1	42 (76,4%)	87 (79,1%)	>0,05	40 (74,1%)	>0,05
Пристъпи при физическо усилие (брой, %, да)	16 (29,1%)	28 (25,2%)	>0,05	10 (19,6%)	>0,05
Ограничение във физ.акт. (п, %, да)	14 (25,5%)	29 (26,4%)	>0,05	16 (32,0%)	>0,05
Пристъпи при контакт с алерген (брой, %, да)	12 (21,8%)	22 (19,8%)	>0,05	10 (20,0%)	>0,05
Отсъствие от училище (>5 дни)	21 (42,9%)	49 (50,5%)	>0,05	36 (72,0%)	0,014
Алергичен ринит	39 (56,5%)	71 (56,3%)	>0,05	33 (50,8%)	>0,05
ВМІ	18,37 (16,39-21,75)	18,08 (16,09-22,18)	>0,05		>0,05
Сенсибилизация	28 (90,3%)	61 (91,0%)	>0,05	20 (76,9%)	>0,05
Сенсибилизация Значим титър >3	1 (3,2%)	2 (2,9%)		2 (7,7%)	
Домашна прах	12 (24,2%)	31 (16,9%)	<b>0,037</b>	12 (17,9%)	>0,05
Бреза			>0,05		>0,05
Домашни животни	10 (32,3%)	23 (65,7%)	>0,05	9 (34,6%)	>0,05
Спори на гъби	12 (38,7%)	27 (40,3%)	>0,05	11 (42,3%)	>0,05
Тревни/дървесни полени	13 (41,9%)	30 (44,8%)	>0,05	13 (50,0%)	>0,05

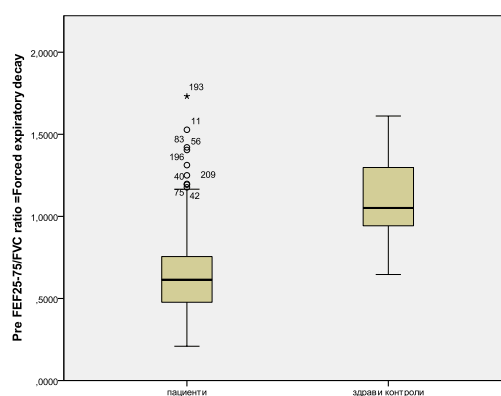
Таблица 21 Сравнение между децата с нормална спирометрия със/без периферна обструкция (SAO) и тези с намален изходен FEV1



Фигура 5 Изходен FEV<sub>1</sub> при децата със и без хоспитализации за предходните 12 мес

Установи се значима разлика в средните стойности на основните показатели от изходната спирометрия, БДО ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub> и  $\Delta$ ММЕF<sub>25-75</sub>), както и на показателя FEF<sub>25-75</sub>/FVC, отразяващ формата на ДОК, в групите деца с периферна обструкция (SAO) и тези с нормална функция. Децата със SAO имат значимо по-ниски стойности на всички изследвани индекси ( $p < 0,0001$ ). (таблица 22)

Изчислихме индекса FEF<sub>25-75</sub>/FVC (информативен за формата на ДОК) пре- и постбронходилататорно в групата деца с астма и в групата от здрави контроли. При съотношение приблизително равно на 1.0 формата на кривата е линейна (нормална), а при съотношение  $< 1$  формата е обструктивна. Установи се статистически значима разлика между медианата на индекса FEF<sub>25-75</sub>/FVC на здравите деца и на тези с астма ( $p < 0,0001$ ). При децата с астма кривата е подчертано обструктивна, независимо от стойността на изходния FEV<sub>1</sub>. (таблица 23, графика 13)



Графика 13 Box-plot индекс FEF<sub>25-75</sub>/FVC здрави контроли и деца с астма (медиана, IQR)

Показатели от изходната спирометрия и БДО		Брой	Средна	Стандартно отклонение	P
<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>%pred.</b>	SAO	71	0,891	0,072	<b>&lt;0,0001</b>
	Нормална функция	56	1,036	0,1476	
	Общо	127	0,955	0,133	
<b>BDR FEV<sub>1</sub></b> <b>%init.</b>	SAO	67	13,49	9,60-19,75	<b>&lt;0,0001</b>
	Нормална функция	40	6,95	4,48-11,25	
	Общо	107			
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b> <b>%</b>	SAO	71	0,908	0,073	<b>&lt;0,0001</b>
	Нормална функция	53	1,024	0,086	
	Общо	124	0,958	0,098	
<b>PEF %pred.</b>	SAO	70	0,832	0,140	<b>&lt;0,0001</b>
	Нормална функция	50	0,9534	0,153	
	Общо	120	0,882	0,157	
<b>MMEF<sub>75/25</sub></b> <b>%pred.</b>	SAO	71	0,519	0,456-0,566	<b>&lt;0,0001</b>
	Нормална функция	56	0,814	0,709-0,998	
	Общо	127			
<b>BDR</b> <b>MMEF<sub>75/25</sub>,</b> <b>%init</b>	SAO	68	0,450	0,243-0,618	<b>&lt;0,0001</b>
	Нормална функция	40	0,130	0,033-0,315	
	Общо	108			
<b>FEF<sub>25-75</sub>/FVC ratio</b>	SAO	71	0,577	0,488-0,659	<b>&lt;0,0001</b>
	Нормална функция	54	0,904	0,776-1,048	
	Общо	125			

Таблица 22 Показатели от изходната спирометрия и БДО за децата с нормална спирометрия, и тези с периферна обструкция (при нормално разпределение - средна; стандартно отклонение; при не-нормално разпределение - медиана и ИКР)

Изходен FEF <sub>25-75</sub> /FVC индекс (Forced expiratory decay)				P
<b>Пациенти</b>	Брой	Валидни	192	<b>&lt;0.0001</b>
		Липсващи	19	
	Медиана		0,614578	
	Персентилен	25	0,475986	
		50	0,614578	
		75	0,757003	
<b>Здрави контроли</b>	Брой	Валидни	48	<b>&lt;0.0001</b>
		Липсващи	0	
	Медиана		1,052302	
	Персентилен	25	0,935103	
		50	1,052302	
		75	1,305257	

Таблица 23 Сравнение на медианата на индекса FEF<sub>25-75</sub>/FVC между децата с астма и здравите контроли

В групата на децата с астма се установи значима разлика във формата на ДОК ( $FEF_{25-75}/FVC$ ) в отговор на приложението на бронходилататор ( $p < 0,0001$ ). Дори след провеждането на БДТ формата на кривата при децата с астма запазва своя подчертано обструктивен характер ( $FEF_{25-75}/FVC$  е под 1,0 - 0,75, IQR 0,57-0,91). (таблица 24)

$FEF_{25-75}/FVC$ индекс		Пре $FEF_{25-75}/FVC$	Пост $FEF_{25-75}/FVC$	p
Брой	Валидни	192	190	<0,0001
	Липсващи	19	21	
Медиана		0,614578	0,748090	
Персентили	25	0,475986	0,569659	
	50	0,614578	0,748090	
	75	0,757003	0,908235	

Таблица 24 Пре- и пост-  $FEF_{25-75}/FVC$  (форма на ДОК) при деца с астма

Разделихме децата с астма на четири групи според стъпалото на контролиращото лечение, съгласно GINA. В изследваната популация деца с астма нямаше такива, лекувани на 5-то GINA стъпало. (таблица 25)

От изследваните деца с астма седем съобщиха за активно тютюнопушене – тези деца се лекуват предимно по GINA стъпало 2 и 3. Поради малката бройка деца в тази група наблюдаваната зависимост не е репрезентативна. Децата, които са започнали да свиркат в кърмаческа възраст, се лекуват на по-високо стъпало на контролиращо лечение в сравнение с тези, които са започнали да свиркат в по-късна възраст. Във втората група 71,6 % деца са на първо стъпало по GINA. (таблица 25)

Не се доказва корелация между тежестта на астмата, определена чрез стъпалото на контролиращо лечение по GINA и тежестта, определена според изходната спирометрия. (таблица 26)

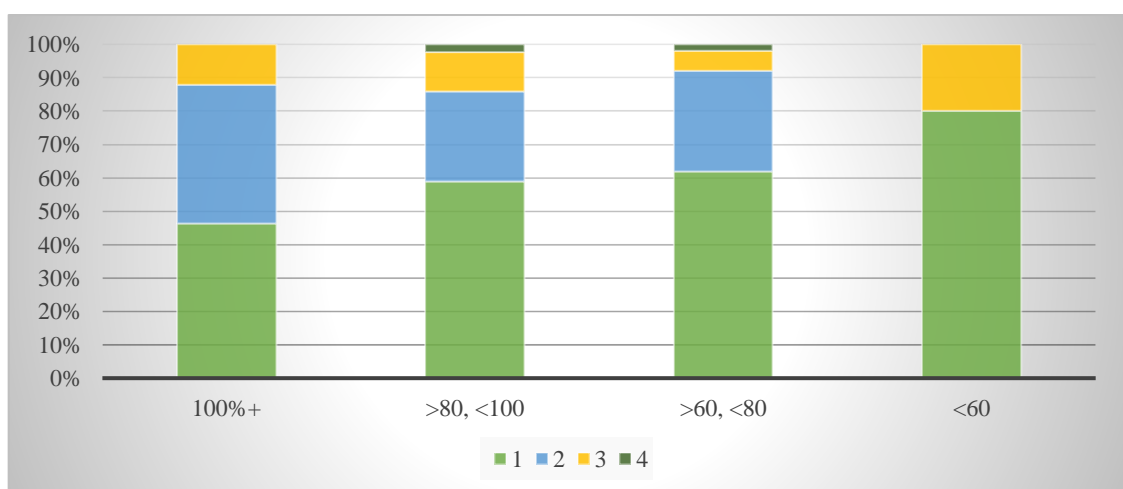
Сравняван показател		GINA стъпало на контролиращо лечение								p
		1		2		3		4		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Възраст	<12	80	55,9	48	33,6	13	9,1	2	1,4	>0,05
	12+	43	68,3	11	17,5	8	12,7	1	1,6	
Пол	М	73	55,3	41	31,1	16	12,1	2	1,5	>0,05
	Ж	51	68,0	18	24,0	5	6,7	1	1,3	
Атопия	Не	62	59,6	32	30,8	10	9,6	0	0,0	>0,05
	Да	59	59,0	27	27,0	11	11,0	3	3,0	
Алергичен ринит	Няма АР	61	65,6	25	26,9	7	7,5	0	0,0	>0,05
	Има АР	61	55,0	34	30,6	14	12,6	2	1,8	
Пушене пациент	Не	69	58,0	37	31,1	12	10,1	1	0,8	<0,0001
	Да	1	14,3	2	28,6	4	57,1	0	0,0	
Пушене майка	Не	30	65,2	11	23,9	5	10,9	0	0,0	>0,05
	Да	35	50,7	23	33,3	10	14,5	1	1,4	
Пушене баща	Не	24	60,0	12	30,0	4	10,0	0	0,0	>0,05
	Да	37	52,1	22	31,0	11	15,5	1	1,4	
Пушене родители	Не	21	75,0	3	10,7	4	14,3	0	0,0	>0,05
	Да	44	50,0	32	36,4	11	12,5	1	1,1	
ВМІ	Поднормено	12	40,0	14	46,7	3	10,0	1	3,3	>0,05
	Нормално	78	63,9	32	26,2	11	9,0	1	0,8	
	Наднормено	9	56,3	5	31,3	2	12,5	0	0,0	
	Затлъстяване	9	47,4	4	21,1	5	26,3	1	5,3	
Начало „свиркане“	Кърмаческа	46	45,5	38	37,6	14	13,9	3	3,0	<0,0001
	След кърмаческа	68	71,6	20	21,1	7	7,4	0	0,0	

Таблица 25 Сравнителна характеристика на изследваната група деца, разпределени в четири групи според GINA стъпалото на контролиращото лечение

		GINA стъпало на контролиращо лечение								
		1		2		3		4		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Тежест Симптоми</b>	Интермитентна	18	28,6	8	24,2	2	16,7	1	100,0	>0,05
	Лека персистираща	12	19,0	11	33,3	3	25,0	0	0,0	
	Умерена персистираща	20	31,7	8	24,2	5	41,7	0	0,0	
	Тежка персистираща	13	20,6	6	18,2	2	16,7	0	0,0	
<b>Тежест спирометрия</b>	>80%	69	61,6	40	72,7	15	71,4	2	66,7	>0,05
	>60%, <80%	31	27,7	15	27,3	3	14,3	1	33,3	
	<60%	12	10,7	0	0,0	3	14,3	0	0,0	
<b>АСQ6 контрол</b>	Добър (<0,75)	21	33,3	14	42,4	3	25,0	1	100,0	>0,05
	Частичен (0.75-1.5)	9	14,3	5	15,2	2	16,7	0	0,0	
	Лош (над 1,5)	33	52,4	14	42,4	7	58,3	0	0,0	

Таблица 26 Анализ на корелационната зависимост между тежестта на астмата, определена според контролиращото лечение, тежестта на симптомите, тежестта на нарушение на ФИД и контрола на астмата

Резултатите, макар и статистически незначими, показват тенденция спрямо очакваното: пациентите без контролиращо лечение показват по-лоша спирометрия (по-нисък изходен FEV<sub>1</sub>). (графика 14)



Графика 14 Дялово разпределение на децата с различно стъпало на контролиращо лечение по групи деца според нивото на изходния FEV<sub>1</sub>

В групата деца с интермитентна и лека персистираща астма по GINA между 20 и 30% съобщават за наличие на астма симптоми между пристъпите (на поне един от въпросите от ACQ са дали отговор 1 или повече), а при 56,7% се установи граничен и лош контрол на астмата. (таблица 27) В тази група деца 65,3% (109 деца) имат нормален изходен FEV<sub>1</sub>≥80%, почти една трета от тях (59 деца; 35,3%) имат данни за периферна обструкция (SAO). 60,5% от децата имат позитивен БДО (ΔFEV<sub>1</sub>%init.) над12%, а 72% - над 9%. Сред всички пациенти, независимо от тежестта на астмата, делът на тези със SAO е 33,6% (71 деца).

Средните стойности на възрастта, броят пристъпи за предходните 12 месеца, броят хоспитализации за предходните 12 месеца и BMI не се различават значимо при двете групи – със и без SAO. Не се установи връзка и между SAO и анамнезата за пристъпи при физическо усилие, при контакт с алерген, данни за пасивно тютюнопушене.

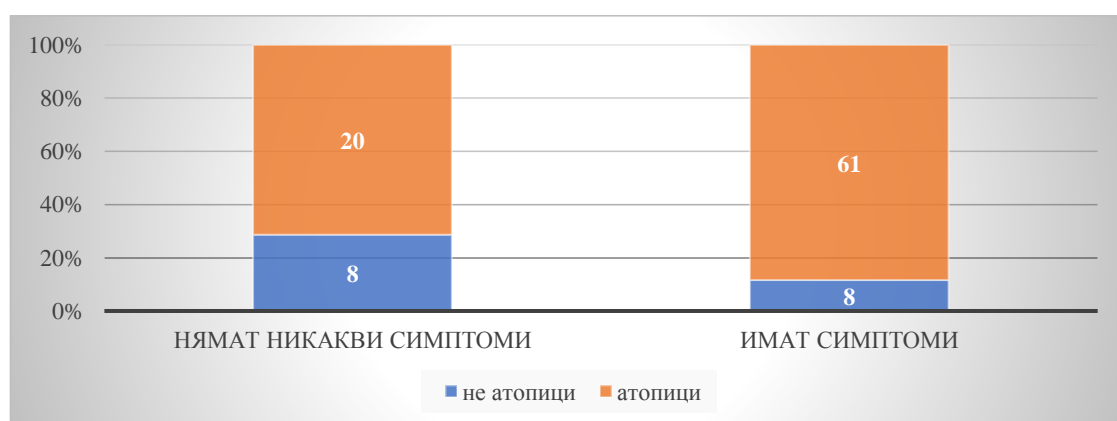
Дефинира се група на децата, които са отговорили с нула на всички въпроси от ACQ6, т.е. не са изпитвали никакви симптоми в предходните 7 дни. Тази група деца би следвало да не изпитват симптоми между епизодите на екзацербация на астмата, т.е. имат интермитентна към лека персистираща астма. (таблица 28)

Група с интермитентна и лека персистираща астма по GINA		
<b>Изходен FEV<sub>1</sub>%pred.</b>	<80%	58 (34,7%)
	≥80%	109 (65,3%)
<b>SAO (периферна обструкция)</b>	Не	108 (64,7%)
	Да	59 (35,3%)
<b>БДО (ΔFEV<sub>1</sub>%init.)</b>	<12%	58 (39,5%)
	≥12%	89 (60,5%)
	<11%	54 (36,7%)
	≥11%	93 (63,3)
	<9%	40 (27,2%)
	≥9%	107 (72,8%)
<b>Контрол на астмата (ACQ скор)</b>	Добър	35 (36,5%)
	Частичен	14 (7,7%)
	Лош	47 (49%)

Таблица 27 Изходна спирометрия, БДО и контрол на астмата в групата на децата с интермитентна и лека персистираща астма

Проверихме дали децата в тази група се различават по стъпало на контролиращото лечение, тежест на астмата според спирометрията, позитивиране на БДО, наличие на съпътстващ АР и алергична сенсibiliзация в сравнение с децата, съобщили за наличие на симптоми на астмата.

Установи се следната тенденция: децата със симптоми на астмата между епизодите на бронхиална обструкция имат в по-голям процент атопична сенсibiliзация (позитивиране на специфични IgE) и по-нисък изходен FEV<sub>1</sub> в сравнение с тези, които не изпитват никакви междинни симптоми (ACQ=0). (p=0,067), без тази зависимост да достига статистическа значимост (вероятно поради сравнително малката бройка на децата, които попадат в отделните групи. (графики 15 и 16) Не се установи разлика в процента на децата с придружаващ АР в двете групи. (таблица 28)



Графика 15 Процентно разпределение на атопичния статус сред децата със и без симптоми от ACQ

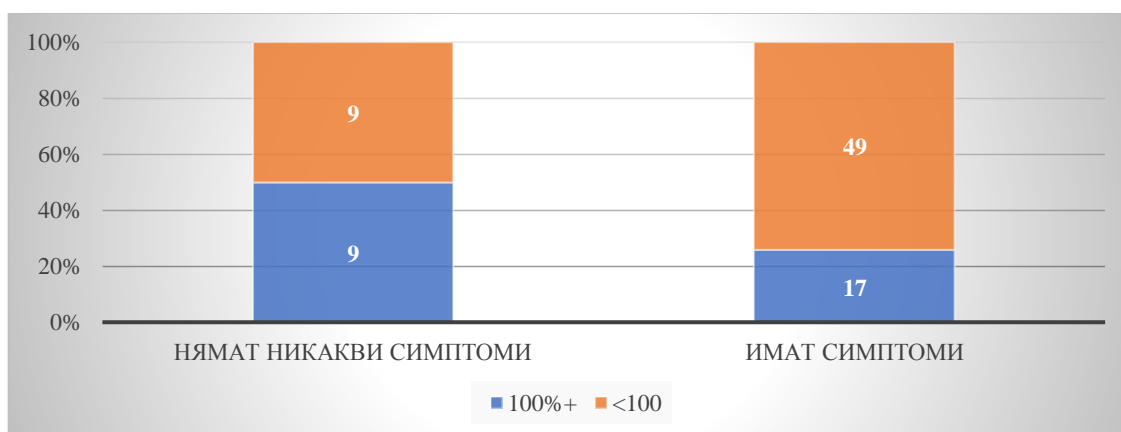
Показателите от изходната спирометрия, както и БДО ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub> за всички прагове), нямат добра чувствителност и специфичност в разкриването на децата с лош клиничен контрол (ACQ6). Показателите FEV<sub>1</sub>, PEFR, MMEF<sub>25/75</sub> и MMEF<sub>50</sub>, но не и FEV<sub>1</sub>/FVC и БДО ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub> за всички прагове) корелират с резултата от ACQ7, в който е включен въпрос за стойността на изходния FEV<sub>1</sub>. Намаленият показател корелира с по-лош контрол на астмата (по-висок ACQ скор). (таблица 29)

		Въпроси от ACQ6				P
		Никакви симптоми		Имат симптоми		
		Брой	%	Брой	%	
<b>GINA стъпало на контролиращо лечение</b>	Интермитентна	17	60,7	42	60,9	>0,05
	Лека персист.	8	28,6	18	26,1	
	Умерена персист.	2	7,1	9	13,0	
	Тежка персист.	1	3,6	0	0,0	
<b>Тежест според спирометрията</b>	≥100%	9	50,0	17	25,8	>0,05
	>80, <100	5	27,8	29	43,9	
	>60, <80	3	16,7	15	22,7	
	<60	1	5,6	5	7,6	
<b>Изходен FEV<sub>1</sub> %pred. и MMEF<sub>25-75</sub> %pred.</b>	<80%, <65%	4	22,2	20	30,8	>0,05
	≥80%, <65%(SAO)	5	27,8	24	36,9	
	≥80%, ≥65%	9	50,0	21	32,3	
<b>BDR ΔFEV<sub>1</sub> %init</b>	<12%	2	25,0	25	43,1	>0,05
	≥12%	6	75,0	33	56,9	
<b>Алергичен ринит</b>	Няма AP	11	40,7	28	41,2	>0,05
	Има AP	16	59,3	40	58,8	
<b>Алергична сенсibiliзация</b>	Не-атопици	8	28,6	8	11,6	<b>0,067</b>
	Атопици	20	71,4	61	88,4	
<b>Домашна прах</b>	Няма антитела	21	75,0	38	55,1	>0,05
	Има атитела	7	25,0	31	44,9	
<b>Домашни животни</b>	Няма антитела	20	71,4	45	65,2	>0,05
	Има атитела	8	28,6	24	34,8	
<b>Полени</b>	Няма антитела	19	67,9	36	52,2	>0,05
	Има атитела	9	32,1	33	47,8	
<b>Спори на гъби</b>	Няма антитела	17	60,7	43	62,3	>0,05
	Има атитела	11	39,3	26	37,7	

Таблица 28 Сравнителна характеристика на децата със и без симптоми от ACQ

Показател		АСQ6 – скор Медиана (IQR)	P	АСQ7 – скор Медиана (IQR)	p
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	<85%	1,83 (1,20-2,33)	>0.05	1,42(0,00-3,14)	>0.05
	≥85%	1,50 (0,29-2,33)		1,29(0,29-2,00)	
<b>PEFR</b>	<80%	1,66 (1,50-2,25)	>0.05	1,71 (0,82-2,86)	0.014
	≥80%	1,50 (0,17-2,25)		1,21 (0,14-1,82)	
<b>FEV<sub>1</sub></b>	<80%	1,58 (0,92-3,00)	>0.05	1,71 (0,75-3,11)	0.006
	≥80%	1,50 (0,17-2,17)		1,14 (0,00-1,71)	
<b>MMEF<sub>25/75</sub></b>	<65%	1,50 (1,00-2,75)	>0.05	1,57 (0,43-2,75)	0.004
	≥65%	1,16 (0,00-2,33)		0,64 (0,00-1,71)	
<b>MMEF<sub>50</sub></b>	<65%	1,50 (1,00-2,79)	>0.05	1,57 (0,71-2,82)	0.012
	≥65%	1,16 (0,17-2,33)		0,93 (0,00-1,75)	
<b>БДО (ΔFEV<sub>1</sub>%init.)</b>	<12%	2,00 (1,00-2,5)	>0.05	1,29 (0,07-2,07)	>0.05
	≥12%	1,58 (1,00-2,85)		1,57 (0,64-2,89)	
	<11%	2,00 (1,00-2,50)	>0.05	1,29 (0,14-2,14)	>0.05
	≥11%	1,50 (1,00-2,83)		1,57 (0,43-2,86)	
	<10%	1,83 (1,00-2,83)	>0.05	1,28 (0,00-2,00)	>0.05
	≥10%	1,66 (1,00-2,83)		1,57 (0,43-2,86)	
<9%	2,33 (1,04-2,63)	>0.05	1,29 (0,04-2,25)	>0.05	
≥9%	1,50 (0,75-2,66)		1,57 (0,43-2,43)		
<8%	2,33 (1,00-2,58)	>0.05	1,21 (0,04-2,25)	>0.05	
≥8%	1,58 (1,00-2,75)		1,57 (0,42-2,42)		

Таблица 29 Показатели на изходната спирометрия, БДО и АСQ6/АСQ7 скор



Графика 16 Процентно разпределение на децата с изходен FEV1 над 100% сред децата със и без симптоми от АСQ

Сред пациентите с „нормална“ белодробна функция ( $FEV_1 \geq 80\%$ ) сравнихме контрола на астмата (АСQ6 и АСQ7 сора) в групите деца със и без периферна обструкция (с нормален и с нисък MMEF<sub>25-75</sub>). (таблица 30)

Деца с нормален изходен $FEV_1\%pred. \geq 80\%$		MMEF <sub>25-75</sub>				p
		< 65 (SAO)		$\geq 65$		
		Брой	%	Брой	%	
АСQ6 скор	Добър контрол	10	32,3%	20	57,1%	0,051
	Лош контрол	21	67,7%	15	42,9%	
АСQ7 скор	Добър контрол	10	32,3%	20	57,1%	0,051
	Лош контрол	21	67,7%	15	42,9%	

Таблица 30 АСQ6/АСQ7 скор в групите деца с нормален и намален MMEF<sub>25-75</sub>

Резултатите показват, че не може да се направи категоричен извод за разлика в контрола на астмата според АСQ6/АСQ7 сора в двете групи (p е с гранична стойност - 0,051). Възможно е това да се дължи на малкия обем на извадката (брой пациенти в подгрупите с нормален или нисък MMEF<sub>25-75</sub> при нормална изходна спирометрия, според  $FEV_1$ ). Тенденцията е децата с периферна обструкция да имат лош контрол на астмата.

### 4.3 Задача 2 Клинично значение на БДО

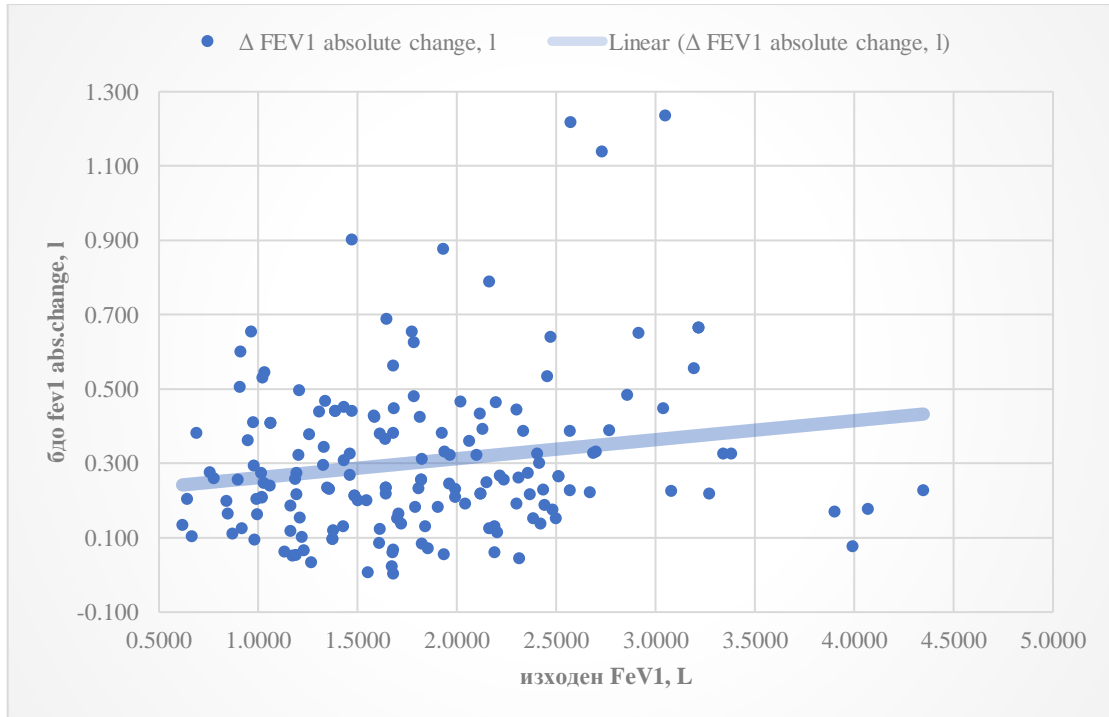
За изследваната популация деца с астма изчислихме бронходилататорната промяна на  $FEV_1$  по трите основни формули – като процент от изходната стойност ( $\Delta FEV_1\%init.$ ), като процент от предвидената стойност ( $\Delta FEV_1\%pred.$ ) и абсолютната промяна в литри ( $\Delta FEV_1abs.change, L$ ). Установи се много добра корелация и между трите формулировки. (таблица 31)

Най-широко използваната в клиничната практика формула -  $\Delta FEV_1\%$  от изходната стойност, показва отлична корелация с  $\Delta FEV_1\%$  от предвидената стойност (Spearman's rho 0,859, p=0, 000) в изследваната популация, поради което тя ще бъде използвана в настоящия дисертационен труд. (таблица 31)

Установи се умерено силна обратна корелация на изходния  $FEV_1$  и с трите формулировки за БДО, като % от изходната стойност ( $\Delta FEV_1\%init.$ ) най-силно се влияе от изходния  $FEV_1\%pred.$  (Spearman's rho=-0,567). (графика 17)

Spearman's rho		БДО $\Delta FEV_1$ %init.	БДО $\Delta FEV_1$ % predicted	БДО $\Delta FEV_1$ abs.change	FEV <sub>1</sub> litre	FEV <sub>1</sub> %pred.
БДО $\Delta$ FEV <sub>1</sub> %init.	Корел.коэф	1,000	0,859**	0,765**	-0,316**	-0,567**
	P	.	0,000	0,000	0,000	0,000
БДО $\Delta$ FEV <sub>1</sub> % pred.	Корел.коэф	0,859**	1,000	0,863**	-0,317**	-0,463**
	P	0,000	.	0,000	0,000	0,000
БДО $\Delta$ FEV <sub>1</sub> abs., l	Корел.коэф	0,765**	0,863**	1,000	0,038	-0,537**
	P	0,000	0,000	.	0,603	0,000
FEV <sub>1</sub> litre	Корел.коэф	-0,316**	-0,317**	0,038	1,000	0,379**
	P	0,000	0,000	0,603	.	0,000
FEV <sub>1</sub> %pred.	Корел.коэф	-0,567**	-0,463**	-0,537**	0,379**	1,000
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	.

Таблица 31 Корелационен анализ между трите формулировки за БДО и между тях и изходния FEV<sub>1</sub> %pred. и FEV<sub>1</sub>, L\*\*Корелацията е значима при ниво 0.01 (2-tailed)



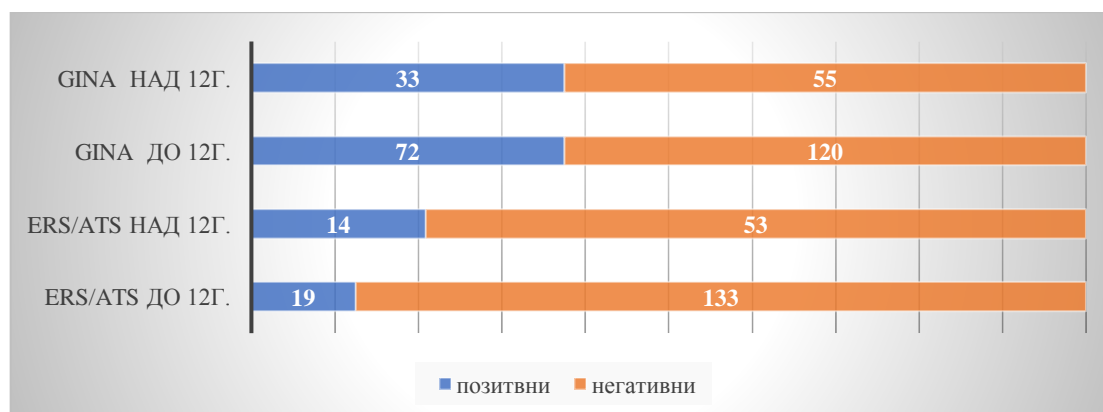
Графика 17 Зависимост между БДО ( $\Delta FEV_1$  abs. change) и изходния FEV<sub>1</sub> L.

В изследваната популация деца се установи слаба, но значима корелация на БДО, изчислен като абсолютна промяна (в mL) с възрастта, ръста, теглото и BMI (Spearman's rho~0.3). (таблица 32)

Spearman's rho		Възраст, месеци	Тегло, kg	Ръст, cm	BMI	$\Delta FEV_1$ abs. change, l
<b>Възраст, месеци</b>	Корел.коэф.	1,000	0,832	0,917	0,552	0,303
	p	.	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>Тегло,kg</b>	Корел.коэф.	0,832	1,000	0,924	0,870	0,281
	p	0,000	.	0,000	0,000	0,000
<b>Ръст,cm</b>	Корел.коэф.	0,917	0,924	1,000	0,627	0,284
	p	0,000	0,000	.	0,000	0,000
<b>BMI</b>	Корел.коэф.	0,552	0,870	0,627	1,000	0,209
	p	0,000	0,000	0,000	.	0,004
<b>FEV<sub>1</sub> abs. change, l</b>	Корел.коэф.	0,303	0,281	0,284	0,209	1,000
	p	0,000	0,000	0,000	0,004	.

Таблица 32 Корелационен анализ за връзка между БДО, изчислен като абсолютна промяна ( $FEV_1$  absolute change, L) и възрастта, ръста, теглото и BMI на пациентите с астма

При прилагане на ERS/ATS критериите за значим БДО, а именно  $\Delta FEV_1$  %init. $\geq 12\%$  и  $\geq 200$  mL, се разкриха по-малък брой позитивни пациенти, подчертано за възрастовата група под 12 години, в сравнение с прилагането на критериите на GINA 2016 -  $\Delta FEV_1$  %init. $\geq 12\%$ , без условието за значим праг на абсолютната промяна  $\geq 200$  mL за деца под 12 години. (графика 18)



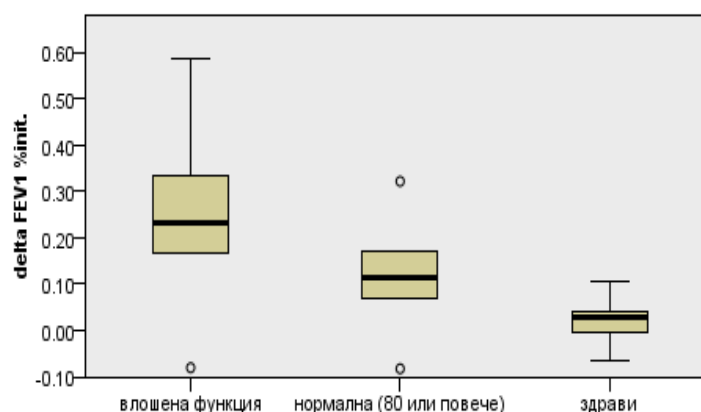
Графика 18 Класифициране на децата с позитивен/негативен БДО съгласно критериите на ERS/ATS и GINA 2016

Установи се значима разлика в бронходилататорния отговор на децата с астма и на контролната група здрави деца. (таблица 33)

BDR $\Delta FEV_1$ %init.			p<0,0001
Деца с астма	Персентили	Медиана, ИКР	14,25% (8,52-23,37)
Здрави контроли	Персентили	Медиана, ИКР	3,00 % (-0,25-4,00)

Таблица 33 Сравнение на стойността на БДО при деца с астма и здрави контроли

При сравняване на БДО ( $\Delta FEV_1$ ) на здравите деца с този на пациентите с астма, съответно с влошена и „нормална“ белодробна функция според изходния  $FEV_1$ , се доказва значима разлика както между трите групи, така и между всяка двойка от тях. (графика 19, таблица 34)

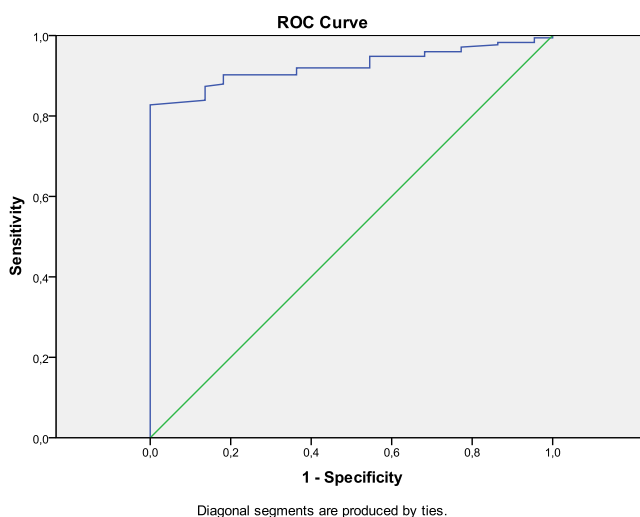


Графика 19 БДО в три групи - деца с астма и нормален/намален изходен  $FEV_1$  и група на здравите контроли (Independent-Samples Kruskal-Wallis Test)

$\Delta FEV_1$ %init.		Ст.грешка		p	
Астма	Нарушена функция ( $FEV_1 < 80\%$ )	Средна	22,83	0,03848	<0,05
		Медиана, ИКР	23,10 (17,00)		
	Нормална функция ( $FEV_1 \geq 80\%$ )	Средна	33,60	0,13237	
		Медиана, ИКР	11,50 (10,00)		
Здрави контроли	Средна	1,77	0,00715	<0,05	
	Медиана, ИКР	3,00 (4,00)			

Таблица 34 Сравнение на БДО (средна, медиана и ИКР) в три групи - деца с астма и нормален/намален изходен  $FEV_1$  и група на здравите контроли

При използване на метода на ROC кривите даден тест се счита за дискриминативен (диагностично полезен) при площ под кривата (AUC) над 0.70. Този метод се приложи, за да се дефинира оптималният праг за позитивен БДО ( $\Delta FEV_1$  %init.), който разграничава децата с астма от здравите контроли, при най-добро съчетание между чувствителност и специфичност. Площта под кривата за БДО ( $\Delta FEV_1$  %init.) е 0,924 (95% CI 0,887-0,961). Праг 6,15% за позитивен БДО ( $\Delta FEV_1$  %init.) показва най-добро съчетание между чувствителност (82,8%) и специфичност (100%) при разграничаване на здравите контроли от децата с астма. (графика 20) За „класическия“ праг за позитивен БДО (ERS/ATS;GINA)  $\geq 12\%$  се изчисли по-ниска чувствителност - 60,9% при 100% специфичност. За изследваната популация деца праг  $\geq 9\%$  е по-добър от праг  $\geq 12\%$ , със 73% чувствителност и 100% специфичност.



Графика 20 ROC крива за определяне на чувствителност и специфичност на cut-off за позитивен БДО  $\geq 12\%$  за разграничаване на децата с астма от здравите

Позитивирането на БДО при праг за  $\Delta FEV_1$  %init.  $\geq 8\%$  се асоциира с 2,369 (95% CI 1.077-5.213) пъти по-висок риск от поне 1 хоспитализация през предходната година и 2,871 (95% CI 1,239-6, 653) пъти по-висок риск за отсъствие от училище (повече от 5 дни/годишно) заради астмата. Тази зависимост, макар и по-слаба, се запазва и при праг за БДО  $\geq 9\%$  и  $\geq 11\%$ , съответно 2,282 пъти и 2,159 пъти за риска от хоспитализации. Класическият праг за БДО  $\geq 12\%$  не може да предскаже риска от хоспитализации, но се асоциира с 3,142 (95% CI 1,505-6,562) по-голяма вероятност за отсъствие от училище заради астмата. (таблица 35)

Клиничен изход	Поне 1 хоспитализация			Отсъствие от училище над 5 дни		
	OR	Долна граница	Горна граница	OR	Долна граница	Горна граница
$\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 8\%$	2,369	1,077	5,213	2,871	1,239	6,653
$\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 9\%$	2,282	1,071	4,863	2,532	1,132	5,665
$\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 10\%$	Несигнификантно			2,604	1,216	5,577
$\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 11\%$	2,159	1,082	4,307	3,403	1,608	7,204
$\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 12\%$	Несигнификантно			3,142	1,505	6,562

Таблица 35 Вероятност за клиничен изход при различни прагове за позитивен БДО

Установи се, че децата с БДО  $\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 10\%$  имат три пъти по-голяма вероятност за проява на пристъпи при физическо натоварване с OR 3.09 (CI 1.101-8.674) в сравнение с децата с БДО  $\Delta FEV_1\% \text{ init.} < 10\%$ . Не се установи подобна зависимост с честотата на екзацербациите и хоспитализациите през предходната година, както и с вероятността за прояви на пристъпи при контакт с алерген. (таблица 36)

OR 3.09 ( CI 1.101-8.674)		Пристъпи при физическо натоварване		Общо
		Няма	Има	
$\Delta FEV_1\% \text{ init.}$	<10%	41	5	46
	$\geq 10\%$	69	26	95
<b>Общо</b>		110	31	141

Таблица 36 Вероятност за възникване на пристъп при физическо натоварване при позитивен БДО  $\geq 10\%$

В групата на ИКС наивните деца с нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$ , позитивирването на БДО  $\Delta FEV_1 \text{ init.} \geq 8\%$  не се асоциира с по-голям риск (по-голям odds ratio) за хоспитализации, екзацербации, симптоми при физическо натоварване и изява на рисков домейн в сравнение с децата с БДО  $\Delta FEV_1 \text{ init.} < 8\%$ . **БДО може да разкрие децата с риск при използване на cut-off 12% и 11%**, но не и при използване на по-нисък праг за значим БДО. (таблица 37)

Праг за БДО		Елементи на рисковия домейн				p
		Нито 1 риск		Поне 1 риск		
		Брой	%	Брой	%	
<b><math>\Delta FEV_1 \text{ init } 12\%</math></b>	<12%	9	20,9%	24	41,4%	<b>0,034</b>
	$\geq 12\%$	34	79,1%	34	58,6%	
<b><math>\Delta FEV_1 \text{ init } 9\%</math></b>	<9%	7	16,3%	16	27,6%	<b>0,233</b>
	$\geq 9\%$	36	83,7%	42	72,4%	
<b><math>\Delta FEV_1 \text{ init } 11\%</math></b>	<11%	8	18,6%	22	37,9%	<b>0,048</b>
	$\geq 11\%$	35	81,4%	36	62,1%	

Таблица 37 Логистичен регресионен анализ на връзката между БДО над 12% и наличие на риск при стероидно наивните пациенти

С логистична регресия се доказва, че сред стероидно наивните пациенти наличието на БДО над 12% увеличава вероятността от изява на поне един от елементите на рисковия домейн - 2,66 пъти (95%CI 1,08-6,669). (Таблица 38)

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% CI EXP(B)
<b>Стъпка 1<sup>a</sup></b>	Риск (1)	0,981	0,460	4,546	1	0,033	2,667	1,082-6,569
	Константа	0,348	0,267	1,707	1	0,191	1,417	

Таблица 38 Логистичен регресионен анализ за връзка между БДО (>12%) и изявата на рисков домейн

При стероидно наивните деца се установи обратнопропорционална връзка между изходния  $MMEF_{75/25}\% \text{ pred.}$  и  $\Delta FEV_1 \text{ init.}$ , но не и между тези два показателя и наличието на хоспитализация. (таблица 39)

Spearman's rho		Хоспитализ.	$\Delta FEV_1\%init.$	$MMEF_{75/25}\%pred.$
<b>Хоспитализация заради астмата</b>	Корел. коеф.	1,000	0,011	-0,069
	P	.	0,920	0,491
	Брой	111	90	102
<b><math>\Delta FEV_1\%init.</math></b>	Корел. коеф.	0,011	1,000	<b>-0,564</b>
	P	0,920	.	<b>0,000</b>
	Брой	90	101	101
<b>Изходен <math>MMEF_{75/25}\%pred.</math></b>	Корел. коеф.	-0,069	<b>-0,564</b>	1,000
	P	0,491	<b>0,000</b>	.
	Брой	102	<b>101</b>	114

Таблица 39 Корелационен анализ за обратна връзка между  $MMEF_{25-75}$  и  $\Delta FEV_1\%init.$  при децата с астма, независимо от контролиращото лечение

Тази обратна връзка се запазва и при всички пациенти с астма, без разделянето им на стероидно наивни и на такива, лекувани с ИКС. (таблица 40)

Spearman's rho		Хоспитализации	$\Delta FEV_1\%init.$	$MMEF_{75/25}\%pred$
<b>Хоспитализации</b>	Корел. коеф.	1,000	-0,089	0,026
	P	.	0,289	0,742
	Брой	178	145	164
<b><math>\Delta FEV_1\%init.</math></b>	Корел. коеф.	-0,089	1,000	-0,603
	P	0,289	.	0,000
	Брой	145	174	174
<b>Изходен <math>MMEF_{75/25}\%pred</math></b>	Корел. коеф.	0,026	-0,603	1,000
	P	0,742	0,000	.
	Брой	164	174	194

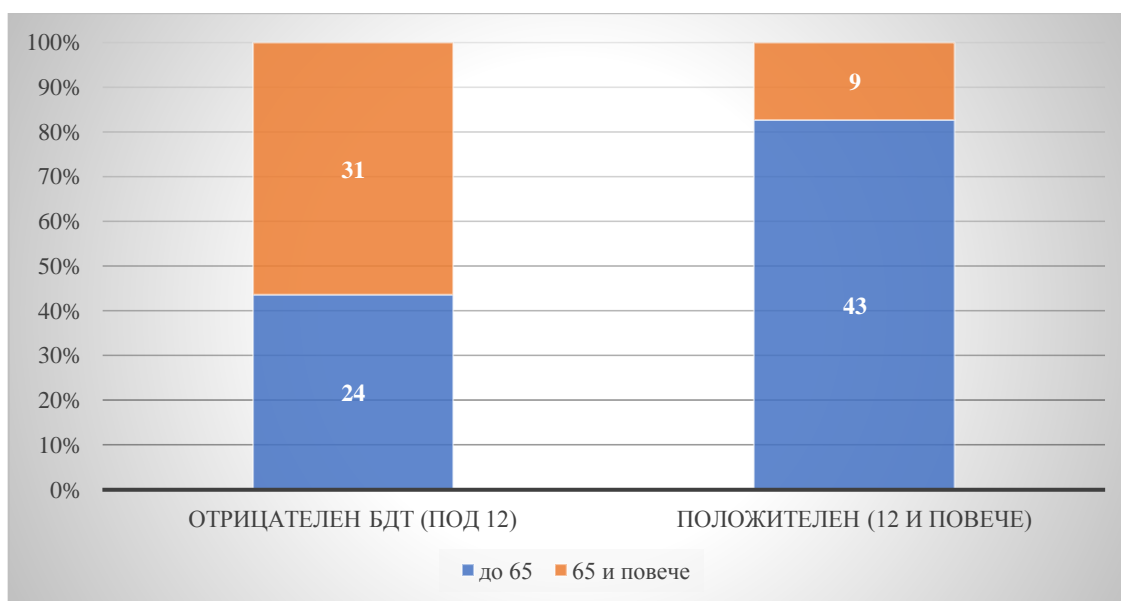
Таблица 40 Корелационен анализ на връзката между хоспитализациите и белодробната функция -  $\Delta FEV_1\%init.$  и  $MMEF_{75/25}\%pred$

За решаването на задача 2 разделихме пациентите в две групи според БДО, изчислен като процент от изходната стойност – група с положителен при  $\Delta FEV_1\%init.\geq 12\%$  и група с отрицателен БДО при  $\Delta FEV_1\%init.<12\%$ . (таблица 41)

	MMEF <sub>25-75</sub>				p	OR	OR l limit	OR h limit
	<65%		≥65%					
	Брой	%	Брой	%				
Група „отрицателен БДО“ ΔFEV <sub>1</sub> % init.<12%	24	35,8	31	77,5	<0,0001	0,162	0,066	0,396
Група „положителен БДО“ ΔFEV <sub>1</sub> % init.≥12%	43	64,2	9	22,5				

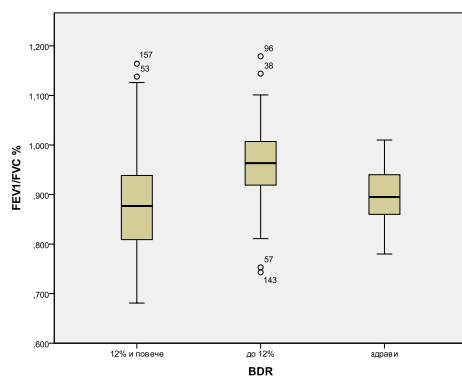
Таблица 41 Сравнение на дела пациенти с MMEF<sub>25-75</sub> над и под 65% в групите с положителен и отрицателен БДО

В групата с положителен БДО преобладават децата с периферна обструкция (MMEF<sub>25-75</sub><65%) - 65,2%, спрямо 22,5% с нормален MMEF<sub>25-75</sub>. (графика 21)

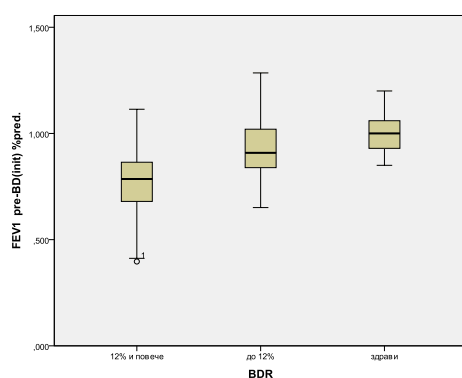


Графика 21 Дялово разпределение на пациенти с MMEF<sub>25-75</sub> над и под 65% сред пациентите с положителен и отрицателен БДТ

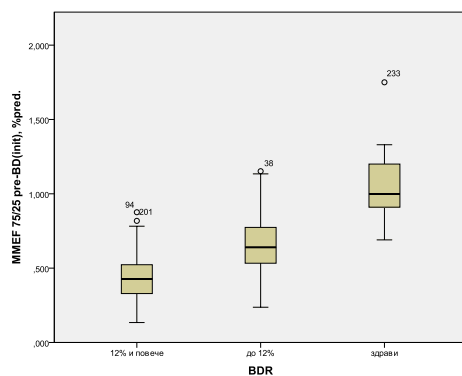
В графичен вид са представени средните на показателите от изходната спирометрия– FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>, MMEF<sub>25-75</sub>, с доверителен интервал (медиана, интерквартилен размах) в трите групи деца – деца с астма с положителен и отрицателен БДО, и здравите контроли. (графики 22, 23, 24)



Графика 22 Графика кутия - средна, CI за FEV<sub>1</sub>/FVC в трите групи - болни с положителен и отрицателен БДО и здрави контроли



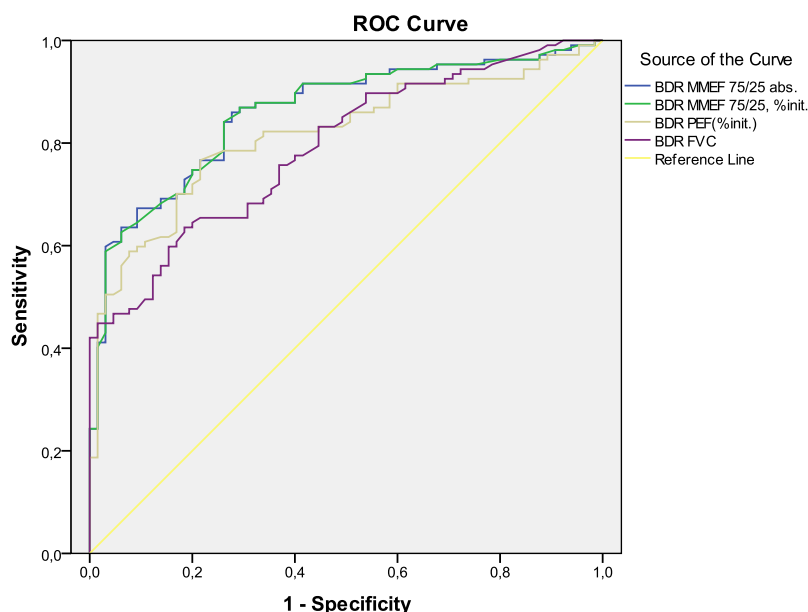
Графика 23 Графика кутия - средна, CI за FEV<sub>1</sub> в трите групи - болни с положителен и отрицателен БДО и здрави контроли



Графика 24 Графика кутия - средна, CI за MMEF<sub>25-75</sub> в трите групи - болни с положителен и отрицателен БДО и здрави контроли

Чрез метода на ROC кривите тествахме диагностичната точност на нови (алтернативни) критерии за БДО спрямо класическия  $-\Delta FEV_1\%init \geq 12\%$ , а именно  $\Delta MMEF_{25/75}\%init$ ,  $\Delta MMEF_{25/75}abs.$ ,  $\Delta FVC\%init$  и  $\Delta PEF\%init$ . И трите тествани показателя (MMEF<sub>25/75</sub>, FVC, PEF) демонстрираха добри дискриминативни качества в разкриването на децата с позитивен БДО по

класическите критерии, с площ под кривата, по-голяма или равна на 0,7 (AUC $\geq$ 0.7). (графика 25, таблица 42)



Графика 25 ROC крива за четири алтернативни критерия за БДО

Алт. критерий	AUC	Ст. Греш	р	95% CI	Праг	Чув ств.	Спец иф.	ППВ	НП В
$\Delta$ MMEF <sub>75/25</sub> , %init.	0,859	0,028	0,000	0,804-0,915	29.5	84.1	73.8	84	73.9
$\Delta$ PEF%init.	0,816	0,032		0,753-0,879	9.35	76.6	78.5	85.4	70
$\Delta$ FVC%init.	0,792	0,033		0,726-0,857	5.8	65.4	78.5	83.3	60.2
$\Delta$ MMEF <sub>75/25</sub> abs.	0,860	0,028		0,804-0,915	0.296	84.1	73.8	80.4	73.9

Таблица 42 Характеристика на алтернативните критерии за позитивен БДО

С най-голяма площ под кривата (AUC=0,956, 0,860) е бронходилататорната промяна на показателя MMEF<sub>25-75</sub>, изчислен като процент от изходната стойност и като абсолютна разлика. Представянето на БДО като абсолютна разлика има редица недостатъци в детска възраст, поради зависимостта на този показател от възрастта, респективно от размерите на белия дроб. Най-добър праг за позитивен БДО на показателя  $\Delta$ MMEF<sub>75/25,%init.</sub> е 29,9% (30%), който показва 84,1% чувствителност и 73,8% специфичност, с позитивна

предиктивна стойност (PPV) 84 и негативна предиктивна стойност (NPV) 73,9.  
(таблица 43)

Алтернативен БДО критерий		$\Delta FEV_1$ % init.12%				p
		$\geq 12\%$		$<12\%$		
		N	%	N	%	
$\Delta MMEF_{75/25}$ %init. $\geq 30\%$	$<30\%$	17	15,7%	49	74,2%	$<0,0001$
	$\geq 30\%$	91	84,3%	17	25,8%	
$\Delta PEF$ %init. $\geq 9\%$	$<9\%$	25	23,4%	51	78,5%	$<0,0001$
	$\geq 9\%$	82	76,6%	14	21,5%	
$\Delta FVC$ %init. $\geq 5\%$	$<5\%$	37	34,3%	52	78,8%	$<0,0001$
	$\geq 5\%$	71	65,7%	14	21,2%	
$\Delta MMEF_{75/25}$ abs. $\geq 300$ mL	$<300$ mL	17	15,7%	49	74,2%	$<0,0001$
	$\geq 300$ mL	91	84,3%	17	25,8%	

Таблица 43 Алтернативни критерии за БДО спрямо класическия

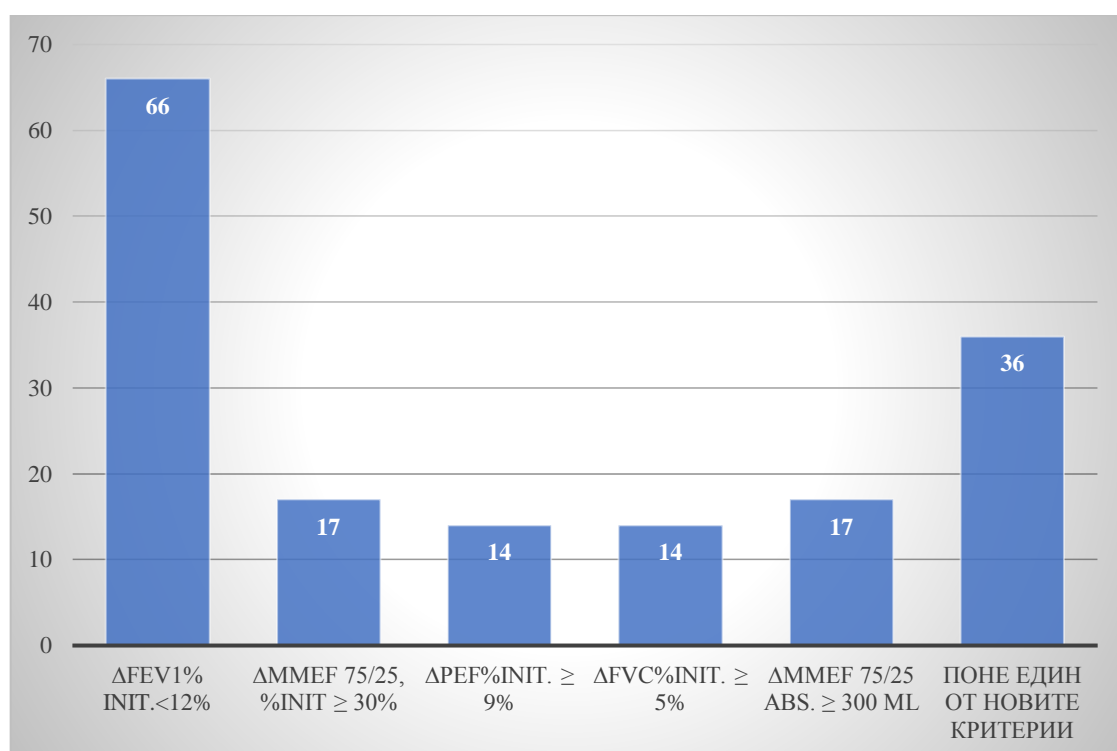
Spearman's rho		$\Delta FEV_1$ %init.	$\Delta FEF_{25/75}/FVC$	$\Delta PEF$ %init.	$\Delta MMEF_{75/25}$ %init.
$\Delta FEV_1$ %init.	Корел.коэф.	1,000	0,375**	0,620**	0,674**
	P	.	0,000	0,000	0,000
	Брой	174	174	172	174
$\Delta FEF_{25/75}/FVC$	Корел.коэф.	0,375**	1,000	0,314**	0,848**
	P	0,000	.	0,000	0,000
	Брой	174	190	173	175
$\Delta PEF$ %init.	Корел.коэф.	0,620**	0,314**	1,000	0,541**
	P	0,000	0,000	.	0,000
	Брой	172	173	174	173
$\Delta MMEF_{75/25}$ %ini.	Корел.коэф.	0,674**	0,848**	0,541**	1,000
	P	0,000	0,000	0,000	.
	Брой	174	175	173	175

\*\*, Корелацията е значима при ниво 0.01(2-tailed)

Таблица 44 Корелационна зависимост между бронходилататорната промяна на индекса  $FEF_{25/75}/FVC$  и БДО на  $FEV_1$ ,  $PEF$  и  $MMEF_{25/75}$

Промяната във формата на кривата ( $FEF_{25-75}/FVC$  индекс (Forced expiratory decay) след приложение на Вентолин корелира силно (Spearman's  $\rho=0,848$ ) с бронходилататорната промяна на  $MMEF_{25-75}$  и слабо (Spearman's  $\rho=0,375$  и  $0,314$ ) с бронходилататорния отговор на  $FEV_1$  и  $PEF$ . (таблица 44)

Тествахме децата, които демонстрираха отрицателен БДО по класическите критерии (non-responders - 66 деца) с новите критерии за БДО и установихме, че 36 от тях са положителни по поне 1 от новите критерия. С показателя  $\Delta MMEF_{75/25}\%init \geq 30\%$  се разкриват нови 17 деца (25,8%) от non responders групата с позитивен БДО. (графика 26)

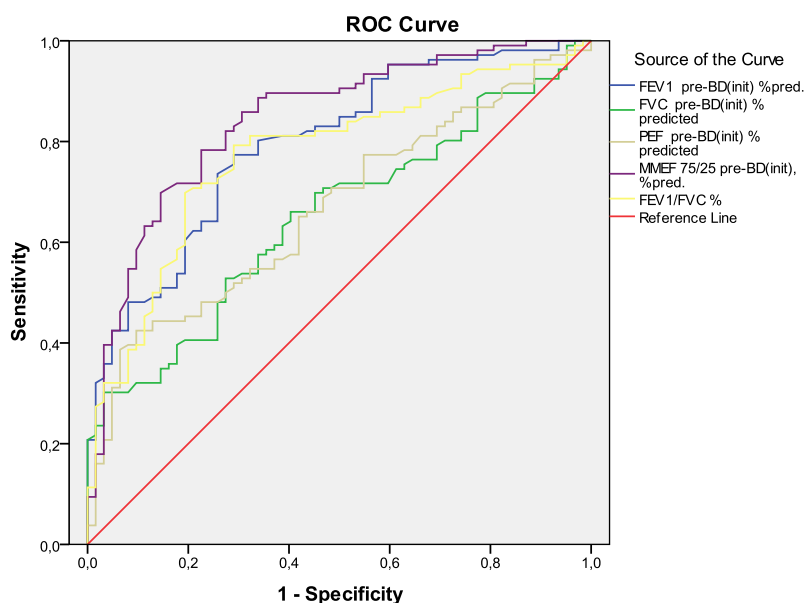


Графика 26 Децата от non-responders групата, които са с позитивен БДО според новите критерии за позитивен БДО и по поне един от тях.

За да се определи дали новите критерии са диагностично полезни като алтернатива на  $\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 12\%$  и при деца с лека астма ( $FEV_1 \geq 80\%$ ), проведохме същия анализ само за децата с нормален изходен  $FEV_1$ . Определиха се същите прагове за позитивност, като всички тествани показатели показаха добра дискриминативна сила ( $AUC > 0,7$ ). С поне един от новите критерии се разкриват допълнително 30 деца с позитивен БДО от групата на non-responders децата с нормален изходен  $FEV_1$ .

В групата с нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$  се установи умерено силна обратна корелация (Spearman's  $\rho = -0,543$ ,  $p < 0,0001$ ) между изходния  $MMEF_{25-75} 75\% \text{init.}$  и БДО на същия показател  $MMEF_{25-75}$  (колкото е по-нисък  $MMEF_{25-75}$ , толкова е по-голям бронходилататорният му, подобно на зависимостта, установена при  $FEV_1$ ). Същата корелация се установи и между  $MMEF_{25-75} 75\% \text{init.}$  и БДО за  $FEV_1$  (Spearman's  $\rho = -0,573$ ,  $p < 0,0001$ ).

Чрез метода на ROC кривите се оцени чувствителността и специфичността на основните показатели от изходната спирометрия за предсказване на позитивен БДО по класическите критерии ( $\Delta FEV_1 \% \text{init.} \geq 12\%$ ). За показателя  $MMEF_{25/75}$  се определи най-силна диагностична сила с площ под кривата 0,843 AUC (CI 0,781-0,845). И по двата приложени метода за най-добър cut-off, съчетаващ най-добра чувствителност и специфичност (77,8%, респективно 78,8%) за конкретната популация пациенти, бе определена стойността за  **$MMEF_{25-75}$  под 58,1%**, която е близка до тази по литературни данни (60%, 65%). Праг за  $MMEF_{25/75} < 65\%$  показва висока чувствителност 82,7%, но по-ниска специфичност 54,5%. (графика 27, таблица 45)



Графика 27 ROC крива за предиктивната способност на показателите от изходната спирометрия за разкриване на позитивен БДО ( $\Delta FEV_1 \% \text{init.} \geq 12\%$ ).

Изходният  $FEV_1$ , както и коефициентът на Tiffeneau ( $FEV_1/FVC$ ), също показаха добра диагностична сила (площ под кривата над 0,7) - 0,796 и съответно 0,773. (таблица 46)

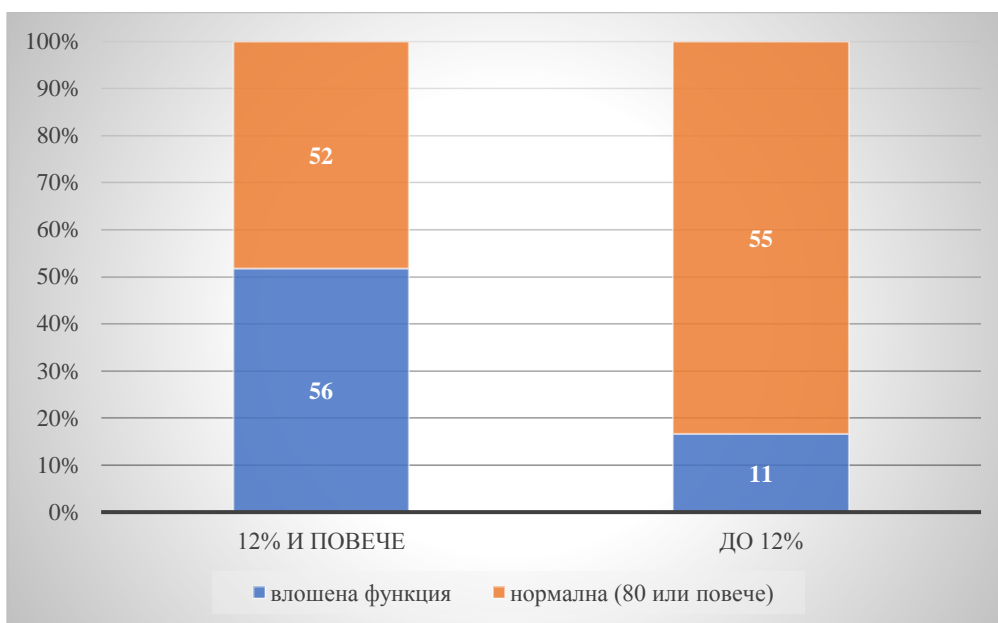
Показател от изходната спирометрия	Площ под кривата	Ст. грешка	p	95% доверит.инт.	
				Долна гр.	Долна гр.
<b>FEV<sub>1</sub> %pred.</b>	0,796	0,035	0,000	0,728	0,863
<b>FVC %pred.</b>	0,650	0,042	0,001	0,568	0,733
<b>PEF %pred.</b>	0,666	0,042	0,000	0,585	0,748
<b>MMEF<sub>75/25</sub> %pred.</b>	0,843	0,031	0,000	0,781	0,905
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC %</b>	0,773	0,037	0,000	0,701	0,845

Таблица 45 Характеристика на показателите от изходната спирометрия като предиктори за позитивен БДО (FEV<sub>1</sub>% init.  $\geq$  12%)

Показател	Праг	Чувств.	Специф.	PPV	NPV	Площ под кривата	Ст. грешка
<b>Преди бронходилататор</b>							
<b>FEV<sub>1</sub></b>	<b>87,05</b>	77,8	69,7	80,1	63,2	,796	,035
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	91,7	70,4	75,8	82,7	61,9	,773	,031
<b>MMEF<sub>25/75</sub></b>	<b>52,65</b>	77,8	78,8	85,7	71,5	,843	,037
<b>След бронходилататор</b>							
<b><math>\Delta</math>MMEF<sub>75/25</sub> %init.</b>	<b>29.5</b>	84.1	73.8	84	73.9	,859	,028
<b><math>\Delta</math>FVC%init.</b>	9.35	76.6	78.5	85.4	70	,816	,032
<b><math>\Delta</math>PEF%init.</b>	<b>5.8</b>	65.4	78.5	65.4	78.5	,792	,033
<b><math>\Delta</math>MMEF<sub>75/25</sub> a bs.</b>	0.296	84.1	73.8	84.1	73.8	,860	,028

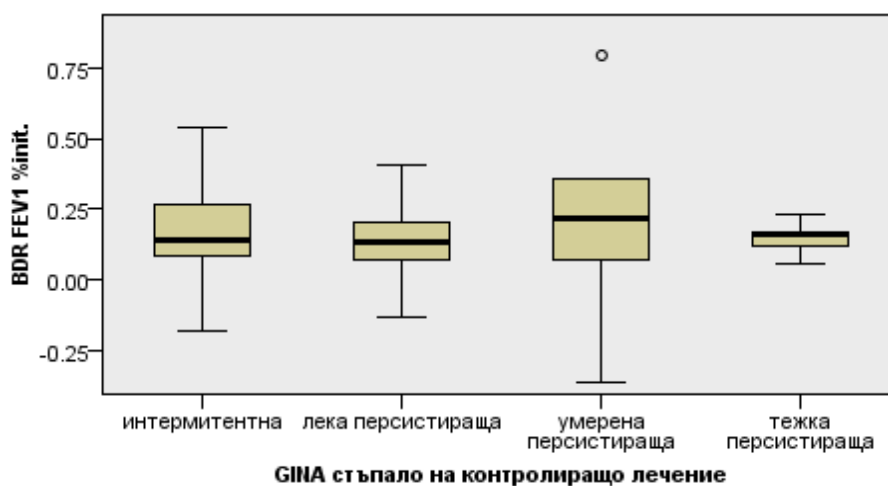
Таблица 46 Характеристика на определените прагове за показателите от изходната спирометрия и алтернативните критерии за позитивен БДО

Установи се, че в групата деца с позитивен БДО (по класически критерии FEV<sub>1</sub>% init.  $\geq$  12%) е по-голям относителният дял на децата с намален изходен FEV<sub>1</sub> в сравнение с групата с отрицателен БДО, където преобладават децата с нормален изходен FEV<sub>1</sub>(p<0,0001). (графика 28)



Графика 28 Процентно разпределение на децата с нормален и намален изходен FEV<sub>1</sub> в двете групи според БДО -позитивен и негативен ( $\Delta FEV_1\% \text{ init.} \geq 12\%$ ). ( $p < 0,0001$ )

Не се установи значима разлика в средната стойност на БДО (медиана, ИКР) сред децата с различна по тежест астма, дефинирана според стъпалото на контролиращото лечение. (графика 29)



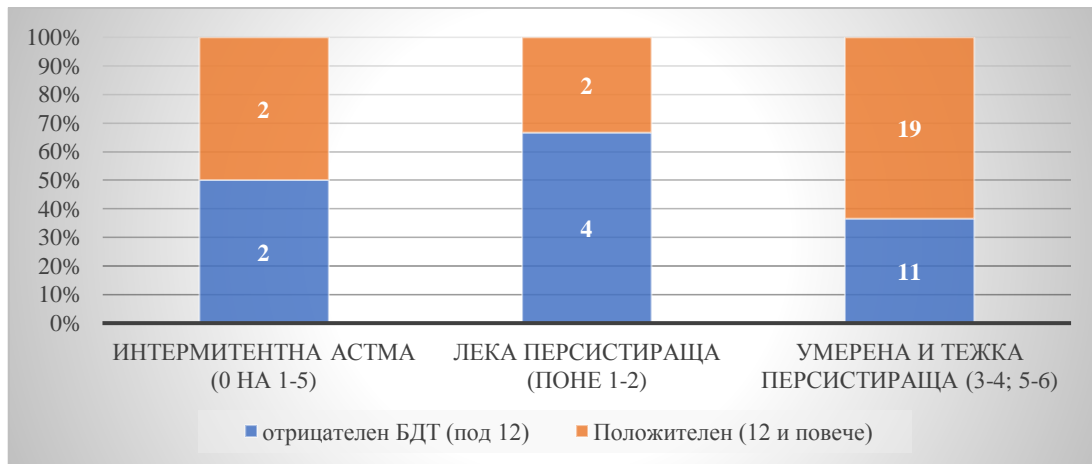
Графика 29 Графика кутия - ДБО (медиана, ИКР) в четирите групи по тежест според стъпалото на контролиращото лечение (Independent-Samples Kruskal-Wallis Test)

Установи се значима разлика в средните стойности на БДО при трите групи персистираща астма според тежестта на симптомите. (таблица 47)

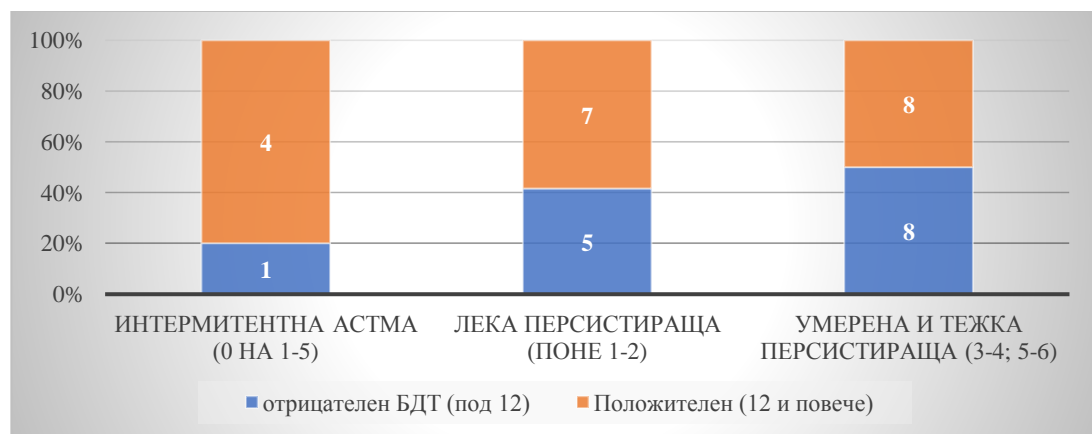
Тежест на персистиращата астма според симптомите				p
Лека	Умерена	Тежка		
Медиана, ИКР	Медиана, ИКР	Медиана, ИКР		
<b>ΔFEV<sub>1</sub>%init.</b>	12% (7-26)	14% (10-27)	16% (7-38)	<0,0001

Таблица 47 Сравнителен анализ на средните стойности за БДТ в четирите групи на тежест на астмата, класифицирана според тежестта на симптомите

При групиране на пациентите според БДТ под и над 12% обаче тази връзка изчезва. При стратифициране на извадката според приложението на ИКС връзката не може да се докаже поради малкия брой пациенти в групите, но резултатите се движат според предвиденото – приложението на ИКС намалява степента на БДО. (графики 30 и 31)



Графика 30 Процентно разпределение на децата с положителен и отрицателен БДТ в групите по тежест, класифицирана според тежестта на симптомите – при стероидно наивните пациенти



Графика 31 Процентно разпределение на децата с положителен и отрицателен БДТ в групите по тежест, класифицирана според тежестта на симптомите – при пациентите на лечение с ИКС

Сравнихме изходния FEV<sub>1</sub> и БДО ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>% init.) между децата, които са провеждали лечение с ИКС през предходните 8 седмици и ИКС наивните. В контраст с очакваното не установихме значими разлики в процента на децата с нормален и намален FEV<sub>1</sub>, както и на тези с положителен и отрицателен БДО в зависимост от лечението с ИКС. Установи се статистически незначима разлика в средните стойности на изходния FEV<sub>1</sub> (р 0,052), като децата, лекувани с ИКС, показват тенденция за по-висок изходен FEV<sub>1</sub>% pred. (таблица 48)

Показател		ИКС наивни	На ИКС	р
FEV <sub>1</sub>	≥80%	44 (38,6%)	18 (26,1%)	>0,05
	<80%	70 (61,4%)	51 (73,9%)	
	Средна стойност			<b>0,052</b>
$\Delta$ FEV <sub>1</sub>	≥12%	33 (32,7%)	24 (39,3%)	>0,05
	<12%	68 (67,3%)	37 (60,7%)	
	Средна стойност			>0,05

Таблица 48 Изходен FEV<sub>1</sub> и БДО на децата, лекувани с ИКС и ИКС наивните

Не се установи значима разлика в процентното разпределение на децата, сенсibiliзирани към една от четирите основни групи аероалергени, в зависимост от БДО ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>% init. над и под 12%). Не се установи и значима корелация между степента на БДО и титъра на позитивирани специфични IgE. (таблица 49)

Сенсибилизация (позитивни)	БДО $\Delta$ FEV <sub>1</sub> % init.		р
	≥12% (брой, %)	<12% (брой, %)	
Дом. прах	11 (16,2%)	10 (30,3%)	>0,05
Дом. животни	8 (34,8%)	4 (23,5%)	>0,05
Сезонни полени	11 (47,8%)	7 (41,2%)	>0,05
Спори на гъби	9 (39,1%)	2 (11,8%)	>0,05

Таблица 49 Процентно разпределение на децата, сенсibiliзирани към четирите основни групи аероалергени, в зависимост от БДО (позитивен/негативен)

От пациентите с влошена функция (FEV<sub>1</sub><80%) едва 16,4% (11 деца) са с отрицателен БДО ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub><12%) В тази група преобладават момчетата (63,6%), както и в общата популация. В 87,5% тези деца са без терапия с ИКС, в 81,8% без

никакво контролиращо лечение. Сред тях преобладават децата с поднормено тегло (под 3-ти перцентил – 45,5%). Две трети от децата са с лош и граничен контрол на астмата. 37,5% са имали две или повече екзацербации през предходната година. (таблица 50)

$\Delta FEV_1\%init$	Честота	Валиден %	Кумулативен %
<b>Отрицателен БДО (&lt;12%)</b>	11	16,4	16,4
<b>Положителен БДО (<math>\geq 12\%</math>)</b>	56	83,6	100,0
<b>Общо</b>	67	100,0	

Таблица 50 Процентно разпределение на децата с намален изходен  $FEV_1$  (<80%) в зависимост от БДО

#### 4.4 Задача 3 Интерпретация на резултатите от спирометрията – GLI 2012, LLN, z-скор

*Да се приложи референтното уравнение GLI 2012 към основните белодробни функционални показатели на българската популация деца с астма и да се сравни интерпретация на резултатите от спирометрията при използване на фиксиран cut-off с LLN – перцентили и метода z-скор.*

С помощта на софтуерен програмен продукт spirexpert (<http://www.spirexpert.com>) изходните стойности на основните спирометрични индекси се изчислиха в перцентили спрямо предвидената стойност (50-ти перцентил), по референтното уравнение на Zapletal и се изчисли долната граница на нормата за всеки показател при всички изследвани деца.

Сравни се чувствителността и специфичността на показателите  $FEV_1$ , FVC и  $MMEF_{25-75}$  за разкриване на децата с бронхиална обструкция, класифицирани като такива според коефициента на Tiffeneau ( $FEV_1/FVC < LLN$ ). Класическият показател  $FEV_1$  показва най-добро съчетание между чувствителност и специфичност при разкриване на децата с бронхиална обструкция, но при използването на този индекс се „изпускат“ деца с бронхиална обструкция, които се класифицират като такива с нормална функция. (таблица 51)

Показател спрямо FEV <sub>1</sub> /FVC<LLN	Чувствителност	Специфичност	Преваланс	PPV	NNP
<b>FEV<sub>1</sub>&lt;LLN</b>	75,68%	63,87%	38,34%	56,6%	80,9%
<b>FVC &lt;LLN</b>	43,24%	60,50	38,34%	40,50%	63,16%
<b>MMEF<sub>25/75</sub>&lt;LLN</b>	100%	47%	38,74	54,41%	100%

Таблица 51 Чувствителност и специфичност на показателите в разкриване на децата с бронхиална обструкция спрямо FEV<sub>1</sub>/FVC<LLN

Сравни се чувствителността и специфичността в разкриването на деца с обструкция между FEV<sub>1</sub><80% (фиксиран cut-off) и FEV<sub>1</sub><LLN (под 5-ти перцентил) по референтното уравнение Zapletal. (таблица 52 и 53)

		FEV <sub>1</sub> фиксиран cut-off		Общо
		С обструкция FEV <sub>1</sub> <80%	Без обструкция FEV <sub>1</sub> ≥80%	
<b>FEV<sub>1</sub> перцентили</b>	С обструкция <LLN	62	37	99
	Без обструкция ≥LLN	5	89	94
<b>Общо</b>		67	126	193

Таблица 52 Крос-табулация FEV<sub>1</sub> фиксиран cut-off спрямо FEV<sub>1</sub> LLN (Zapletal)

Показател (Zapletal)	Чувствит.	Специф.	Преваланс	PPV	NNP
<b>FEV<sub>1</sub>&lt;80% спрямо FEV<sub>1</sub>&lt;LLN</b>	62,63%	94,68%	51,29%	92,54%	70,63%

Таблица 53 Чувствителност и специфичност на FEV<sub>1</sub><80% спрямо FEV<sub>1</sub><LLN (Zapletal)

От 99 пациенти, диагностицирани с обструкция според FEV<sub>1</sub><LLN, едва 62 са потвърдени с FEV<sub>1</sub><80%, т.е. 37 деца са определени с нормална функция, а в действителност имат обструкция. От друга страна, едва 5 деца без обструкция според FEV<sub>1</sub><LLN, са определени като такива с влошена функция по FEV<sub>1</sub><80% (свърхдиагностицирани).

С помощта на друг софтуерен програмен продукт spirxpert (<http://www.spirxpert.com>) данните от изходната спирометрия на 172 от децата с астма бяха изчислени като процент от предвидената стойност по референтното

уравнение GLI 2012 (multiethnic all age reference equation; 3-95 years). Софтуерът изчислява автоматично z-скор, LLN, персентили и процент от предвидената стойност за всички основни показатели от изходната спирометрия - FEV<sub>1</sub>, VC, FEV<sub>1</sub>/VC, FEV<sub>0.75</sub>, FEV<sub>0.75</sub>/VC, FEF<sub>25-75</sub>%, FEF<sub>75</sub>%.

Това позволи да се сравни класифицирането на децата като такива с нормална функция и с обструкция, според двете референтни уравнения, както като фиксиран праг от 80% от предвиденото, така и като праг под долната граница на нормата (LNN). (таблици 54 и 55)

		FEV <sub>1</sub> LLN персентили Zapletal		Общо
		С обструкция <LLN	Без обструкция >LLN	
<b>FEV<sub>1</sub> LLN персентили GLI</b>	С обструкция <LLN	54	22	76
	Без обструкция ≥LLN	36	57	93
<b>Общо</b>		90	79	169

Таблица 54 Крос-табулация FEV<sub>1</sub> LLN Zapletal спрямо GLI\_2012

Показател	Чувствителност	Специфичност	Преваланс	PPV	NPV
<b>FEV<sub>1</sub>&lt;LNN Zapletal спрямо GLI_2012</b>	71,05%	61,29%	44,97%	60%	

Таблица 55 Чувствителност и специфичност на FEV<sub>1</sub><LNN Zapletal спрямо GLI\_2012

При сравняване на Zapletal с GLI 2012 според долната граница на нормата, Zapletal „изпуска“ 22 от 76 деца с бронхиална обструкция по GLI. (таблици 56 и 57)

FEV <sub>1</sub> фиксиран cut-off GLI	FEV <sub>1</sub> фиксиран cut-off Zapletal		Общо
	С обструкция FEV <sub>1</sub> <80%	Без обструкция FEV <sub>1</sub> ≥80%	
<b>С обструкция FEV<sub>1</sub>&lt;80%</b>	44	29	73
<b>Без обструкция FEV<sub>1</sub>≥80%</b>	20	75	95
<b>Общо</b>	64	104	168

Таблица 56 Крос-табулация FEV<sub>1</sub> фиксиран cut-off Zapletal спрямо FEV<sub>1</sub> фиксиран cut-off GLI

Показател	Чувствит.	Специф.	Преваланс	PPV	NNP
<b>FEV<sub>1</sub>&lt;80% Zapletal спрямо FEV<sub>1</sub>&lt;80%GLI_2012</b>	60,27%	78,94%	43,45%	68,75%	72,11%

Таблица 57 Чувствителност и специфичност на FEV<sub>1</sub> фиксиран cut-off Zapletal спрямо FEV<sub>1</sub> фиксиран cut-off GLI

При използване на фиксиран cut-off 80% този дял се увеличава на 29 от 73 деца. От друга страна, използвайки GLI 2012 с фиксиран cut-off в сравнение с LLN, също се пропускат, но само 3 деца. (таблици 58 и 59)

FEV <sub>1</sub> /FVC GLI	FEV <sub>1</sub> /FVC LLN Zapletal		Общо
	С обструкция <LLN	Без обструкция >LLN	
<b>С обструкция &lt;LLN</b>	51	24	75
<b>Без обструкция ≥LLN</b>	21	73	94
<b>Общо</b>	72	97	169

Таблица 58 Крос-табулация FEV<sub>1</sub>/FVC LLN Zapletal спрямо FEV<sub>1</sub>/FVC GLI

Показател	Чувствит.	Специф.	Преваланс	PPV	NNP
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC LLN Zapletal спрямо FEV<sub>1</sub>&lt;LNN GLI_2012</b>	68%%	77,66%	44,38%	70,83%	75,26%

Таблица 59 Чувствителност и специфичност на FEV<sub>1</sub>/FVC LLN Zapletal спрямо FEV<sub>1</sub>/FVC GLI

При децата на възраст до 6 г. или с ръст до 115 см или над 180 см чувствителността на Zapletal спада до 40%, при използване на LLN метода.

#### 4.5 Задача 4 и 5 Дефиниране на атопичния статус и връзката му с белодробната функция, контрола и тежестта на астмата и наличието/липсата на съпътстващ АР.

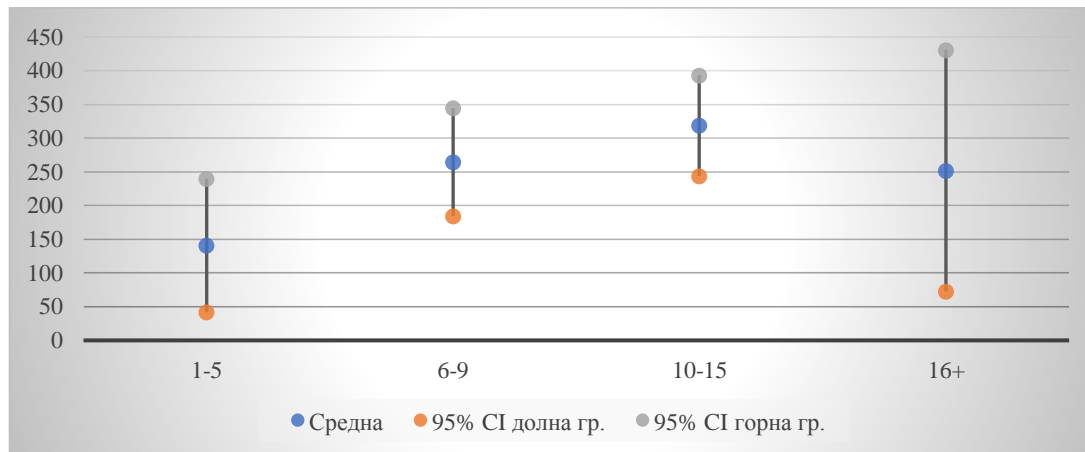
За решаването на задача 4 атопичният статус на децата с астма се определи по анамнестичните данни за собствен атопичен терен (клинично проявена алергия), чрез определяне на серумното ниво на общите IgE и определяне на специфични IgE с две имунологични методики. (Виж материали и методи)

Проведе се и микроскопско изследване на назален секрет за определяне на локална лигавична еозинофилия.

За целите на задача 4 и 5 разделихме децата на атопици– тези, които позитивират поне едно от тестваните специфични IgE антитела в титър над 0.35. ( EAST class 1) и на не-атопици– децата, при които не се позитивира нито едно от тестваните IgE според резултатите от Euroimmun Ped.

Като моносенсибилизирани дефинирахме децата с позитивни специфични IgE спрямо поне един тестван алерген и като полисенсибилизирани - тези с позитивни специфични IgE спрямо два или повече алергена. Клинично значима сенсibilизация се дефинира при титър на специфични IgE над 3.5, отговарящ на EAST клас 3.

Серумите на 86 деца бяха изследвани за ниво на общи IgE, 28 момичета (33%) и 58 момчета (67%). При 64% (n=55) от децата се установиха повишени IgE над горната граница на нормата за съответната възраст: 67.8% (n=19) от момичетата и 62% (n=36) от момчетата. При 35 деца (40.1%) се установи много високо ниво на общи IgE (титър $\geq$ 300 U/ml).



Графика 32 Серумно ниво на общи IgE в четири възрастови групи

С нарастване на възрастта значимо нараства средната стойност на общия IgE на изследваната група деца с астма, с изключение на групата над 16 г., чийто доверителен интервал е неинформативно широк. (графика 32)

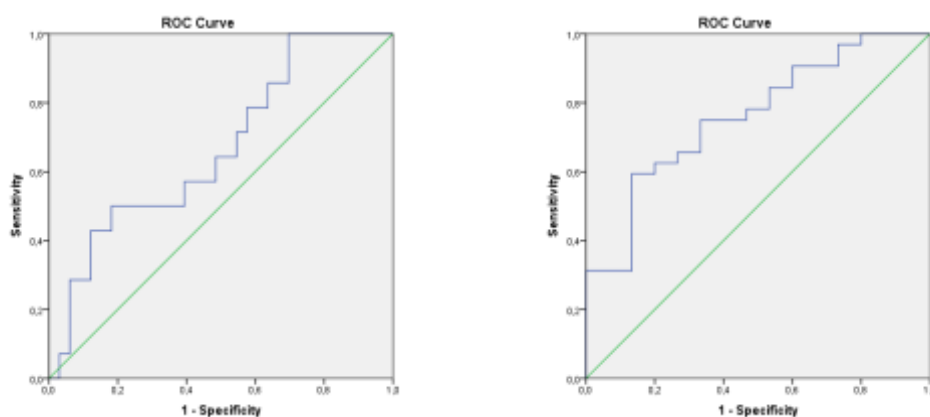
Средната стойност на общите IgE при момичетата е малко по-висока от тази при момчетата, но разликата е незначима. ( $p < 0,05$ ) (таблица 60)

ELISA, Total IgE, U/ml								
Пол	Брой	Средна	Станд. отклонение	Станд. грешка	95% дов. инт.		Мин.	Макс.
					Долна граница	Горна граница		
М	59	<b>256,57</b>	213,90	27,85	200,82	312,31	3,7	557,8
Ж	27	<b>274,63</b>	212,27	40,85	190,66	358,60	5,8	555,5
Общо	86	262,24	212,31	22,89	216,72	307,76	3,7	557,8

Таблица 60 Сравнение на средните стойности на титъра на общи IgE по пол (момичета/момчета)

От групата деца, изследвани за общи IgE, 75 (87%) показаха повишени специфични IgE (EUROIMMUN Pediatric). 27 деца (32%) имаха нормални за възрастта тотални IgE антители, но поне едно положително специфично IgE. От децата с повишени общи IgE (n=55) само 3 (5.5%) бяха негативни за изследвания панел от специфични IgE (хранителни и аероалергени).

Изградихме ROC крива, за да определим специфичността и чувствителността на серумното ниво на тоталните IgE при разкриването на деца с атопия, дефинирана като позитивиране на специфични IgE антители. ROC кривата на тоталните IgE спрямо мултискрининговия тест за алергия ImmunoCAP Phadiator („златен стандарт“) е с площ под кривата 0,667 (95% CI 0,500-0,834). (графика 33 и таблица 61)



Графика 33 ROC крива за оценка на специфичността и чувствителността на общите IgE спрямо ImmunoCAP Phadiator(в ляво) и на общите IgE спрямо Euroimmun pediatric(в дясно)

<b>ELISA, Total IgE, U/ml</b>				
<b>ImmunoCAP Phadiatop</b>	AUC	Ст.грешка	p	95% CI
		0,667	0,085	0,073
<b>Euroimmun pediatrics</b>	0,760	0,073	0,004	0,618 - 0,903

Таблица 61 Характеристики на ROC кривите за оценка на специфичността и чувствителността на общите IgE спрямо ImmunoCAP Phadiatop и спрямо Euroimmun pediatrics

При праг за тотални IgE над 368,5 U/ml методът показва съчетание на най-добра чувствителност (50,5%) и специфичност (81,8%), с 53,1 позитивна предиктивна стойност (PPV) и 86,6 негативна предиктивна стойност (NPV). Дори при такъв висок титър чувствителността остава сравнително ниска (50,5%).

ROC кривата на тоталните IgE спрямо теста Euroimmun pediatrics е с подобри диагностични характеристики, с по-голяма площ под кривата AUC 0,760 (95% CI 0,618-0,903). Прагът за общите IgE над 142,5 съчетава най-добрата чувствителност (75%) и специфичност (66,7%) в предсказването на наличие на позитивни специфични IgE при позитивна предиктивна стойност (PPV) 83,2 и негативна предиктивна стойност (NPV) 51,7.

Не се установи значима разлика между средните нива на титъра на общите IgE и Phadiatop/fx5 при децата със и без данни за атопия от фамилната анамнеза ( $p > 0,05$ ). За нивото на общите IgE зависимостта е гранична с  $p = 0,077$ . Не се установи и значима разлика в средните серумни нива на общите IgE в групите деца със и без анамнестични данни за клинично проявена алергия (собствен атопичен терен). ( $p > 0,05$ )

В изследваната популация деца фамилната обремененост за бронхиална астма се асоциира и с такава към други атопични заболявания (контактен дерматит, медикаментозна и хранителна алергия). ( $p = 0,048$ ) Фамилната обремененост за атопия корелира с клинични прояви на собствен атопичен терен. ( $p = 0,000$ ). Фамилно обременените за атопия показват тенденция за позитивиране на специфични IgE антитела спрямо котка. ( $p = 0,054$ )

		<b>Фамилна анамнеза за астма</b>				<b>P</b>
		Няма (брой, %)		Има (брой, %)		
<b>Алергичен ринит</b>	Няма AP	47	46,1%	46	45,5%	>0,05
	Има AP	55	53,9%	55	54,5%	
<b>Собствен атопичен терен</b>	Няма	56	55,4%	46	45,1%	>0,05
	Има	45	44,6%	56	54,9%	

Таблица 62 Връзка между фамилната обремененост за астма и данните за собствен атопичен терен/придружаващ AP

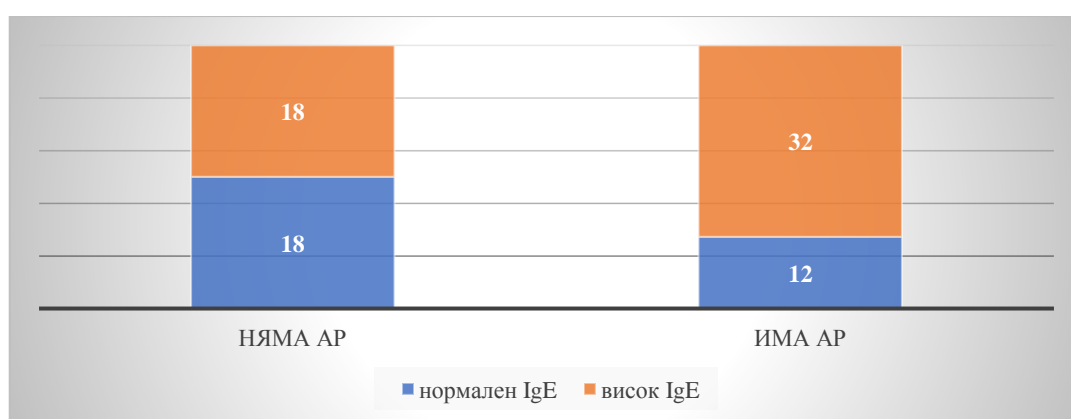
Не се установи значима разлика в честотата на собствения атопичен терен, както и наличието на придружаващ АР в двете групи деца - със и без фамилна обремененост за астма. ( $p>0,05$ ) (таблица 62)

Установи се значима разлика в нивата на общите IgE в групите деца със и без АР, но не и в групите със и без собствен атопичен терен. **Средната стойност на тоталните IgE е значимо по-висока при децата с астма и АР** в сравнение с тези без придружаващ АР. ( $p=0,005$ ) (таблица 63)

ELISA, Total IgE, U/ml спрямо придружаващ алергичен ринит (АР)			P
Няма АР	Средна	<b>202,52</b>	0,005
	Медиана, ИКР	102,50 (24,20-363,95)	
Има АР	Средна	<b>316,68</b>	
	Медиана, ИКР	261,00 (109,20-552,50)	

Таблица 63 Средни стойности на общите IgE сред децата със и без придружаващ АР

При изключване от анализа на пациентите с гранични стойности на IgE се доказва връзка между наличието на алергичен ринит и повишени общи IgE: **сред пациентите с АР много по-често се наблюдават такива с висок титър на общи IgE** над горната граница на нормата за съответната възрастова група, ( $p=0,037$ ). (графика 34)



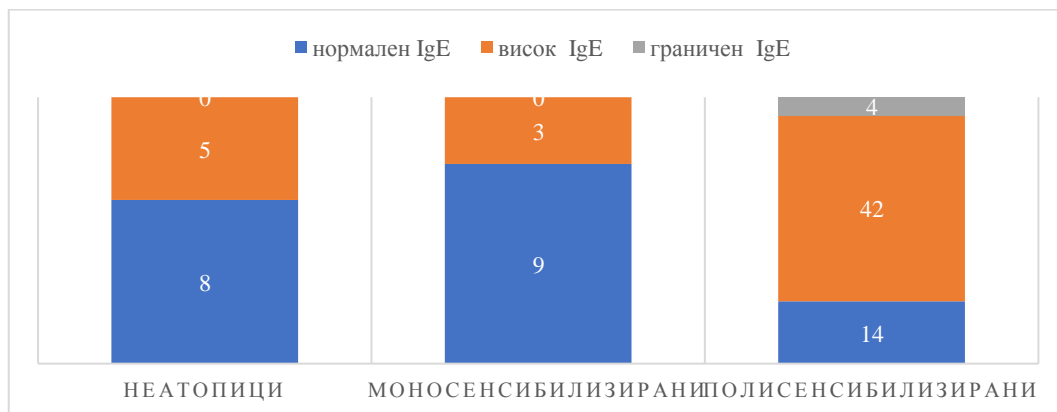
Графика 34 Процентно разпределение на висок/нормален титър на общи IgE в групите деца с астма, със и без придружаващ АР,  $p=0,037$

Установи се значима разлика в средните серумни нива на общите IgE в групата на атопичите и не-атопичите според резултатите от Euroimmun pediatrics за специфични IgE. Атопичите имат значимо по-висок титър на общи IgE спрямо не-атопичите (52,4 спрямо 293),  $p<0,0001$ . (таблица 64)

ELISA, Total IgE, U/ml спрямо атопичен статус, определен с Euroimmun pediatric			p
Не-атопици	Средна	52,38	<0,0001
	Медиана, ИКП	39,50 (8,50-83,40)	
Атопици	Средна	293,01	
	Медиана, ИКП	261,00 (91,30-549,60)	

Таблица 64 Средни стойности на общите IgE при децата със и без позитивни специфични IgE (Euroimmun ped.)

С метода хи квадрат се доказва, че сред групата на полисенсibiliзираните деца много по-често се наблюдават пациенти с висок или граничен IgE в сравнение с не-атопиците или моносенсибилизираните ( $p=0,003$ ). (графика 35)



Графика 35 Сравнение на титъра на общи IgE в групата на не-атопиците, моно- и полисенсibiliзираните пациенти,  $p=0,003$

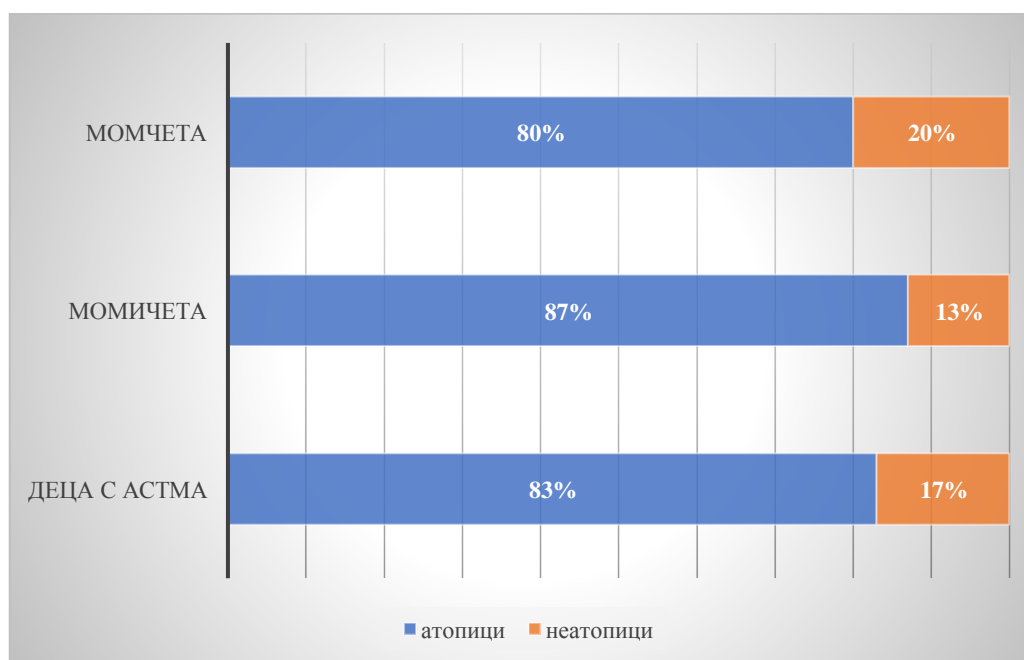
Позитивирането на специфично IgE спрямо *D. pteronyssimus* ( $p<0,0001$ ), *D. farinae* ( $p<0,0001$ ) за титър над 1 EAST клас, както и спрямо козината на котка с титър над 3 EAST клас, показва корелация с нивото на общите IgE ( $p=0,009$ ). (таблица 65)

ELISA, Total IgE, U/ml	Медиана, ИКП	
sIgE Котка < 3 EAST клас	146,350 (57,05-427,450)	0,009
sIgE Котка $\geq$ 3 EAST клас	519,400 (185,250-552,75)	
sIgE Derm. Pharinae <1 EAST клас	144,60 (54,42-363,32)	0,0001
sIgE Derm. Pharinae $\geq$ 1 EAST клас	552,70 (506,90-554,55)	
sIgE Derm. Pter. <1 EAST клас	137,20 (45,87-361,97)	0,0001
sIgE Derm. Pter. $\geq$ 1 EAST клас	551,80 (438,65-554,45)	

Таблица 65 Сравнение на средните стойности на общите IgE между позитивиращите специфични IgE спрямо котка и микроакари спрямо децата с отрицателен тест

Резултати от прилагането на имуноблот методиката EUROIMMUN Pediatric и EUROIMMUN Inhalation Pediatric.

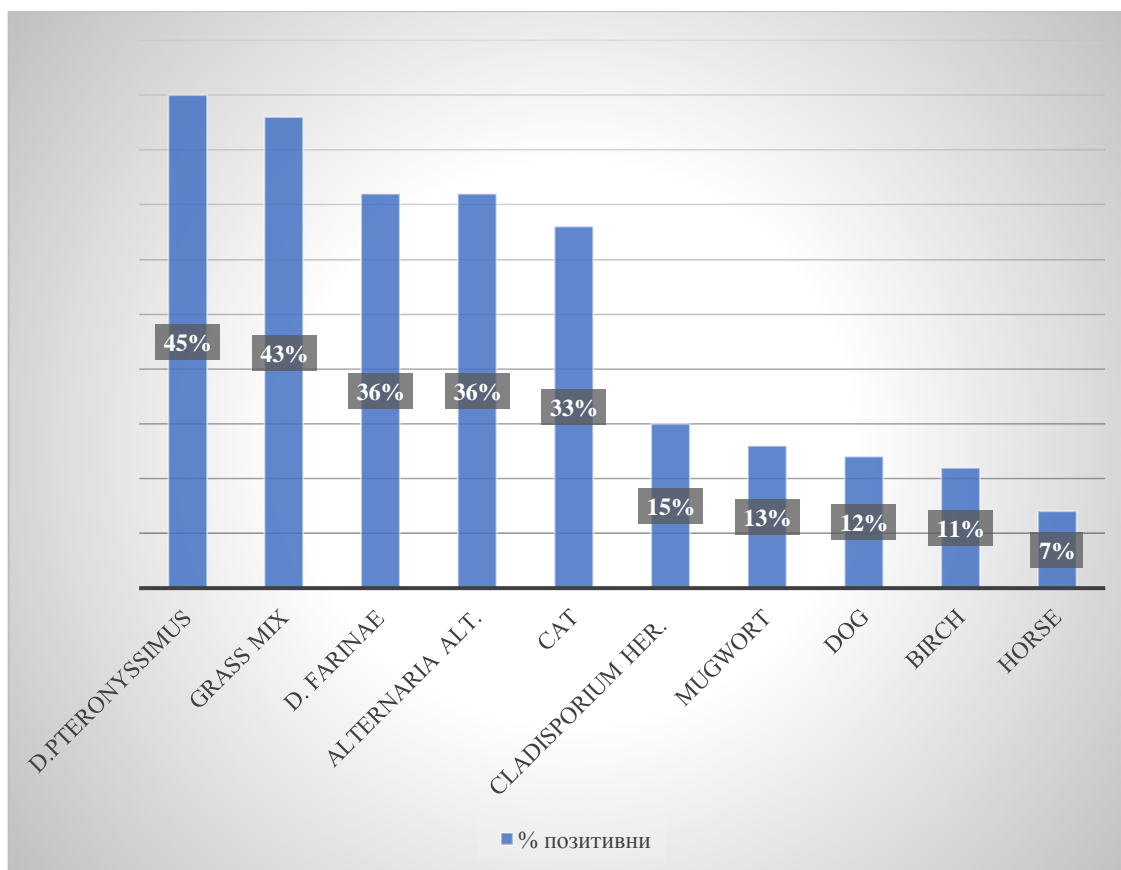
От 110 деца (71 момчета и 39 момичета), чиито серум се изследва за специфични IgE спрямо аероалергени, 91 (83%) са атопици (34 момичета, 87% и 57 момчета, 80%), т.е. имат положителен резултат (титър  $\geq 0.35$  IU/l или GRADE 1) за поне едно специфично IgE антитяло от изследвания панел. Както и за общите IgE, и тук има лек превес на атопичните момичета, без да достига значимост. ( $p > 0,05$ ) (графика 36)



Графика 36 Процентно разпределение на атопици и не-атопици (специфични IgE)

Най-честите аероалергени в изследваната популация деца с астма и/или алергичен ринит са микроакарите в домашна прах (на първо място *D. pteronyssimus*), тревните полени, следвани от *D. farinae*, *Alternaria alt.* в мухъл и плесен и от домашните животни – котка.

Висок клас по EAST системата (над 3, отговарящ на титър 3.5 kUA/l) се отчете при 41% от децата, позитивни спрямо целогодишния домашен алерген *D. pteronyssimus*, в 45% за *D. farinae*, в 28% за тревен микс, в 60% за котка и в 15% за *Alternaria alt.* (графика 37)



Графика 37 Процентно разпределение на най-честите аероалергени сред атопичите

Децата, които са алергични към тревни полени, показват склонност към съпътстваща алергия и към котка. ( $p < 0,000$ ). Установиха се и други корелационни зависимости между позитивирането на два аероалергена при един и същи пациент. (таблица 66)

Инхалаторен алерген – позитивни IgE		Корелац. коеф.	p
Тревен микс	Котка	0,418	<b>0.000</b>
Cladosporium	Див пелин	0,313	<b>0.001</b>
Cladosporium	Aspergillus	0,305	<b>0.001</b>
Cladosporium	Alternaria	0,305	<b>0.001</b>
Котка	Кон	0,301	<b>0.001</b>
Dermatoph.pter.	Dermatoph.farinae	0,835	<b>0.000</b>

Таблица 66 Корелационна зависимост между позитивирането на аероалергени при един и същи пациент

Алергията към **тревни полени** се наблюдава по-често в юношеската възраст ( $p=0,000$ ). Тези пациенти по-често съобщават за пристъпи, провокирани от **контакт с алерген** ( $p=0,006$ ), **ограничение** във физическата активност ( $p=0,017$ ) и симптоми на **АР** (сезонен/целогодишен) ( $p=0,003$ ).

От 110 изследвани за аероалергени деца при 9 (8.2%) се позитивираха специфични IgE антитела срещу CCD маркера. При всички от тях са отчетени поне един позитивен титър срещу хранителни алергени, а при 8 (89%) от тях и спрямо инхалаторни алергени.

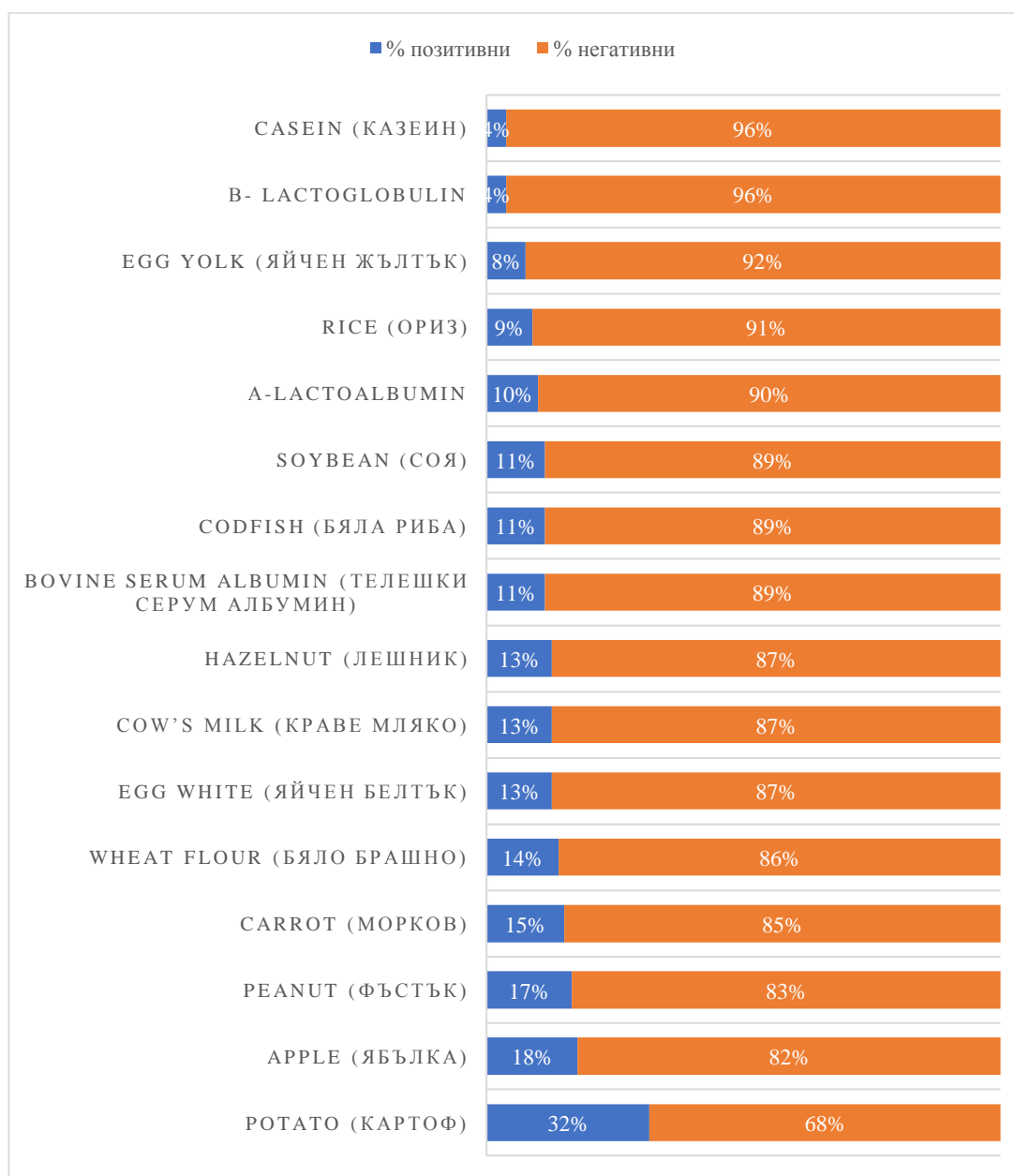
Серумите на 94 от включените в разработката деца се изследваха и за наличие на специфични IgE спрямо хранителни алергени. Водещите хранителни алергени са картоф, ябълка, фъстък, морков. В резултат на сходната структура на алергените като химически субстанции или ботанически връзки, е възможно възникване на кръстосана реактивност. Специфичните IgE антитела, които се изработват от организма на пациента, могат да се прикачат към епитопите на хомоложни протеинови алергени. В тестваните серуми позитивирането на специфични IgE антитела към лешник показа значима корелация с позитивиране на специфични IgE спрямо дървесния полен бреза и тревен микс, антителата към морков с бреза и към ябълка и картоф с гъбичната спора *Cladosporium*. (таблица 67)

Инхалаторен алерген – позитивни IgE	Хранителен алерген позитивни IgE	Корелационен коефициент	p
<b>Бреза</b>	Лешник	0,489	<b>0.000</b>
<b>Бреза</b>	Морков	0,303	<b>0.003</b>
<b>Тревен микс</b>	Лешник	0,301	<b>0.004</b>
<b>Cladosporium</b>	Ябълка	0,326	<b>0.000</b>
<b>Cladospori um</b>	Картоф	0,413	<b>0.000</b>

Таблица 67 Корелационна зависимост между позитивирането на аероалергена бреза и хранителните алергени лешник, морков, картоф и ябълка в изследваната популация

В изследваната популация деца се наблюдава атопична готовност спрямо няколко хранителни алергена при един и същи пациент – установи се значима корелация между позитивирането на специфични IgE спрямо мляко и соя ( $p=0,000$ ), спрямо мляко и яйчен жълтък ( $p=0,01$ ), спрямо мляко и фъстък

( $p=0,004$ ), спрямо яйчен жълтък и риба ( $p=0,000$ ), спрямо яйчен жълтък и казеин ( $p=0,000$ ) и соя ( $p=0.0000$ ). (графика 38)



Графика 38 Процентно разпределение на най-честите хранителни алергени сред atopиците

От включените 211 деца с астма 116 (54.9%) са с диагностициран съпътстващ алергичен ринит/риносинусит – сезонен и целогодишен, и съответно 64 (58%) от децата, изследвани за специфични IgE спрямо хранителни и аероалергени.

Водещите алергени сред пациентите с алергичен ринит **не се различават** от тези в останалата част на изследваната популация деца с астма. (графики 39,

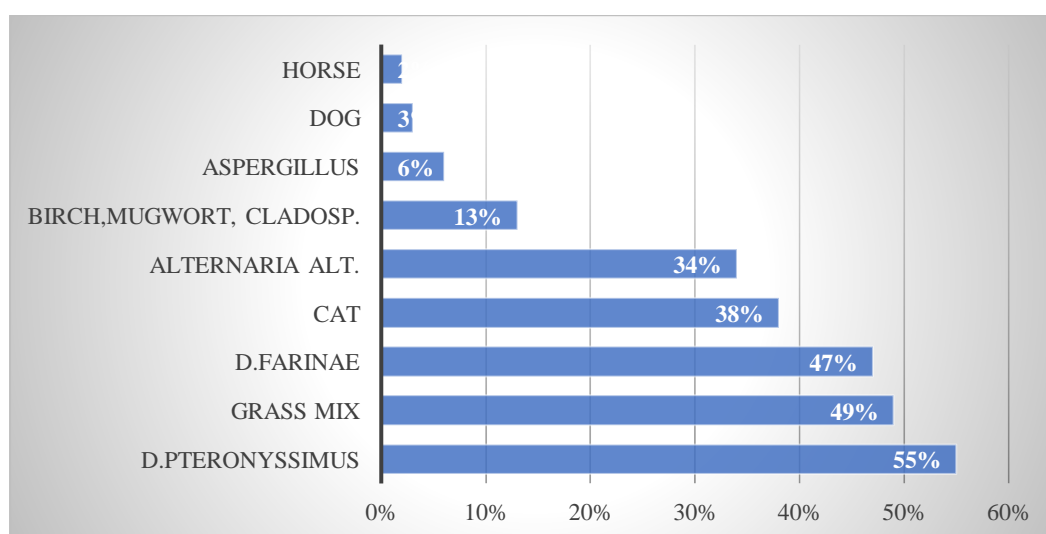
40, 41, 42) От сезонните аероалергени най-чести са тревните (позитивни в 49% от атопичите), от целогодишните – микроакарите в домашна прах (Derm.Pter. – 55%, Derm. Far.- 47%), следвани от котка (38%) и Alternaria alt. (34%). (таблица 68)

	Позитивни специф. IgE	p
Придружаващ алергичен ринит	ImmunoCAP Phadiatop	<b>0.017</b>
	D.ptreonyssimus	<b>0.05</b>
	D. farinae	<b>0.059 /тенденция/</b>

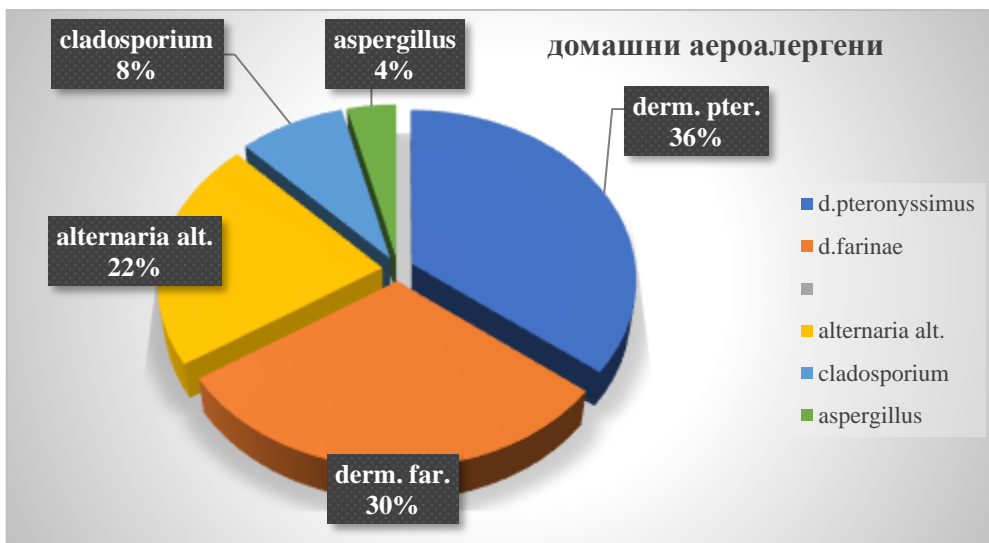
Таблица 68 Корелационна зависимост между AP и позитивирането на ImmunoCAP Phadiatop и Euroimmun IgE спрямо микроакарите в домашна прах

В групата децата с астма и придружаващ AP се установи значимо по-голям брой пациенти, позитивни за специфични IgE към микроакарите в домашна прах ( $p=0,042$ ), както и по-голям брой пациенти с положителен резултат от мултискрининговия тест за атопия ImmunoCAP Phadiatop ( $p=0,027$ ) и с повишен титър на общи IgE ( $p=0,079$ ). Разликата при сенсibiliзираните към козината на домашни животни, дървесни и тревни полени, както и спори на гъби, не бе сигнификантна ( $p>0,05$ ). Сред децата с анамнестични данни за собствен атопичен терен има значимо повече сенсibiliзирани към домашна прах ( $p=0,004$ ).

Установи се значима корелационна зависимост между позитивирането на мултискрининговия тест за аероалергени ImmunoCAP Phadiatop, както и позитивирането на специфични IgE спрямо микроакара D. pteronyssimus с наличието на съпътстващ AP при децата с астма. С атопичната сенсibiliзация спрямо микроакара D. farinae връзката е без статистическа значимост.



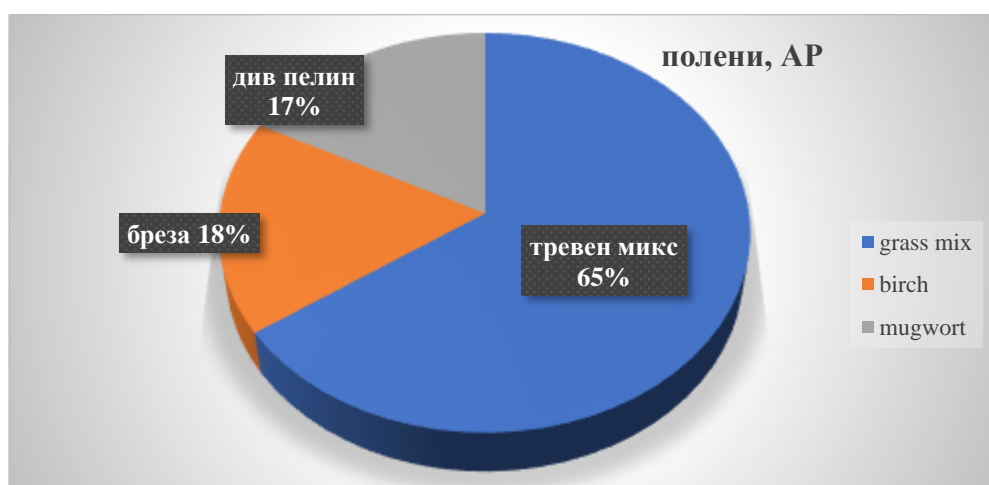
Графика 39 Водещи аероалергени сред децата с астма и съпътстващ AP



Графика 40 Процентно разпределение на indoor алергените - спори на гъби и микроакари в домашна прах



Графика 41 Дялово разпределение на аероалергените спрямо животинска козина



Графика 42 Процентно разпределение на поленовата сенсбилизация сред децата с астма и съпътстващ AP

27 от децата с алергичен ринит и атопия (51%) са позитивни, освен за поне един от тестваните аероалергени, но и спрямо поне един от изследваните хранителни алергени.

По-голям процент от деца с умерена и тежка персистираща астма, класифицирана според нивото на симптомите, са атопици (позитивират поне един специфичен IgE от изследвания панел). Разликата не достига статистическа значимост, дори при разделяне на децата в три групи по тежест, с обединяване на умерена с тежка персистираща. ( $p=0,076$ )

Установи се статистически значима разлика в дела на атопиците и не-атопиците в различните групи по тежест според спирометрията, като всички деца с тежка астма според спирометрията, са атопици. ( $p=0,044$ ;  $p=0,030$ ). Връзката е статистически незначима между групите по тежест според нивото на симптомите ( $p=0,076$ ), въпреки че процентът на атопиците е по-голям в групата на децата с по-чести симптоми между пристъпите. (графика 43)



Графика 43 Процентно разпределение на атопиците и не-атопиците в трите групи по тежест на астмата според нивото на симптомите,  $p=0,076$



Графика 44 Процентно разпределение на атопиците и не-атопиците в трите групи по контрол на астмата (ACQ скор),  $p=0,02$

По-голям е процентът на атопиците в групата на децата с лош контрол на астмата в сравнение с тези с граничен и добър контрол. ( $p=0,023$ ) (графика 44)

Сред децата с персистираща астма (по GINA стъпалото – лека, умерена, тежка) не се установи разлика в честота на децата с АР, данни за собствен атопичен терен, както и повишени специфични IgE, в сравнение с децата с интермитентна астма. Установиха се по-високи средни нива на общите IgE (303,19) в сравнение с децата с интермитентна астма (228,25), без това да достига статистическа значимост ( $p>0,05$ ). (таблица 69)

ELISA, Total IgE, U/ml		p	
Интермитентна астма	Средна	228,25	>0,05
	Медиана, ИКР	145,30 (64,80-421,20)	
Персистираща астма	Средна	303,19	
	Медиана, ИКР	331,80 (76,50-552,10)	

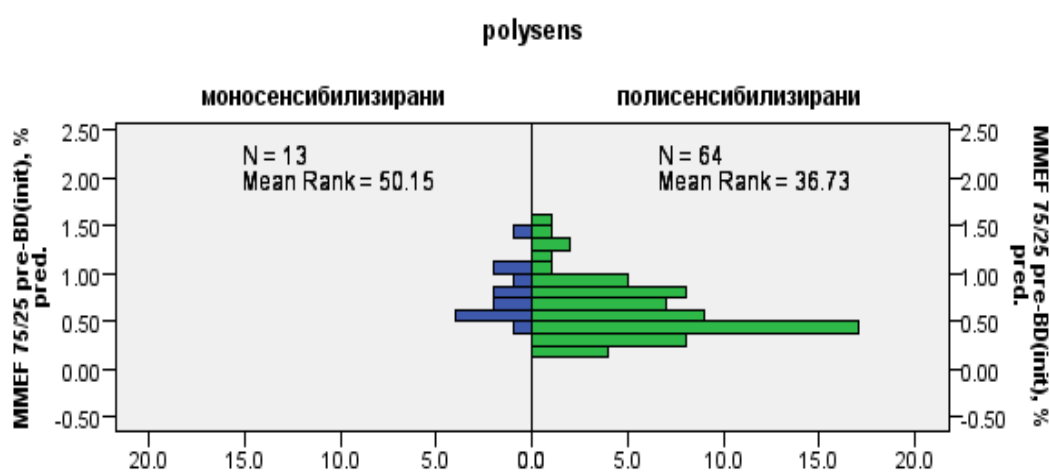
Таблица 69 Разлика между средните стойности на общите IgE между двете групи деца - с интермитентна и с персистираща астма

В групата деца с персистираща астма се установи значимо по-голям процент деца, позитивни за специфични IgE спрямо козината на домашни животни ( $p=0,023$ ), на куче ( $p=0,008$ ), спори на гъби общо ( $p=0,01$ ) и спрямо Cladosporium ( $p=0,001$ ) и Alternaria alt. ( $p=0,012$ ) по отделно, при титър над 1 EAST клас ( $>0,35$ ). При значим титър над 3 EAST клас такава зависимост се установи при сенсibiliзираните спрямо котка ( $p=0,035$ ) и Alternaria alt. ( $p=0,012$ ).

Позитивирането на специфични IgE спрямо аероалергени (Euroimmun pediatric) корелира с тежестта на астмата, определена според GINA стъпалото на контролиращото лечение ( $p=0,020$ ), с тежестта, определена според спирометрията ( $p=0,042$ ), както и с контрола на астмата ( $p=0,021$ ). В групата деца с по-тежка астма и лош контрол преобладават тези с атопична сенсibiliзация спрямо аероалергени в сравнение с децата с по-лека астма и добър контрол. Сенсibiliзираните деца в по-голям процент имат БДО ( $\Delta FEV_1\%init \geq 9\%$ ),  $p=0,029$ . Не се установи значима връзка между наличието на периферна обструкция при нормален изходен FEV<sub>1</sub> (периферна обструкция; SAO) и собствен атопичен терен (по данни от анамнезата).

Потърси се корелация между показателите от изходната спирометрия и БДО с наличието на специфични IgE спрямо тестваните в панела алергени. Установи се значима разлика в средните стойности на изходния PEF%pred. при деца, позитивни за тревен алерген,  $p=0.031$  и котка,  $p=0.015$ , ( $>0,35$  IU/l).

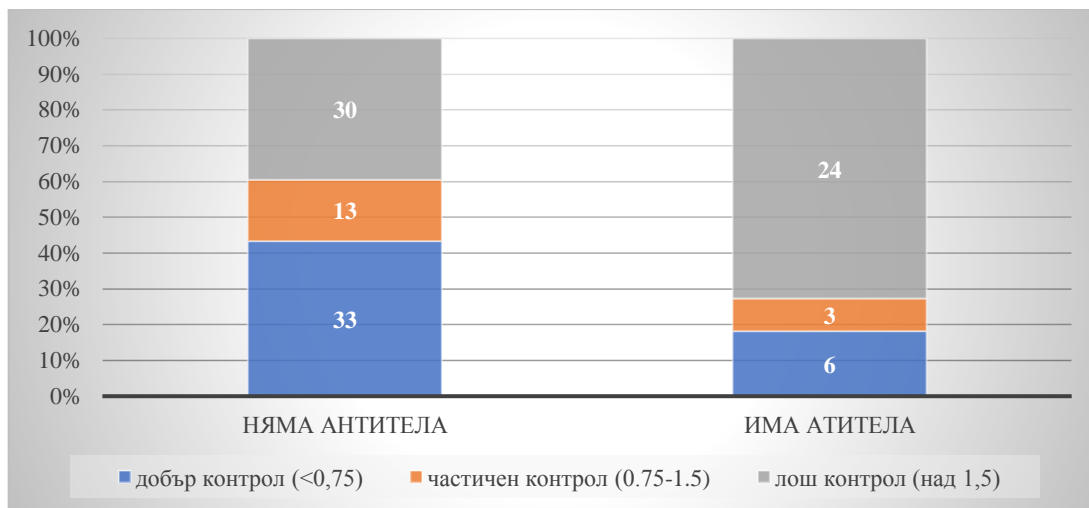
Установи се и значима разлика в средните стойности на БДО само за показателя  $\Delta$ PEF% при деца, позитивни за микроакара в домашна прах – dermatoph.pter.  $>0,35$  IU/l ( $p=0.031$ ) и Aspergillus ( $p=0.009$ ), както и в средните стойности на изходния MMEF25-75%pred. в двете групи деца на моно- и полисенсibiliзираните. ( $p=0.045$ ). (графика 45)



Графика 45 Корелация между средните стойности на изходния MMEF25-75% от предвиденото в групите на моно- и полисенсibiliзираните деца (Independent\_Samples Mann-Whitney U Test),  $p=0,045$

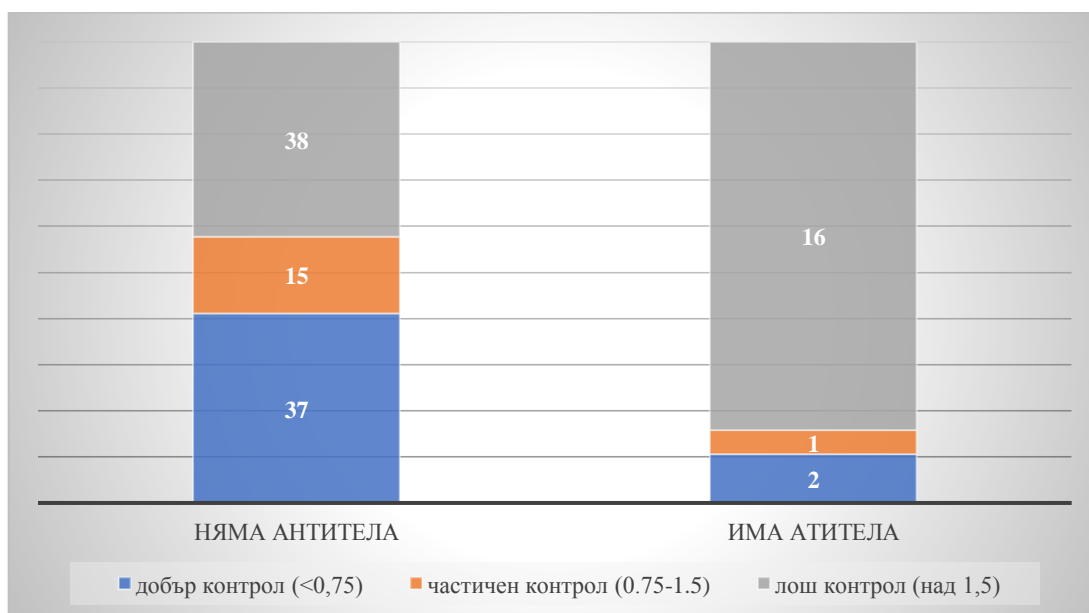
Проверихме дали аероалергените в домашна прах (микроакари) и в козината на котка и куче, които по литературни данни се дефинират като рискови, се асоциират с по-висок титър общи IgE и по-нисък MMEF<sub>25-75</sub> %pred. С показателя MMEF<sub>25-75</sub> %pred. такава връзка не се доказва.

Алергичната сенсibiliзация към домашна прах (D. pteronyssimus и D. farinae) като EAST клас не корелира с БДО. Наличието на антитела към D. Pharinae обаче се асоциира с по-лош контрол на астмата, както при титър  $\geq 1$  EAST клас ( $p=0,006$ ), така и при титър  $\geq 3$  EAST клас ( $p=0,013$ ). (графика 46)



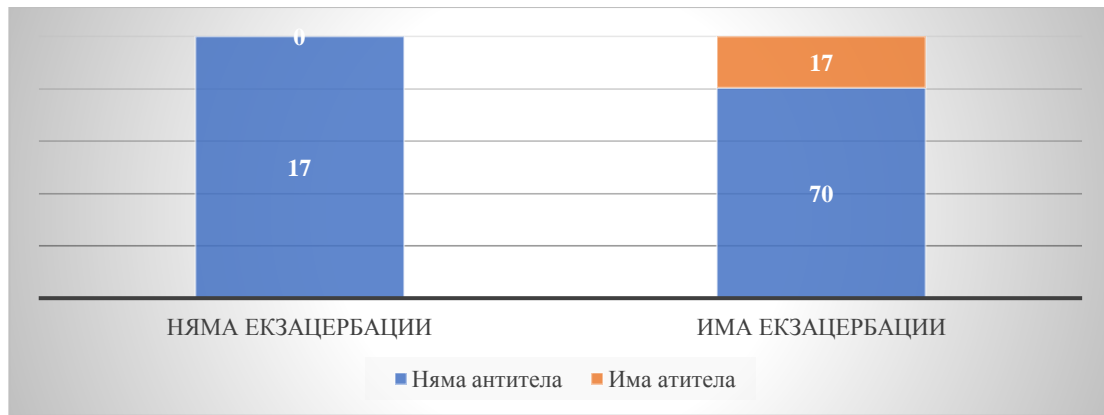
Графика 46 Процентно разпределение на децата, сенситизирани към *D. farinae* (позитивни IgE  $\geq 1$  EAST клас), в трите групи според контрола на астмата,  $p=0,006$

Наличието на антитела към *D. pteronyssinus* също се асоциира с по-лош контрол на астмата, но само при по-голям титър ( $\geq 3$  EAST клас),  $p=0,004$ . (графика 47)



Графика 47 Процентно разпределение на децата, сенситизирани към *D. farinae* (позитивни IgE  $\geq 3$  EAST клас), в трите групи според контрола на астмата,  $p=0,006$

Наличието на антитела към *D. farinae* се асоциира и с наличието на екзацербации на астмата през предходните 12 месеца, при титър  $\geq 3$  EAST клас ( $p=0,068$ ). Всички деца, които са позитивни за *D. farinae* ( $\geq 3$  EAST клас), са имали поне една екзацербация на астмата през предходната година. (графика 48)



Графика 48 Процентно разпределение на децата, сенситизирани към *Derm. Pharinae* (позитивни IgE  $\geq 3$  EAST клас), в двете групи – без и със екзацербации на астмата в предходната година,  $p = 0,006$

Децата, при които се позитивират специфични IgE антитела спрямо котка, куче, *Cladosporium*, *Aspergillus*, пелин от аероалергените и соя – от хранителните алергени, имат по-голям риск за хоспитализация по повод екзацербация на бронхиалната астма. ( $p < 0.05$ ) (таблица 70)

Клиничен изход	Показател	P
<b>Риск за хоспитализация</b>	Котка/ куче	0.002/0.052
	<i>Cladosporium/Aspergillus</i>	0.005/0.054
	Пелин	0.013
	Соя	0.013
<b>Риск за екзацербация</b>	<i>Cladosporium</i>	0.048

Таблица 70 Алергенна сенситизация и риск за хоспитализация/екзацербация \*позитивирани на специфични IgE антитела в серум (EUROIMMUN pediatric)

При алергична сенситизация спрямо куче, връзката е несигнификантна (тенденция  $p = 0.052$ ) (таблица 70) Алергичната сенситизация към котка с титър  $\geq 1$  ( $p = 0,010$ ) и  $\geq 3$  EAST клас ( $p = 0,013$ ) и към куче с титър  $\geq 1$  EAST клас ( $p = 0,036$ ) се асоциират с по-голям брой екзацербации и хоспитализации през предходните 12 месеца.

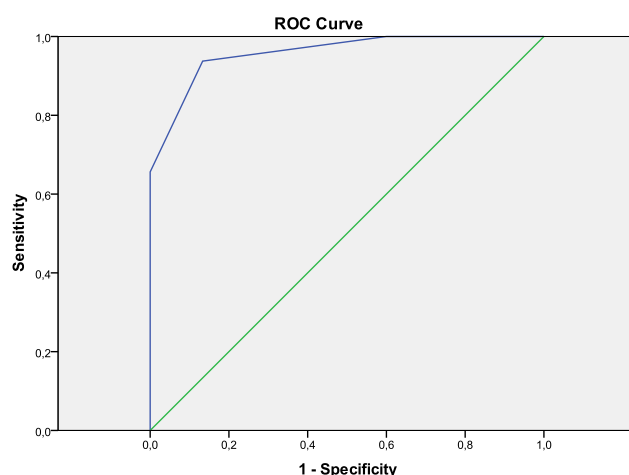
#### 4.6 Задача 6 Сравнителен анализ на ImmunoCAP Phadiatop/fx5 и Euroimmun pediatric имуноблот

В тази задача се сравни чувствителността и специфичността на два лабораторни метода за серологична оценка на атопичния статус („златния стандарт“ RAST мултискринингов тест ImmunoCAP Phadiatop/fx5 и EAST Euroimmun pediatric имуноблот).

ImmunoCAP Phadiatop/fx5 е „златен стандарт“ – има най-висока предиктивна стойност за определяне на атопия, от който и да е наличен лабораторен тест (Phadiatop за деца над 12, а комбинацията с fx5 – под 12 години).

За целите на задача 6 серумите на 48 деца от групата, изследвани с имуноблот EUROIMMUN Pediatric (аеро- и хранителни алергени) и за ниво на тотални IgE, се тестваха и със „златния стандарт“ за определяне на атопичен статус в детска възраст – комбинацията ImmunoCAP Phadiatop (аероалергени) с ImmunoCAP fx5(хранителни алергени). От изследваните в тази задача деца 18 са момичета, 30 са момчета, на средна възраст  $10,65 \pm 4,14$  SD.

Изградихме ROC крива, за да установим чувствителността и специфичността на EUROIMMUN pediatric аеро спрямо ImmunoCAP Phadiatop („златен стандарт“). (графика 49 и таблица 71)

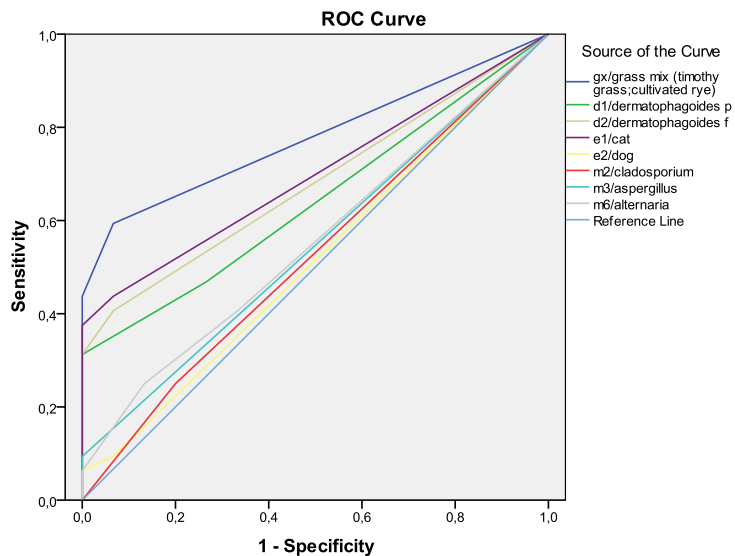


Графика 49 ROC крива за оценка на специфичността и чувствителността на Euroimmun pediatric спрямо ImmunoCAP Phadiatop

EUROIMMUN pediatric (аероалергени) спрямо ImmunoCAP Phadiatop				
AUC	Стандартна грешка	P	95% Доверителен Интервал	
			Долна граница	Горна граница
<b>0,958</b>	0,026	0,000	0,000	1,000

Таблица 71 Характеристика на ROC кривата

При множествен анализ за аероалергените значими остават ROC кривите, единствено за *D. Farinae*, котка и тревен микс, за които са характерни ниската чувствителност (между 40 и 60%) и висока специфичност (над 80%) при стойности GRADE над 1. (графика 50 и таблица 72)



Графика 50 ROC крива за оценка на специфичността и чувствителността на EUROIMMUN red (аероалергени) спрямо ImmunoCAP Phadiatop.

EUROIMMUN red.(аероалергени) спрямо ImmunoCAP Phadiatop					
	AUC	Станд. грешка	P	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Долна граница
<b>gx/ тревен микс</b>	0,778	0,066	0,002	0,649	0,907
<b>d1/dermatoph. pter</b>	0,643	0,080	0,118	0,486	0,800
<b>d2/dermatoph. fa</b>	0,680	0,077	0,048	0,530	0,831
<b>e1/котка</b>	0,698	0,075	0,030	0,551	0,845
<b>e2/куче</b>	0,516	0,090	0,864	0,339	0,692
<b>m2/cladosporium</b>	0,525	0,090	0,784	0,348	0,702
<b>m3/aspergillus</b>	0,547	0,088	0,608	0,374	0,720
<b>m6/alternaria</b>	0,555	0,088	0,545	0,384	0,727

Тестван алерген	Чувствителност	Специфичност
<b>Тревен микс</b>	59,5%	93,3%
<b>Dermatoph. fa</b>	40,6%	93,3%
<b>Котка</b>	43,8%	93,3%

Таблица 72 Характеристика на ROC кривата

За останалите включени в панела аероалергени (куче, бреза и див пелин) EUROIMMUN няма добри предиктивни свойства. Площта под кривата е под 0,5. (таблица 72)

Установи се умерено силна значима корелация между титъра на специфичните IgE по методиката ImmunoCAP Phadiatop и Euroimmun за аероалергените срещу котка, микроакари и тревен микс. (таблица 73)

Spearman's rho		ImmunoCAP Phadiatop	cat	dog	derm. p	derm. f	grass mix	birch	mug wort
ImmunoCAP Phadiatop	Корел. коеф.	1,000	<b>,448**</b>	,045	<b>,483**</b>	<b>,565**</b>	<b>,452**</b>	,123	,247
	P	.	,001	,759	,001	,000	,001	,405	,091
	Брой	48	48	48	48	48	48	48	48

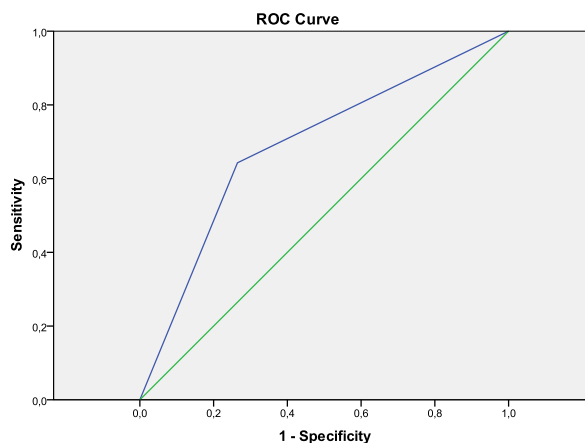
Таблица 73 Корелационен анализ за връзка между позитивиране на ImmunoCAP Phadiatop и същите аероалергени, изследвани с Euroimmun; \*\*Корелацията е сигнификантна при  $p < 0,01$ ; \*Корелацията е сигнификантна при  $p < 0,05$

Установи се умерено силна значима корелация между титъра на специфичните IgE, определен с китове ImmunoCAP Phadiatop fx5 (хранителен микс) и с Euroimmun за хранителния алерген соя (soybean), брашно ( $p=0,006$ ), ориз ( $p=0,090$ ), ябълка ( $p=0,007$ ), както и слаба корелация за алергена фъстъци (peanut). За останалите хранителни алергени, заложи в микса fx5, не се установи статистически значима корелация при използването на двата метода. (таблица 74)

Spearman's rho		ImmunoCAP fx5 UAI	soybean	peanut	cow's milk	egg white	codfish
ImmunoCAP fx5 UAI	Корел. коеф.	1,000	0,401**	0,287*	0,201	-0,127	-0,148
	P	.	0,005	0,048	0,170	0,388	0,316
	Брой	48	48	48	48	48	48

Таблица 74 Корелационен анализ за връзка между позитивиране на ImmunoCAP Phadiatop и същите хранителни алергени, изследвани с Euroimmun; ; \*\*Корелацията е сигнификантна при  $p < 0,01$ ; \*Корелацията е сигнификантна при  $p < 0,05$

Изградихме ROC крива, за да установим чувствителността и специфичността на EUROIMMUN Pediatric храни спрямо ImmunoCAP fx5 („златен стандарт“). При стойности на EUROIMMUN Pediatric (за хранителни алергени) над 1 се установи чувствителност 64,3% и специфичност 73,5%. (графика 51 и таблица 75)

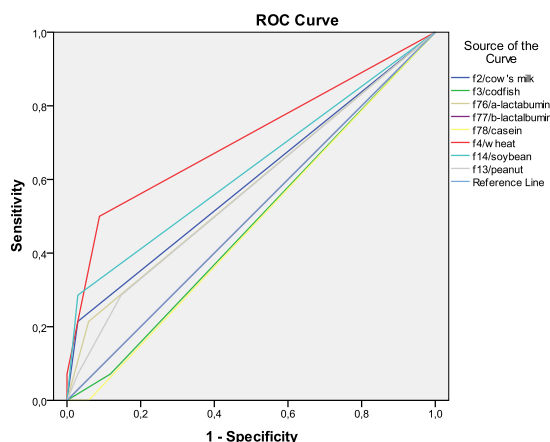


Графика 51 ROC крива за оценка на специфичността и чувствителността на EUROIMMUN pediatric (хранителни алергени) спрямо ImmunoCAP fx5

EUROIMMUN pediatric (хранителни алергени) спрямо ImmunoCAP fx5				
AUC	Стандартна грешка	p	95% Доверителен Интервал	
			Долна граница	Горна граница
<b>0,689</b>	0,087	0,041	0,518	0,860

Таблица 75 Характеристика на ROC кривата

За да проверим за кой алерген тестът предсказва най-добре, направихме множествен анализ с ROC крива. (графика 52 и таблица 76)



Графика 52 ROC крива за оценка на специфичността и чувствителността на EUROIMMUN pediatric (хранителни алергени) спрямо ImmunoCAP fx5- множествен анализ

Тестван алерген	AUC	Ст. грешка	p	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
<b>f2/краве мляко</b>	0,592	0,096	0,318	0,404	0,781
<b>f76/a-лактоалбумин</b>	0,578	0,096	0,401	0,390	0,765
<b>f77/b-лактоалбумин</b>	0,500	0,093	1,000	0,318	0,682
<b>f78/казеин</b>	0,471	0,090	0,751	0,294	0,648
<b>f3/риба</b>	0,477	0,091	0,803	0,298	0,655
<b>f4/брашно</b>	<b>0,709</b>	0,091	0,024	0,530	0,888
<b>f14/соя</b>	0,628	0,096	0,166	0,440	0,817
<b>f13/фъстък</b>	0,570	0,095	0,447	0,385	0,756

Таблица 76 Характеристика на ROC кривата

При комбиниране на алергените на млякото в една променлива предиктивната му стойност се увеличи. (графика 53 и таблица 77)

Тестван алерген	AUC	Ст. грешка	p	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
<b>f2,f76,f77,f78 краве мляко</b>	0,620	0,095	0,196	0,434	0,805
<b>f3 риба</b>	0,477	0,091	0,803	0,298	0,655
<b>f4 брашно</b>	0,709	0,091	0,024	0,530	0,888
<b>f14 соя</b>	0,628	0,096	0,166	0,440	0,817
<b>f13 фъстък</b>	0,570	0,095	0,447	0,385	0,756

Таблица 77 Характеристика на ROC кривата- множествен анализ, мляко в комбинирана променлива

Резултатите са въз основа на малък брой пациенти, позитивни за специфични IgE спрямо хранителни алергени, което може да повлияе върху обективността на анализа.

Значим титър (>3,5 IU/mL) се установи само за аероалергените и по двата метода (ImmunoCAP, EUROIMMUN). Антителата спрямо хранителни алергени бяха с титър до GRADE 2.

70 % (N 14) от децата с анамнестични данни за собствен атопичен терен са с позитивен резултат от мултискрининга за атопия ImmunoCAP Phadiatop/fx5 и 35,7% от децата без данни за атопия от анамнезата - с негативен резултат от теста.

Тест за атопия		Титър общи IgE					
		Нормален		Граничен		Висок	
		Брой	%	Брой	%	Брой	%
<b>Собствен атопичен терен</b>	Има данни	6	35,3%	15	44,4%	2	66,7%
	Няма данни	11	64,7%	12	55,6%	1	33,3%
<b>Euroimmun ped.</b>	Положителен	14	82,4%	3	88,9%	3	100,0%
	Отрицателен	3	17,6%	24	11,1%	0	0,0%
<b>ImmunoCAP Phadiatop/fx5</b>	Положителен	12	70,6%	21	77,8%	2	66,7%
	Отрицателен	5	29,4%	6	22,2%	1	33,3%
<b>ImmunoCap Phadiatop</b>	Положителен	10	58,8%	19	70,4%	2	66,7%
	Граничен	1	5,9%	8	0,0%	0	0,0%
	Отрицателен	6	35,3%	0	29,6%	1	33,3%
<b>Euroimmun аероалергени</b>	Положителен	14	82,4%	4	85,2%	3	100,0%
	Отрицателен	3	17,6%	23	14,8%	0	0,0%
<b>ImmunoCap fx5</b>	Положителен	3	17,6%	10	37,0%	1	33,3%
	Отрицателен	14	82,4%	17	63,0%	2	66,7%
<b>Euroimmun Хранителни</b>	Положителен	5	29,4%	15	44,4%	1	33,3%
	Отрицателен	12	70,6%	12	55,6%	2	66,7%

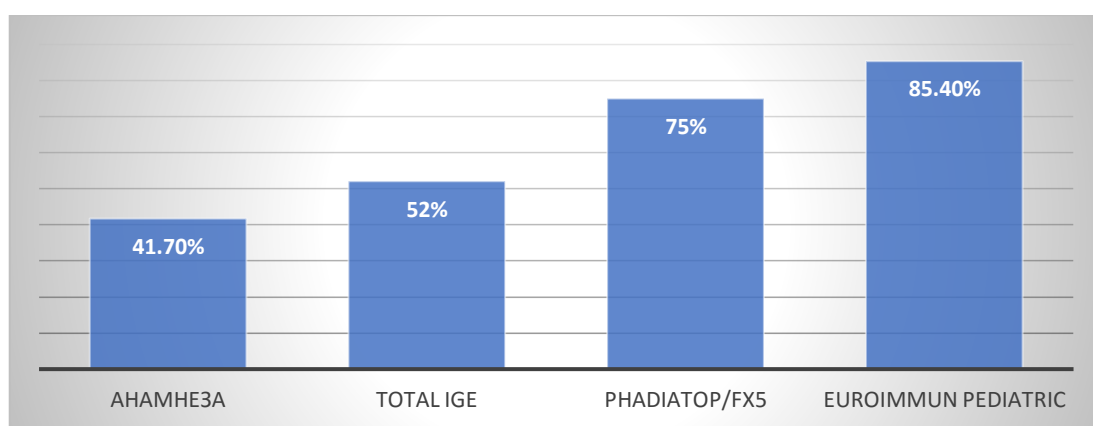
Таблица 78 Процентно разпределение на децата според тестовете за общи и специфични IgE

Резултатите от ImmunoCAP системата (Phadiatop+fx5) определиха 32 от децата като атопици и 16 като не-атопици. (таблица 78) При 9 от децата (56%) определени като не-атопици с Phadiatop+fx5 се установи поне едно положително специфично IgE анти тяло с тест-лентите EUROIMMUN Pediatric (7 от тях са с GRADE 1, само две с GRADE 2.). Две от децата (5,6%) определени за атопици с Phadiatop+fx5 показаха отрицателен резултат с китовите EUROIMMUN Pediatric. (Само за хранителни алергени за GRADE 1). Основните позитивирани алергени са Cladosporium и Alternaria.

От изследваните в тази задача деца (47 общо, 35 положителни за Phadiatop+fx5 и 41 положителни за EUROIMMUN Pediatric) само 27 показват

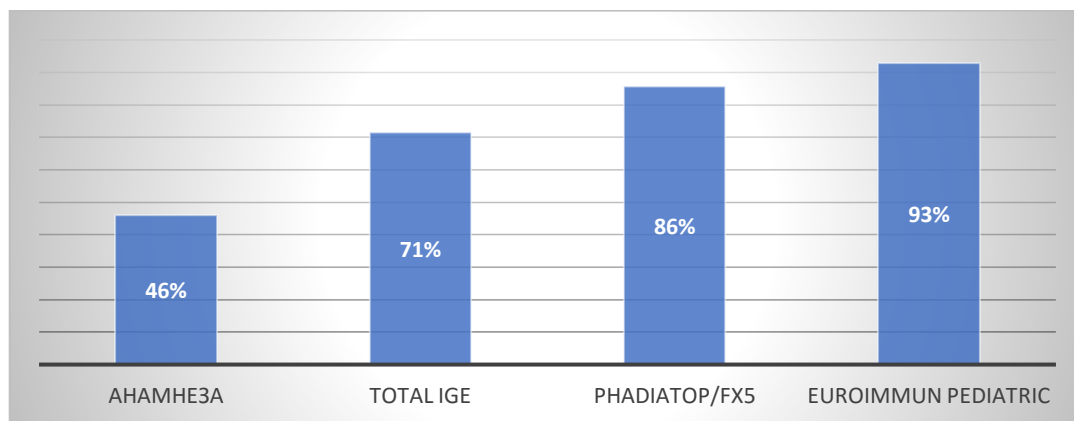
повишени общи IgE антитела и 3 с граничен, а 20 имат анамнестични данни за собствен атопичен терен (медикаментозна алергия, АПКМ, инсекталергия, хранителна алергия, уртикария, контактен дерматит, атопичен дерматит).

Според данните от анамнезата клинично проявен собствен атопичен терен имат 41.7% (n=20) от децата. При 2 от тях (10%) не се потвърди атопия с китовете EUROIMMUN Pediatric и при 6,30% с ImmunoCAP. Изследването на общи IgE показва повишен за възрастта серумен титър при 52% (n=25) от децата, т.е. ги определи като атопични. С китовете Phadiatop+fx5–75% (n=36) се класифицираха като атопици, а с EUROIMMUN Pediatric – 85.4% (n=41). (графика 54)



Графика 53 Класифициране на децата с бронхиална астма като атопици/не-атопици (N=48)

В тази група деца 28 (58.3%) имат съпътстващ АР. Според анамнестичните данни за собствен атопичен терен атопиците са 46%, според определянето на общи IgE – 71%, Phadiatop+fx5 – 86% и EUROIMMUN Pediatric – 92.8%. (графика 55)

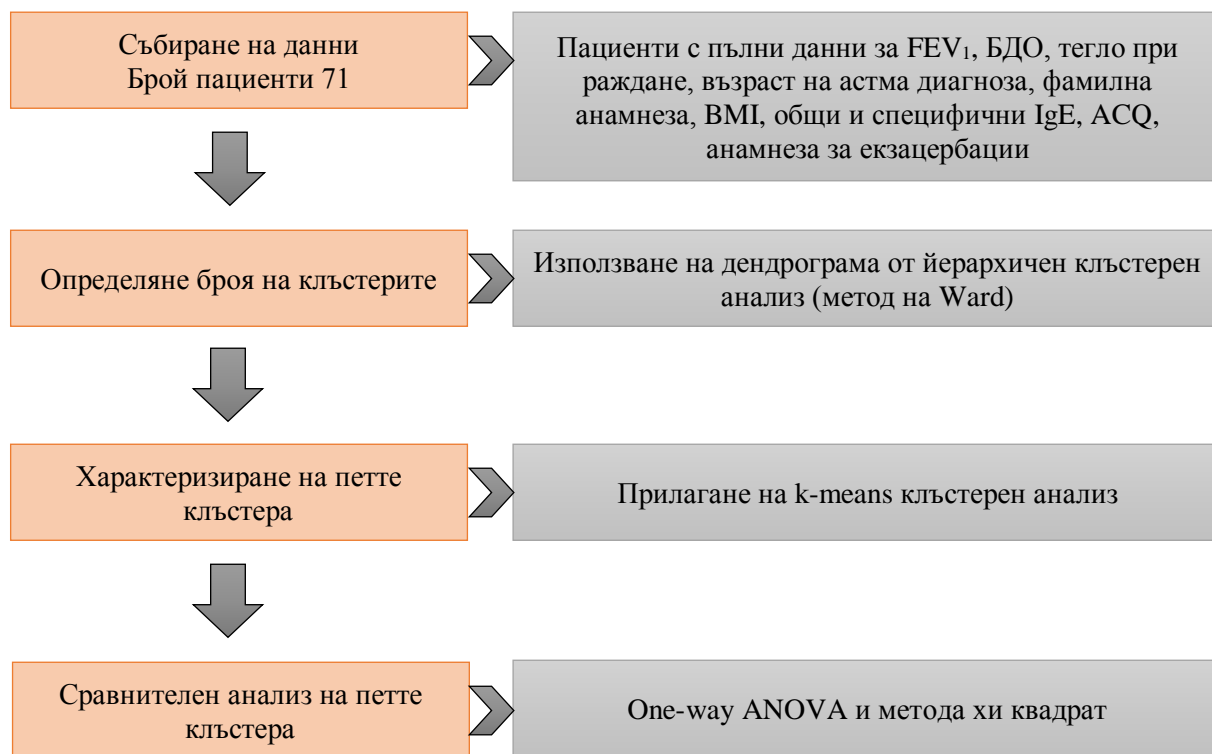


Графика 54 Класифициране на децата с бронхиална астма и алергичен ринит като атопици/не-атопици (N=28)

#### 4.7 Задача 7 Клъстерен анализ

За решаването на задача 7 проведохме клъстерен анализ, с цел идентифициране на субтипове на детската астма в изследваната популация, въз основа на ключови характеристики на заболяването като - симптоми (ниво на контрол, ACQ скор), белодробна функция (изходна спирометрия), атопия (специфични IgE и общи IgE), затлъстяване (BMI), възраст при поставяне на диагнозата, както и характеристики на самите пациенти – възраст и пол. Използваните в анализа вариабилни се дефинираха след изключване на мултиколинкарните и клинично неинформативни вариабилни. (графика 54)

Чрез метода за йерархично клъстерифициране се създава пирамидно или „йерархично“ групиране на хомогенни клъстери, което визуално може да бъде представено като графика, подобна на клони на дърво – „дендрограма“. За да се определи дали пациентите, включени в дадена клъстерна група, са еднакви или различни, се прилага Ward's метод – измерване на разстоянието между клъстерите като ANOVA сума от квадрати, т.е. чрез комбиниране на информация от всички клъстерни членове.



Графика 55 Обобщение на използвания статистически метод

С помощта на този клъстерен анализ с Ward's метод тестваната популация деца се разпредели в 5 клъстера, които се различават достатъчно по техния клъстерен център и ширина на квадратите. (графика 54 и 56) За окончателно дефиниране на клъстерите се приложи и k-means клъстерен метод. Характеристиките на пациентите в петте клъстера се сравниха с one-way ANOVA и метода хи квадрат. (таблица 79)

Характеристики	Клъстер 1	Клъстер 2	Клъстер 3	Клъстер 4	Клъстер 5	p
<b>Пациенти, брой</b>	10	28	19	9	5	
<b>Момчета (%)</b>	53.84%	60%	42.42%	58.3%	71.42%	0.005
<b>Възраст, години (средна±SD)</b>	10.40±3.32	10.3±3.23	12.9±2.54	13.6±2.96	9.87±3.72	0.079
<b>Диагноза, месеци (средна±SD)</b>	78 ± 24	101± 53	65±14	84± 67	48± 21	0.0001
<b>ACQ скор (средна±SD)</b>	0.79±0.24	2.13± 0.32	2.32±0.64	1.14±0.18	0.50±0.44	0.004
<b>ВМІ (средна±SD)</b>	16.91±0.72	18.85±0.79	18.09±2.5	18.42±1.18	14.36±1.37	0.27
<b>Т раждане, кг (средна±SD)</b>	3900±589	3293±789	3630±809	2825±1102	2200±983	0.032
<b>FEV<sub>1</sub>%pred (средна±SD)</b>	95.24±6.34	87.50±4.62	82.28±5.84	98.21±4.88	89.0±7.52	0.002
<b>БДО ΔFEV<sub>1</sub>% (средна±SD)</b>	17.65±7.25	19.77 ± 7.89	26.46±13.4	14.50±5.67	22.6±8.54	0.0006
<b>ELISA общи IgE</b>	97.0	197.8	486.4	415.1	388.8	0.0003
<b>Специфични IgE</b>	0.209±0.042	0.160±0.081	0.269±0.12	0.404±0.27	0.124±0.07	0.009

Таблица 79 Характеристика на клъстерните групи

### ХАРАКТЕРИСТИКА НА КЛЪСТЕРИТЕ:

**КЛЪСТЕР 1** (n 10): (не-атопичен) – най-ниски нива на общи IgE level, много добър контрол (най-нисък ACQ скор) и средна възраст на астма диагноза ( $78 \pm 24$  месеца).

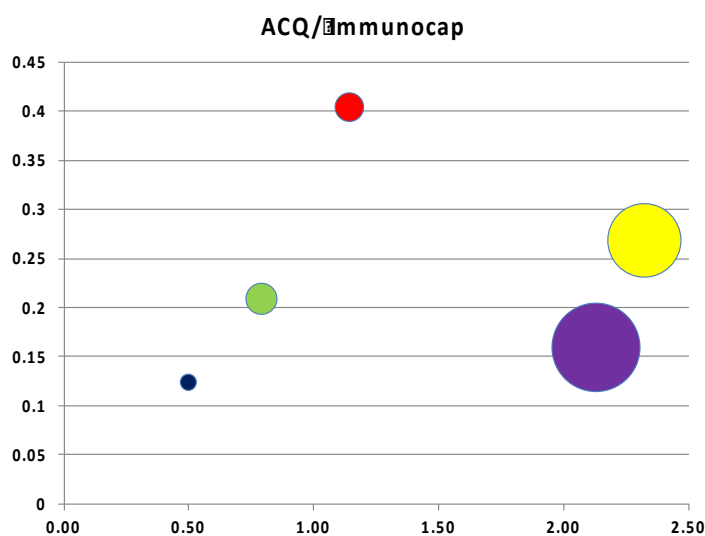
**КЛЪСТЕР 2** (n 28): (смесен) с най-висок BMI, най-късна възраст на астма диагноза, с лош контрол на астмата (висок ACQ скор), значима бронхиална лабилност (БДО) и среден титър на IgE.

**КЛЪСТЕР 3** (n 19) (атопичен) ранна диагноза ( $65 \pm 14$ ), най-висок БДО, с най-лош контрол (най-висок ACQ скор), най-висок титър на общи и специфични IgE сред клъстерите

**КЛЪСТЕР 4** (n 9): (атопичен) позитивни специфични IgE, относително високи общи IgE, относително висок BMI и среден ACQ скор.

**КЛЪСТЕР 5** (n 5): (не-атопичен) диагностициране на астмата в кърмаческа възраст ( $48 \pm 21$ ), най-нисък BMI, с най-добър контрол на астмата (най-нисък ACQ скор), нисък титър на специфични и среден за общите IgE, с висока бронхиална лабилност (голям БДО).

Децата с тежка астма, дефинирани според критериите на ERS/ATS task force, попадат в най-голям процент в Клъстер 3 (65% от пациентите в този Клъстер). Само едно дете с тежка астма попада в друга група – Клъстер 2.



Графика 56 Клъстерни групи според ACQ скор и специфичните IgE (абсциса ляво – добър контрол, дясно – лош контрол)

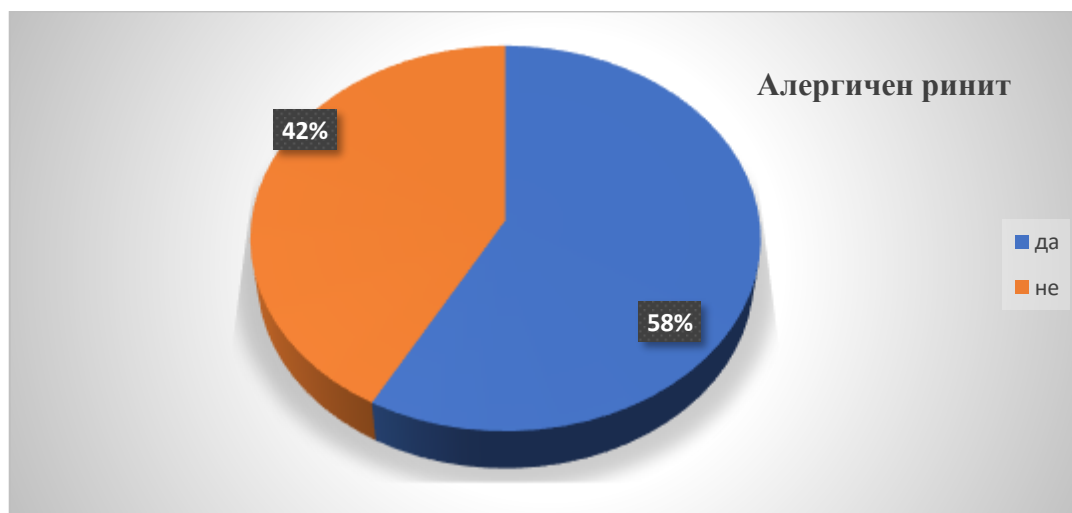
#### 4.8 Задача 8 Коморбидност и белодробна функция

За решаването на задача 8 на децата с астма бе проведена ото-риноларингологична консултация и рентгенография на синуси по показание, с оглед диагностицирането на придружаващ алергичен ринит/риносинусит.

От всички включени пациенти се взе назален секрет и се определи еозинофилния брой (натривка, оцветена по Giemsa). При децата с алергичен ринит и позитивни специфични IgE спрямо инхалаторни алергени (целогодишни – микроакари, *Alternaria*) се установи по-висок процент назални еозинофили в сравнение с децата без симптоми на алергичен ринит и негативни специфични IgE – респективно  $8,45\% \pm 1,34\%$  спрямо  $4,32\% \pm 1,33\%$  при  $p < 0,05$ .

От включените 211 деца с астма 116 (54.9%) са с диагностициран съпътстващ алергичен ринит/риносинусит – сезонен и целогодишен. (графика 57)

В групата децата с астма и придружаващ алергичен ринит се установи значимо по-голям брой пациенти, позитивни за специфични IgE към микроакарите в домашна прах ( $p=0,042$ ), както и по-голям брой пациенти с положителен резултат от мултискрининговия тест за атопия ImmunoCAP Phadiatop,  $p=0,079$ .



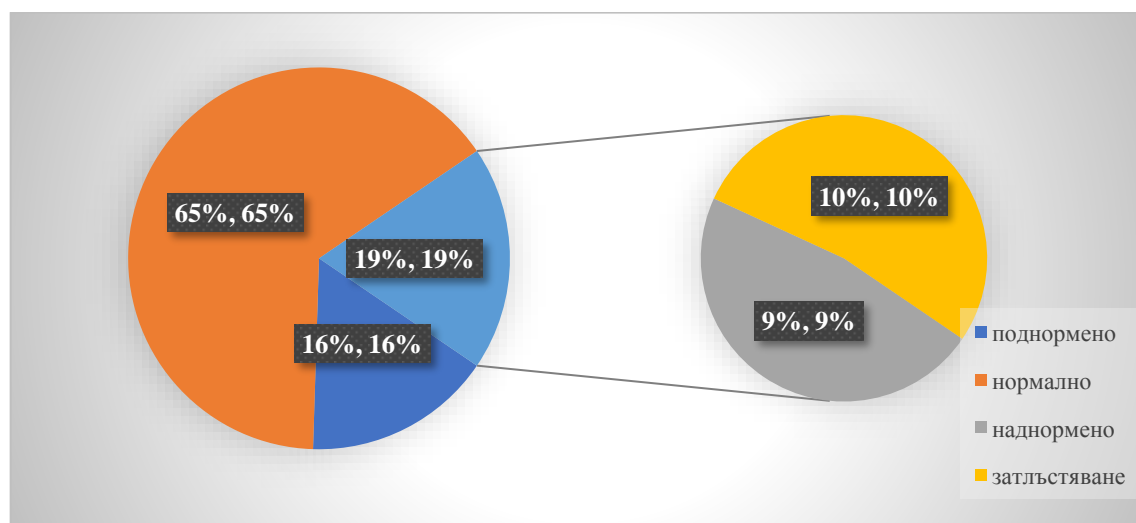
Графика 57 Процентно разпределение на децата с астма със/без придружаващ АР

Не се установи значима разлика в относителните дялове на пациентите със и без съпътстващ алергичен ринит сред двете групи пациенти – със и без SAO ( $FEV_1 \geq 80\%$ ,  $MMEF_{25/75} < 65\%$ ) (периферна обструкция). ( $p > 0,05$ ) Не се установи и

значима връзка между наличието на придружаващ АР с нивото на клиничния контрол на астмата, както и със стъпалото на контролиращото лечение по GINA.

Деца с алергичен ринит обаче по-често съобщават за пристъпи на екзацербация на астмата при контакт с алерген (треви, домашни животни, запрашени помещения, влага, мухъл) ( $p = 0.001$ ) и по-често съобщават за затруднение във физическата активност. ( $p = 0.046$ ). АР показва тенденция да бъде рисков фактор и за по-честа хоспитализация по повод екзацербация на бронхиалната астма. ( $p = 0.053$ ).

За всички деца бе изчислен индекс на телесната маса (ВМІ) и децата се класифицираха като такива с поднормено, нормално, наднормено тегло и затлъстяване по метода на перцентилите. (19) (графика 58)



Графика 58 Поцентно разпределение на децата според перцентила на ВМІ

Не се доказва значима връзка между ВМІ и контрола на астмата, изходната спирометрия, атопичния статус (собствен атопичен терен, общи и специфични IgE), наличието на хоспитализации, екзацербации в предходната година, пристъпи при физическо натоварване, при контакт с алерген, както и БДО ( $\Delta FEV_1\% \text{init}$ ) общо за изследваната популация деца с астма, така и при разделяне на извадката по възраст и пол.

В четирите групи според изходния  $FEV_1$  ( $\geq 80\%$ ,  $<80\% \geq 70\%$ ,  $<70\% \geq 60\%$  и  $<60\%$ ) се установява значима разлика в ВМІ. Децата с най-тежко нарушение на  $FEV_1 < 60\%$  имат значимо по-висок ВМІ в сравнение с децата с по-лека бронхиална обструкция ( $p = 0,045$ ). Разликата в ВМІ при групиране на децата на

такива с нормална спирометрия ( $FEV_1 \geq 80\%$  и  $MMEF_{25/75} \geq 65\%$ ), с нарушена функция ( $FEV_1 < 80\%$ ) и с периферна обструкция (SAO,  $FEV_1 \geq 80\%$  и  $MMEF_{25/75} < 65\%$ ) не беше статистически значима.

В изследваната популация деца се установи слаба, но значима корелация на БДО, изчислена като абсолютна промяна (в mL) с възрастта, ръста, теглото и BMI (Spearman's rho ~0.3). (таблица 80)

		SAO $FEV_1 \geq 80\%$ $MMEF_{25/75} < 65\%$	Нормална спирометрия $FEV_1 \geq 80\%$ $MMEF_{25/75} \geq 65\%$	Нарушена функция $FEV_1 < 80\%$	P
		Брой %	Брой, %	Брой, %	
<b>ВМІ персентил</b>	3	8 (11,3%)	17 (13,5%)	14, (21,9%)	>0,05
	10	6 (8,5%)	13 (10,3%)	11 (7,2%)	
	25	14 (19,7%)	21 (16,7%)	13 (20,3%)	
	50	13 (18,3%)	22 (17,5%)	11 (17,2%)	
	75	1 (21,1%)	25 (19,8%)	7 (10,9%)	
	90	5 (7,0%)	12 (9,5%)	5 (7,8%)	
	97	10 (14,1%)	16 (12,7%)	3 (4,7%)	

Таблица 80 Процентно разпределение на децата според ВМІ персентили и изходната спирометрия

## 5. ДИСКУСИЯ

Белодробните функционални тестове са важна част от изследването на респираторните заболявания при деца. Те са чувствителни и обективни в идентифицирането и оценката на тежестта на белодробната дисфункция, мониторирането на прогресията на заболяването и преценката на терапията. Изходната спирометрия дава информация за моментното състояние на белодробната функция, БДО – информация за лабилността на ДП, докато въпросниците за контрола (ACQ/ACT) дават информация за симптомите в предходните 7 дни/един месец. Те разкриват различни аспекти и прилагани в комбинация увеличават вероятността за разкриване на деца в риск. Обект на настоящия дисертационен труд е изследване и оценка на клиничното значение на функционалното изследване на дишането, и изследването на атопичния статус в комплексния процес на диагностика и оценка на тежестта и контрола на астмата в детска възраст.

В настоящия дисертационен труд се включиха деца с астма със и без придружаващ АР, с различна тежест и ниво на контрол, както и контролна група от здрави деца с отрицателна анамнеза, без предшестваща бронхиална обструкция и АР, без фамилна обремененост за астма и алергични заболявания. В групата на децата с астма преобладават децата на възраст от 7 до 15 години, с преобладаване на мъжкия пол (изключение на възрастовата група над 15 години). Разпределението, с превес на мъжкия пол до 10-годишна възраст сред популацията на децата с астма, е в съответствие с литературните данни. (8, 30, 134, 135) Начало на „свиркането“ в кърмаческа възраст се регистрира значимо по-често при момчетата в сравнение с момичетата, като за момчетата се установи и общо по-ранно начало на епизодите на свиркащо дишане в сравнение с момичетата ( $p < 0,006$ ). Средната възраст на диагностициране на бронхиална астма е 5.7 години и също е значимо по-ниска за мъжкия пол ( $p < 0,006$ ). Рискът от астма при двата пола се изравнява във възрастта между 10 и 15 години, а след пубертета остава подчертано по-висок за женския пол (RR 1.38 - 5.91). (108) Промяната в половото разпределение на честотата на астмата по време на пубертета предполага важната роля както на калибъра на ДП, така и на хормоналните фактори.

При почти половината от децата се съобщават анамнестични данни за фамилна обремененост за астма (48,4%) и алергични заболявания (52%), данни за собствен атопичен терен при 47,9% и съпътстващ АР (сезонен/целогодишен) при 54,9%. Тези резултати са в подкрепа на данните от редица проучвания, изучаващи генетичната предиспозиция към астма и атопични заболявания като основен рисков фактор за развитието и персистирането на астмата в детска възраст. (187, 261, 278, 295)

Почти две трети (75,8%) от изследваните деца с астма са подложени на пасивна експозиция на тютюнев дим, като в повече от половината домакинства активен пушач е майката (59,4%). Въпреки че тютюнопушенето на родителите не е първичен фактор, променящ честотата на астмата и респираторните заболявания, се счита, че има значим потенциал за взаимодействие с други генетични фактори и фактори от околната среда, с което оказва индиректно влияние върху респираторната патология. (4, 279) Малък процент от общата група изследвани деца с астма (3,3%) съобщават за активно тютюнопушене, всичките на възраст над 15 години. Макар и само 7 на брой, те съставляват 41% от децата в тази възрастова група. Подобен процент (43%) на активните пушачи в юношеска възраст се съобщава и от Мандаджиева и сътр. в проучване на белодробната функция на здрави деца. (4, 16, 32) Според GYTS (The Global Youth Tobacco Survey) честотата на тютюнопушене при деца на възраст 13-15 години достига и надвишава 40% в някои страни, средно 22% за момчетата и 18% за момичетата. (57, 102) Същото проучване за периода 2000-2007 година сочи, че пасивната експозиция на тютюнев дим сред 13-15-годишните ученици в Европа е средно 71,5% в дома и 79,4% извън къщи. (161)

Повече от половината от включените в проучването деца (59%) не са провеждали контролиращо лечение през предходните 8 седмици, 36% от тях са с новодиагностицирана астма, а останалите 64% са провеждали интермитентно контролиращо лечение, или системното лечение е било прекъснато. При 69% от децата контролиращата терапия включва ИКС самостоятелно или в комбинация с друг медикамент (LABA, LTRA).

Съществуват убедителни данни, че подценяването на тежестта на астмата води до субоптимално лечение и влошено качеството на живот. (173, 241, 304) В настоящия труд тежестта на астмата дефинирахме по три критерия: според стъпалото на контролиращото лечение по GINA, според изходната спирометрия

и според степента на наличие на астма симптомите извън пристъп (дневни, нощни, нужда от спасителен медикамент, ограничение във физическата активност, взети в 7 степенната скала от ACQ). Установихме значимо разминаване в класифицирането на децата по тежест при използване на трите метода. Тежестта на астмата, дефинирана според стъпалото на контролиращото лечение и въз основа на симптомите (ACQ и GINA скор), е значително по-ниска от тази, основана на резултатите от спирометрията. Нашите резултати кореспондират с данните от литературата за липсата на асоциация между тежестта на симптомите, интензитета на медикаментозно лечение и стойността на FEV<sub>1</sub>% от предвиденото (51). Nair et al. също демонстрират, че използването на спирометрия идентифицира голям процент деца с абнормна белодробна функция, които според анамнезата и физикалното изследване са оценени като случаи с лека астма. (226) Schifano et al изследват конкордантността между спирометрията и астма симптомите при оценката на тежестта на астмата и започването на контролиращо лечение при деца. Резултатите от проучването им показва, че при 36% от изследваните деца тежестта на астмата, определена въз основа на симптомите, е по-ниска в сравнение с тази, основана на резултатите от спирометрията. (265) Ming-Sheng Lee et al. също установяват слаба корелация между белодробната функция и нивото на симптомите, оценени с АСТ/С-АСТ. (194) Според авторите белодробната функция и симптомите във възрастта 5-11 години имат различно значение за контрола на астмата, като ФИД отразява състоянието на респираторния тракт в деня на изследването, докато въпросниците за контрола на астмата (ACQ/АСТ) дават информация за симптомите на пациента за предходния месец/седмица. Нашите резултати също потвърждават, че комбинацията между ФИД и АСТ/ACQ позволява разкриването на повече пациенти с неадекватен контрол на астмата.

Спирометрията е най-често използваният метод за изследване на белодробната функция при деца и възрастни. Спирометричното изследване е „златен стандарт“ за диагностициране и проследяване на пациенти с бронхиална астма. (134, 145, 225) Белодробната функция, в частност изходния FEV<sub>1</sub>% pred., обаче показва много слаба корелация с тежестта на астмата и астма симптомите както при възрастни (273, 302), така и при деца (51, 265, 290, 314). Въпреки това FEV<sub>1</sub>% pred. се доказва като добър предиктор за бъдещия риск от екзацербации. (127) Показателят FEV<sub>1</sub>/FVC (коефициент на Tiffeneau) е по-чувствителен при

дефиниране на тежестта на бронхиалната обструкция (51) Освен това  $FEV_1/FVC$  наред с  $FEF_{25-75}$  са най-често засегнатите показатели в детска възраст, за която е характерен съхранен  $FEV_1$ , независимо от тежестта на астмата. (51, 235)

В първата задача от дисертационния труд се определи и оцени клиничното значение на показателите от изходната спирометрия –  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  и индексите за периферна обструкция –  $FEV_{25/75}$ ,  $FEV_{50}$ ,  $FEV_{75}$  и се потърси корелация между тях и оценката на клиничния контрол и тежест на астмата, както и бъдещият риск за неблагоприятен изход (екзацербации, хоспитализации, лош контрол, прогресивна загуба на белодробна функция).

Направи впечатление, че повече от половината изследвани деца (65%,  $n=124$ ) показват нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$  по време на екзацербация или влошен контрол на астмата. Това потвърждава резултатите от редица проучвания при деца, според които изходният  $FEV_1$  и PEF показват слабост в разкриването на бронхиална обструкция, а 80% от астматичните пристъпи настъпват при деца с нормален  $FEV_1$ .(284) Ограничение в използването на  $FEV_1$  самостоятелно при детската астма, се демонстрира и от Bachaigier и сътрудници с липсата на асоциация между тежестта на симптомите, интензитета на медикаментозно лечение и стойността на  $FEV_1\%$  от предвиденото. (51) В съзвучие с литературата, нашите резултати сочат, че поставянето на клинична диагноза, основано на еднократно измерена стойност на изходния  $FEV_1$ , може да доведе в не малка степен до подценяване на диагнозата, тежестта и избора на контролиращо лечение.(284)

При разделяне на показателите от изходната спирометрия на такива, отразяващи калибъра/функцията предимно на големите ДП ( $FEV_1$  и PEF) и на такива, отразяващи калибъра/функцията предимно на малките ДП ( $MMEF_{25/75}$  и  $MMEF_{75}$ ), установихме по-силна корелация на коефициента на Tiffeneau ( $FEV_1/FVC$ ) с показателите, отразяващи малките ДП. Francisco et al. демонстрират, че показателите, отразяващи калибъра на малките ДП ( $FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ ), в детска възраст са по-чувствителни за детекция на бронхиална обструкция в сравнение с тези, отразяващи големите ДП ( $FEV_1$  и PEF), а  $FEV_1/FVC$  корелира по-добре с малките белодробни обеми. (125) Аналогично на нашите наблюдения Viložni et al. установяват слаба чувствителност на най-често използваните параметри ( $FEV_1$ ,  $FEV_{0.5}$ , FVC и PEF) в разкриването на бронхиална обструкция в сравнение със средните дебити  $FEF_{25/75}\%$  и  $FEF_{50}\%$ .(316)

Децата с нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$  (n 124, 64%) разпределихме в 4 подгрупи в зависимост от изходния  $FEV_1/FVC$  и изходния  $MMEF_{25/75}$  (виж фигура 4) Проведохме анализа *matched case-control study* (случай-контрола) и изчислихме OR (odds ratio) с 95% доверителен интервал. При групиране на децата в три групи (група А, В и D), се установи, че наличието на периферна обструкция увеличава вероятността за пристъпи при физическо натоварване 5,08 пъти (OR 5.079, 95% CI 1.461-17.653). При тестване на другите рискове (от хоспитализация, екзацербация, ограничение във физическата активност, пристъпи при контакт с алерген), както и рисковия домейн, не се установи значима разлика при анализа в три групи.

Със същия статистически анализ при 654 деца с нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$  и групиране на децата в три групи, Rao et al. установяват, че децата с нисък  $FEV_1/FVC$  и нисък  $MMEF_{25/75}$  (група D) имат почти 3 пъти по-голяма вероятност за нужда от системни КС (OR 2,8;  $p < 0,01$ ) и 6 пъти по-голяма вероятност от астма екзацербация (OR 6,3;  $p < 0,01$ ) в сравнение с децата с нормална изходна спирометрия (група А) (251)

В изследваната група деца с нормален изходен  $FEV_1$  едва 8% демонстрираха намален  $FEV_1/FVC$ , поради което добавихме четвърта група С на децата с изолирано “нисък  $MMEF_{25-75}$ ” (n 58, 30%). При анализа с 4 групи установихме, че наличието на хоспитализация, обратно на очакванията, се явява слаб протективен фактор по отношение на дихателната функция (OR 0,449, 95% CI 0,206-0,978). Това би могло да се обясни, от една страна с индикациите за хоспитализация на децата с астма– при наличие на изразена симптоматика се хоспитализират деца с нормална спирометрия. От друга страна при хоспитализираните деца се оценява контрола на астмата, провежда се ФИД и се оптимизирана контролиращото лечение, което води до тяхната по-добра белодробна функция.

Установихме, че децата с периферна обструкция (SAO,  $FEV_1 \geq 80\%$  и  $MMEF_{25/75} < 65\%$ , независимо от изходния коефициент на  $FEV_1/FVC$ ) имат 2,388 пъти по голям риск от проява на някой от елементите на рисковия домейн (OR 95% CI 1.077-5.294). Същият резултат получихме и с логистична регресия (HR 2,27 95% CI 1,120-4,603). Децата от тази група имат 5,9 пъти (OR 95% CI 2,487-13,998) по-голяма вероятност за позитивиране на БДО за  $MMEF_{25/75}$  и цели 6,171 пъти (OR 95% CI 2,523-15,096) за  $\Delta FEV_1$  над 12% в сравнение с децата с нормален

изходен FEV<sub>1</sub> ≥80% без наличие на периферна обструкция (MMEF<sub>25-75</sub>≥65%). Доказахме и тенденция децата с периферна обструкция да имат лош контрол на астмата.

Няколко проучвания свързват **функцията на малките ДП със симптомите при астма.** (96) Наскоро Schiphof-Godart et al. селектират пациенти със SAD въз основа на FEF<sub>50</sub> от спирометрията и R5-R20 от IOS и установяват, че пациентите със SAD имат по-чести симптоми, индуцирани от физическо усилие, контакт с алергени и при промяна на времето. (266) Sirux V et al. установяват, че понижените изходни нива на FEF<sub>25-75</sub> повишават риска от дългосрочно персистиране на астмата и от по-тежка БХР, независимо от нивото на FEV<sub>1</sub>, т.е. независимо от ефекта на големите ДП (277) Според резултатите на Kanchongkittiphon et al., 79% от децата с персистираща астма имат нормален FEV<sub>1</sub>≥80% и 63% нормален FEV<sub>1</sub>/FVC≥80%, а ниският FEF<sub>25-75</sub> предоставя допълнителна информация за контрола на астмата, независимо от FEV<sub>1</sub> и FEV<sub>1</sub>/FVC. (179) С помощта на логистична регресия, Gibb et al. установяват, че FEF<sub>25-75</sub> <60% се асоциира с 2.50 пъти по-голяма вероятност за хоспитализация в предходната година (OR 2.50, CI 1.17-5.35) в сравнение с FEF<sub>25-75</sub> ≥60%, отново независимо от изходния FEV<sub>1</sub>. (119)

Tosca et al. доказват **корелация между FEF<sub>25-75</sub>, sIgE за домашна прах и FeNO** при деца с AP и/или астма и предполагат вероятна директна връзка между маркерите на алергично възпаление и SAO. (306) Обратно пропорционална зависимост между FEF<sub>25-75</sub> (≤65%) и FeNO при деца с астма и потенциалното значение на FEF<sub>25-75</sub> като индиректен маркер за възпаление в ДП се потвърждава и от други автори. (182) (160). Подобно на резултатите на Tosca et al. установихме значимо по-голям процент на децата, сенсibiliзирани към двата микроакара в домашна прах (*D. farinae* и *D. pteronyssimus*) в групата деца с периферна обструкция (SAO) в сравнение с децата с нормална функция, p 0,037.

Оценката на ДОК в процеса на интерпретация на спирометрията включва и визуална инспекция на формата на кривата. Обективен показател, даващ информация за формата на МДОК, е съотношението FEF<sub>25-75</sub>/FVC (сурогатен маркер за съотношението между размера на ДП спрямо размера на белия дроб). (168) (316) Vilozni et al. изследват формата на МДОК (FEF<sub>25-75</sub>/FVC) и установяват, че контурът на кривата при деца се различава значително от този при възрастни и може да изглежда “нормален” при деца с лека обструкция.(316)

Нашите резултати показаха статистически значима разлика между индекса  $FEF_{25-75}/FVC$  на здравите деца и на децата с астма ( $p < 0.0001$ ). Според очакванията при пациентите с астма кривата е подчертано обструктивна, независимо от стойността на изходния  $FEV_1$ . В групата с астма се установи и значима разлика във формата на ДОК ( $FEF_{25-75}/FVC$ ) в отговор на приложението на бронходилататор ( $p < 0,0001$ ), която обаче запазва своя подчертано обструктивен характер ( $FEF_{25-75}/FVC$  е под единица - 0,75; IQR 0,57-0,91).

Установи се значима разлика в средните стойности на основните показатели от изходната спирометрия, БДО ( $\Delta FEV_1$  и  $\Delta MMEF_{25-75}$ ) и  $FEF_{25-75}/FVC$  при групата деца с периферна обструкция (SAO) и тези с нормална функция. Децата със SAO имат значимо по-ниски стойности на всички изследвани индекси и по-висок БДО ( $p < 0,0001$ ).

От данните в литературата и получените от нас резултати можем да направим извода, че има една малка, но важна група астматици, с нормална изходна стойност за  $FEV_1$  и абнормен  $MMEF_{25-75}$ . Децата в тази група са с повишен риск от неблагоприятен изход (екзацербации, хоспитализации, прогресивно намаляване на белодробната функция, персистиращ БДО) и вероятно се нуждаят от преминаване на по-високо стъпало на контролиращото лечение след внимателна оценка на придържането към терапевтичния план и оценка на инхалаторната техника.

При децата с астма и нормален изходен  $FEV_1$  и нормален коефициент на Тифно ( $< LLN$ ), показателят  $MMEF_{25-75}$  може да се счита за маркер, предсказващ позитивирането на БДО ( $\Delta FEV_1$  % init.), тежестта на астмата/контрола и риска от екзацербации, пристъпи при физическо натоварване, както в научни проучвания, така и в клиничната практика. Използването на средните дебети и формалното им включване в официалните ръководства, обаче остава ограничено, поради голямата им вариабилност.

Изходният ФИД и ACQ скорът корелират слабо, но ако се комбинират могат да разкрият по-добре децата с риск от загуба на контрол, екзацербация и прогресивно влошаване на белодробната функция.

**По втората задача** от дисертационния труд се направи оценка на клиничното значение на БДТ и се изчисли чувствителността и специфичността на различните

дефиниции и прагове за БДО в процеса на диагностика и мониториране на детската астма.

Демонстрирането на бронхиална лабилност чрез измерване отговора към инхалаторни бронходилататори в помощ на диагностицирането и мониторирането на астмата в детска възраст продължава да представлява научен интерес въпреки дългата история на БДО.

“Идеалната” формула за експресия на БДО трябва да бъде независима от изходния  $FEV_1$  и да отразява истинския отговор към медикамента, да корелира добре с клиничния отговор, да позволява сравнение между субекти с различна изходна стойност и да дава информация за тежестта на пост-бронходилататорната обструкция. (86) Chhabra et al. сравняват четири индекса за представяне на БДО (промяната във  $FEV_1$ ) при възрастни с астма: като абсолютна промяна ( $\Delta FEV_1$ ), като процент от изходната стойност ( $\Delta FEV_1\% \text{init.}$ ), като процент от предвидената нормална стойност ( $\Delta FEV_1\% \text{pred.}$ ) и като процент от максимално постижимата обратимост ( $\Delta FEV_1 [\text{predicted-initial}]$ ). (86, 227) Авторите установяват, че  $\Delta FEV_1$ , както и  $\Delta FEV_1\% \text{pred.}$  са **незавими** от изходния  $FEV_1\% \text{pred.}$  за разлика от  $\Delta FEV_1\% \text{initial}$  и  $\Delta FEV_1 [\text{predicted-initial}]$ . Въпреки, че абсолютната промяна във  $FEV_1$  е стабилен и подходящ параметър за изразяване на БДО, стойността му не е коригирана спрямо детерминантите възраст, пол и ръст, определящи белодробния размер и не показва каква е разликата между пост-бронходилататорната и предвидената стойност. Най-широко прилаганата формула за изчисление на БДО -  $\Delta FEV_1\% \text{initial}$  зависи значително от изходната стойност за  $FEV_1$  (71, 86, 245, 322), следователно би показала по-голям БДО при субекти с по-ниска изходна стойност за  $FEV_1$ . Отнасянето на промяната във  $FEV_1$  спрямо предвидената стойност коригира факторите възраст, ръст и пол, определящи размера на белите дробове. Тази формула обаче има също своите недостатъци, т.к. при изчислението се приема, че предвидената стойност е максималната възможна. При пациент с изходна стойност за  $FEV_1$ , по-голяма от предвидената, изчислението на БДО по формулата  $\Delta FEV_1\% \text{ predicted}$  и  $\Delta FEV_1[\text{predicted-initial}]$  би дала безмислена стойност. (86)

При проведения корелационен анализ установихме отлична правопрпорционална зависимост между  $\Delta FEV_1$ , изчислен като процент от изходната стойност и  $\Delta FEV_1$  като процент от предвидената стойност (Spearman's rho 0,859, p=0, 000), аналогично на литературните данни. (86, 147, 316)

Потвърдихме значима зависимост на най-широко разпространената формула ( $\Delta FEV_1$  %init.) от изходния  $FEV_1$ %pred. (Spearman's rho=-0,567). За представянето на БДО като абсолютна промяна (в mL) се потвърди слаба, но значима корелация с възрастта, ръста, теглото и BMI (Spearman's rho~0.3).

При прилагане на ERS/ATS критериите ( $\Delta FEV_1$  %init. $\geq 12\%$  и  $\geq 200$  mL), се разкриха по-малък брой деца с позитивен БДО, подчертано за възрастовата група под 12 години, в сравнение с прилагането на критериите на GINA 2016 -  $\Delta FEV_1$  %init. $\geq 12\%$ , без условието за значим праг на абсолютната промяна  $\geq 200$  mL за деца под 12 години. Следователно може да се направи изводът, че придържането към актуализираните критерии на GINA 2016 би повишило разкриваемостта на децата с бронхиална лабилност, подчертано за възрастта под 12 години.

Валидността на най-често използваната дефиниция за БДО ( $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ ) остава спорна в детската възраст. Този праг за клинично значим БДО се основава предимно на проучвания при възрастни пациенти с астма и здрави контроли. (таблица 81) Малкото проучвания при деца, в които се дефинира праг за бронходилататорната промяна на  $FEV_1$  като процент от изходната и като процент от предвидената варират значително: от 7,5% до 14% и от 9% до 10% респективно. (таблица 77). Разликите се дължат вероятно на различните възрастови групи на изследваните деца – училищна и предучилищна възраст, както и на различия в дизайна на проучванията – популационни и тип “случай-контрол”.(77)

За изследваната популация деца с астма и контролна група здрави деца, изчислихме площ под кривата 0,924 (95% CI 0,887-0,961) за БДО ( $\Delta FEV_1$  %init.). Праг 6,15% за позитивен БДО ( $\Delta FEV_1$  %init.) показва най-доброто съчетание между чувствителност (82,8%) и специфичност (100%) при разграничаване на здравите контроли от децата с астма. За “класическия” праг за позитивен БДО (ERS/ATS;GINA)  $\geq 12\%$ , се изчисли по-ниска чувствителност - 60,9% при 100% специфичност. Най-широко дискутирания и проучван праг за клинично значим БДО при деца  $\geq 9\%$  е с чувствителност 73% при 100% специфичност, която е близка до съобщаваната в литературата за специфичността и по-висока за чувствителността. По-високата стойност на изчислената чувствителност би могла да се обясни със стриктния подбор на контролната група деца – само такива с отрицателна анамнеза за предшестващи прояви на бронхиална обструкция и АР.

Източник	Показател БДО	Праг (cut-off)	Чувств.	Спец.	Здрави контроли
<b>1.Vilozni 2016</b> 3-6 години (316)	$\Delta FEV_1$ $\Delta FVC$ $\Delta FEF_{25-75\%}$	>9.2% >9.7% >18.5%	91.8%		
<b>3.Passerini 2014</b> 3-5.9 години здрави vs БА (197)	$\Delta FEF_{25-75\%}$ initial $\Delta FEV_{0.5\%}$ initial $\Delta FEV_1\%$ initial	>25% >11% >10%	41% 30% 12%	80% 90% 84%	
<b>4.Sze Man Tse 2013</b> (CAMP) (307) здрави vs БА	$\Delta FEV_1\%$ initial	$\geq 12\%$ $\geq 8\%$ $\geq 5\%$	35.6% 54.4% 73.6%	89.5% 76.5% 63.5%	
<b>5.YH Shin 2012</b> 2-6 год. (272)	$\Delta FEV_1\%$ initial	$\geq 9\%$	53%	93%	Mean 2.45 95% UCI 13%
<b>6. Borrego et al 2012</b> (66) 5.1+/-0.9г.	$\Delta FEV_1\%$ initial				Mean(SD)-4.7(6.8) 95% UCI 19%
<b>7.Galant 2011(129)</b>	$\Delta FEV_1\%$ initial	$\geq 9\%$ корелира с лош контрол			
<b>8.Antunes 2009 5-10 г.</b>	$\Delta FEV_1\%$ initial	$\geq 9\%$			
<b>9.Levy ML 2009</b> (GPIAG/ARTP) (196)	$\Delta FEV_1\%$ initial $\Delta FEF_{25-75\%}$	$\geq 12\%$ $\geq 15-25\%$			
<b>10.Kjaer HF2008</b> DARC 6г. (185)	$\Delta FEV_1\%$ initial	7.8%	46%	92%	$\Delta FEV_1$ 3.1%
<b>11.Beydon 2007</b> 5-10 год. (59)	$\Delta FEV_1\%$ initial	$\geq 9\%$			
<b>12.Galant et al 2007</b> 5-10 год. (128)	$\Delta FEV_1\%$ initial	$\geq 9\%$	42.5%	86.3%	$\Delta FEV_1$ -2.2%
<b>13.Dundas et al 2005</b> 5-10 год. (113)	$\Delta FEV_1\%$ initial	$\geq 9\%$	35%	98%	$\Delta FEV_1$ -3.8%
<b>14.Bussamra 2005(79)</b>	$\Delta FEV_1$ absolute $\Delta FEV_1\%$ initial $\Delta FEV_1\%$ predicted	>265 mL >14.2% >10%			
<b>15.Pardos-Martinez</b> 2002 (7-14г.) (234)	$\Delta FEV_1\%$ initial	>9%			
<b>16.Goldstein 2001</b> 0.1-2.9 г. (139)	$\Delta FEV_{0.5\%}$ initial $\Delta FEF_{25-75\%}$				2.2% 3.7%
<b>17.Delanghe K 2001</b> (110) Здрави 7-14г.	$\Delta FEV_1\%$ initial				$\Delta FEV_1$ 4% $\Delta FEF_{50\%}$ 9%
<b>18.Waalkens H 1993</b> 7-16г. (147)	$\Delta FEV_1\%$ predicted $\Delta FEV_1$ (l)	$\Delta FEV_1\%$ pred.> 7% слабо корелира сБХР			
<b>21.Riedel F 1986</b> (253)ученици	$\Delta FEV_1$ $\Delta PEF_{FR}$ $\Delta FEF_{75}$				mean 6.3% mean 5.8% mean 5.9%
<b>22.Strachan 1983</b> (112) 7години	$\Delta FEV_1\%$ initial				$\geq 10.2\%$ 95-ти перс.
<b>23.Casan et al 1983</b> 6-22 г. (81)	$\Delta FEV_1\%$ initial $FEF_{25-75}$				3.3 +/- 3.4% 10.1+/-8.8%
<b>24.Екво Е 1982</b> Isoproterenol здрави деца(118)	$FEF_{75}$ $FEF_{25-75}$ $FEV_1$				16 $\pm$ 2.8% 9+1.6% 1.3 $\pm$ 0.4%

Таблица 81 Праг за сигнификантен БДО - Систематичен обзор

Както отбелязват и авторите, разработващи проучвания за БДО при деца, преди да бъде наложен 9% праг за БДО като диагностичен тест за астма в детска възраст, е необходимо провеждане на проспективно неселектирано кохортно проучване на този показател, т.к. диагностичната му стойност може да варира в зависимост от **честотата на ”свиркането”/астмата в изследваната популация.**

БДО е тест с много висока специфичност, но относително ниска чувствителност при потвърждаването на диагнозата астма и вероятно би имал по-голяма клинична полза в процеса на мониториране на детската астма, особено преди започване на лечение с ИКС. (197) Високият БДО се асоциира с лош контрол на астмата, повишен риск от екзацербация и наличие на активно възпаление на ДП, БХР и добър терапевтичен отговор към ИКС. (129, 137, 301)

Galant et al. изследват връзката между БДО при различни прагове и лошият контрол на астмата. Чрез мултивариабилен регресионен анализ установяват, че БДО  $\geq 10\%$  и  $\geq 12\%$  се асоциира с лош контрол на астмата и атопия, с нощни симптоми при момичета (OR 3,4; 3,8;  $p < 0,01$ ), нужда от  $\beta 2$ -агонисти (OR 1,7; 2,8;  $p < 0,01$ ), ограничение във физическата активност (OR 2,2; 2,5;  $p < 0,01$ ) само в групата на стероидно наивните. (129) Праг  $\geq 10\%$  дава сходни резултати с класическия  $\geq 12\%$ , но с по-висока чувствителност, което го прави компромисен за взаимовръзката между контрола на астмата и идентифицирането на децата с потенциално висок риск, **но само за такива без контролиращо лечение в последните 6-8 седмици.** Праг  $\geq 8\%$  (над естествената вариабилност) също е показател за лош контрол и възпаление на ДП с висока чувствителност, но по-ниска специфичност.

За да оценим клиничното значение на БДО при различни прагове за позитивност и връзката му с клиничния контрол на симптомите и факторите от рисковия домейн, приложихме логистичен регресионен анализ и анализ тип “case-control study”. Получените резултати се доближават до тези от литературата. При деца с диагностицирана астма, независимо от изходния FEV<sub>1</sub> и контролиращата терапия, праг за  $\Delta FEV_1 \% \text{init.} \geq 8\%$  се асоциира с 2,369 (95% CI 1.077-5.213) пъти по-висок риск от поне 1 хоспитализация през предходната година и 2,871 (95% CI 1,239-6, 653) пъти по-висок риск за отсъствие от училище заради астмата. Тази зависимост, макар и по-слаба се запазва и при праг за БДО  $\geq 9\%$  и  $\geq 11\%$ , съответно 2,282 пъти и 2,159 пъти за риска от хоспитализации.

Деца с БДО  $\Delta FEV_1\%_{init} \geq 10\%$  имат три пъти по-голяма вероятност за проява на пристъпи при физическо натоварване с OR 3.09 (CI 1.101-8.674). Класическият праг за БДО  $\geq 12\%$  не може да предскаже риска от хоспитализации, но се асоциира с 3,142 (95% CI 1,505-6,562) по-голяма вероятност за отсъствие от училище заради астмата. В изследваната популация не открихме връзка между БДО и атопичния статус на децата (основните групи аероалергени).

Подобно на Galant et al. в групата на децата, лекувани с ИКС установихме, че **БДО може да разкрие децата с висок риск при използване на cut-off 12% и 11%**, но не и при използване на по-нисък праг за значим БДО. При стероидно наивните пациенти доказахме, че БДО над 12% увеличава вероятността за изява на поне един от елементите на рисковия домейн 2,66 пъти (95%CI 1,08-6,669).

Липсата на консенсус за формулата и показателят, който да отразява БДО, води до редица проучвания при деца и възрастни, проведени в търсене както на идеалния праг, така и на “идеалния” параметър.

Castro et al. (83) провеждат сравнителен анализ на четири алтернативни критерия за оценка на БДО [ $\Delta PEF\%$ ;  $\Delta FEF_{25-75}\%$ ,  $\Delta sGaw$ ,  $\Delta PEF(1)$  и  $\Delta FEF_{25-75}(1)$ ] при възрастни с лека към умерена бронхиална обструкция. Три от алтернативните критерии показват  $AUC > 0.070$  с праг на значим отговор, много близък до изчисления от нас:  $\Delta PEF \geq 8\%$ ;  $\Delta FEF_{25-75} \geq 27\%$ ,  $\Delta sGaw \geq 25\%$ , което потвърждава полезността им като критерии за позитивен БДО. За най-добър праг за  $\Delta MMEF_{75/25, \%_{init}}$  **определихме 29,9%** (30%), който показва 84,1% чувствителност и 73,8% специфичност, с позитивна предиктивна стойност (PPV) 84 и негативна предиктивна стойност (NPV) 73,9. За  $\Delta PEF\%_{init}$  дефинирахме праг **9,35%** с оптимално съотношение на чувствителност и специфичност (76,6%, респективно 85,4%). Vilozni et al. демонстрират чувствителност на пост-бронходилататорното нарастване на  $\Delta FEF_{25-75} \geq 18.2\%$  над 91.6%, дори при деца с лека астма. Позитивният отговор за  $FEF_{25-75}\%$  корелира с тежестта на обструкцията при всички тежести на астмата. Авторите определят праг 9.2% за  $\Delta FEV_1$  като клинично значим БДО. Passerini et al. (197) установяват, че БДО  $\Delta FEF_{25-75} \geq 25\%$  разграничава най-добре децата с астма от здравите с чувствителност 41% и специфичност 80%. Най-добро съотношение за позитивна вероятност според авторите има праг за  $\Delta FEV_{0.5} > 11\%$  (чувствителност 30% и

специфичност 90%). По-нисък праг за БДО дефинират и Szeffler et al. -  $\Delta FEV_1 \geq 7.5\%$ . (297)

Голям е интересът към БДО при деца с нормална изходна спирометрия. Cut-off между 60% и 70% за  $FEF_{25-75}$  е най-добър в предсказването на позитивен БДО ( $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ ) при нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$ . (100) Според Simon et al.  $FEF_{25-75} < 68\%$  показва 95% чувствителност и 63% специфичност за предсказване на 20 процентно увеличение на  $FEV_1$  след инхалиране на Albuterol. (274) Близки до тези резултати получихме и при нашия анализ на чувствителността и специфичността на основните показатели от изходната спирометрия за предсказване на позитивен БДО по класическите критерии ( $\Delta FEV_1 \% \text{ init.} \geq 12\%$ ). Най-голяма диагностична сила (AUC 0,843 CI 0,781-0,845) демонстрира  $MMEF_{25/75}$  с най-добър cut-off, съчетаващ максимална чувствителност и специфичност (77,8%, респективно 78,8%) **под 58,1%**, която е близка до долната граница на нормата за този показател, съобщаваната по литературни данни (60%, 65%). (251, 274) Праг  $MMEF_{25/75} < 65\%$  в изследваната популация показва висока чувствителност 82,7%, но по-ниска специфичност 54,5%.

В изследваната популация деца с астма идентифицирахме малка група деца, едва 16,4%, с нисък изходен  $FEV_1 < 80\%$  и отрицателен БДО ( $\Delta FEV_1 \% \text{ init.} \geq 12\%$ ). Характерно за тях е високият процент деца без контролираща терапия (81,8%) и лошият и граничен контрол на астмата с две и повече екзацербации и хоспитализации през предходната година. Почти половината от децата с необратима или частично бронхиална обструкция (45,5%) са изненадващо с поднормено тегло (под 3-ти перцентил).

Съществуват доказателства за развитие на процеси на ремоделиране на ДП още от ранна детска възраст. (111, 250) (98) Персистирането във времето на позитивен БДО при даден пациент може да означава липса на значимо ремоделиране, но от клинична гледна точка се смята, че е резултат на неповлияна бронхиална обструкция или неадекватно лечение. (301) В кохортата CAMP Sharma и сътр. (270) установяват, че деца с лека до умерена астма и персистиращ БДО над 12% имат лоша прогноза с по-чести хоспитализации, по-честа употреба на перорални КС, нощни симптоми, отсъствие от училище и по-нисък пре-бронходилататорен  $FEV_1$  в края на четвъртата година. Анализът им показва, че е възможно традиционният праг за БДО да е твърде консервативен за детската

възраст, като **подобрене** на  $FEV_1 \geq 8\%$  (над естествената вариабилност на изследването) **би могло да се приеме за клинично значим отговор.**(270) (239)

При проследяване на децата с позитивен БДО, лекувани една година с ИКС за период до една година, при 22% установихме персистиране на положителен БДО ( $\Delta FEV_1\%pred. \geq 12\%$ ) със статистически значимо по-ниски средни стойности на  $FEV_1\% pred$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $MMEF_{50\%pred}$ ,  $MMEF_{25/75\%pred}$ . в сравнение с децата с отрицателен БДО ( $p < 0.05$ ). При всички деца доминираше подобрен контрол (ACQ) в сравнение с изходната оценка ( $p > 0.005$ ), но се установи по-голяма вероятност за положителен БДО при децата, които са били хоспитализирани през последните 12 месеца.

БДТ е широко използван при потвърждаване на диагнозата астма, но може да бъде и надежден метод и за проследяване контрола на деца с астма. При децата с персистиращ позитивен БДО, въпреки наличието на добър клиничен контрол (ACQ), вероятно е необходимо преминаване на по-високо стъпало на контролиращото лечение след внимателна оценка на комплайнса и на инхалаторната техника.

Утвърждаването на адаптирани за детската възраст спирометрични критерии в допълнение към оценката на клиничните симптоми и физикалното изследване би подобрило съществено контрола на астмата, взимането на правилни терапевтични решения и идентифициране на риска от прогресивна загуба на белодробна функция.

В **задача 3** се приложи референтното уравнение GLI 2012 към основните белодробни функционални показатели на българската популация деца с астма и се сравни интерпретация на резултатите от спирометрията при използване на фиксиран cut-off с долната граница на нормата (LLN) и метода z-скор.

GLI 2012 (Quanjer P.H., Stanojevic S.) е първото референтно уравнение за изчисление на предвидените стойности на спирометричните индекси, в което са обобщени данни за възрасти от 3 до 95 години и етнически и географски групи от 26 страни.(287) Включването на голям брой здрави деца и подрастващи позволява да се създадат предвидени стойности, които осигуряват по-плавно преминаване от подрастващите към възрастните в сравнение с уравнения, в които са използвани данни само от здрави възрастни или само здрави деца. Така например съотношението  $FEV_1/FVC$  намалява постепенно до юношеството,

поради по-бързото нарастване на FVC в сравнение с TLC и FEV<sub>1</sub>, когато тази тенденция се обръща и съотношението започва да нараства.

С помощта на софтуерен програмен продукт Spirxpert (<http://www.spirxpert.com>) данните от изходната спирометрия на 172 от децата с астма бяха изчислени като процент от предвидената стойност по референтното уравнение GLI 2012. Това позволи да се сравни класифицирането на децата като такива с нормална функция и с обструкция според двете референтни уравнения, както като фиксиран праг от 80% от предвиденото, така и като праг под долната граница на нормата (LLN). При сравняване на FEV<sub>1</sub> LLN (под 5-ти перцентил) по Zapletal с FEV<sub>1</sub> LLN (под 5-ти перцентил) по GLI 2012 се установи, че при изчисление на предвидената стойност по Zapletal се „изпускат“ 22 от 76 деца с бронхиална обструкция по уравнението GLI 2012. При използване на фиксиран cut-off 80% вместо LLN (5-ти перцентил) този дял се увеличава на 29 от 73 деца. От друга страна, използвайки GLI 2012 с фиксиран cut-off в сравнение с LLN (5-ти перцентил) по Zapletal също се пропускат, но само 3 деца.

Поставянето на клинична диагноза е изкуство, в което резултатите от спирометрията помагат за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата. Даден резултат се счита за патологичен, когато е извън границата на нормата, която обичайно се дефинира от средната  $\pm 2SD$  (по-точно 1,96), което отговаря интервала между 2,5-ти и 97,5-ти перцентил на разпределението. Както ERS, така и AST (49, 75) препоръчват използването на 5-ти перцентил за дефиниране на долната граница на нормата (LLN), който отговаря на -1,64 z-скор. Индексът z-скор показва на колко стандартни отклонения се намира измерената стойност от предвидената. При използването му, за разлика от % от предвиденото, се избягва грешка, която може да възникне в резултат на различия в пола, възрастта, ръста и етническата принадлежност.

Използването на 2,5-тия перцентил за LLN, отговаряща на z-скор -1,96, е подходящ и препоръчителен само при скрининг, докато при субекти с предварителни данни за белодробно заболяване гранично ниските стойности за FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>, FVC е по-вероятно да са асоциирани с болест. По тази причина за LLN клинично по-приемлив е 5-тият перцентил (z-скор -1,64).

В клиничната практика най-често за LLN се използва 80% от предвидената стойност. Истинската LLN, изразена чрез % от предвиденото, обаче варира значително с възрастта. Използването на 80% от предвиденото като фиксирана

LLN за FEV<sub>1</sub> води до висок процент фалшиво положителни сред по-възрастните пациенти (над 70 години), докато използването на <0,7 като праг за абнормен FEV<sub>1</sub>/FVC води до подценяване на диагностицирането на бронхиалната обструкция в детската възраст и я свръх диагностицира при възрастните.

В изследваната популация деца (Zapletal) дори при използването на по-висок праг за нормален FEV<sub>1</sub>/FVC (препоръчвания от NAEP 85% от предвиденото), вместо 70% (0,7), бронхиална обструкция се диагностицира при 45 деца, докато с прилагането на LLN (под 5-ти перцентил) се разкриват допълнително 20 деца с FEV<sub>1</sub>/FVC под LLN, т.е. с бронхиална обструкция. При децата на възраст до 6 год. или с ръст до 115 cm и над 180 cm чувствителността на Zapletal спрямо GLI 2012 спада до 40% при използване на LLN метода.

Резултатите от тази задача демонстрират важноста на използвания референтен източник при интерпретирането на спирометричните резултати особено в предучилищна възраст и във възрастта на преход от юношество в зряла възраст.

При прилагането на GLI 2012 към база данни за изследван контингент от здрави български деца на възраст 7-18 години Мандаджиева и кол. демонстрират, “че получените предвидени стойности за основните спирометрични показатели са в рамките на  $\pm 2$  z-скор, което от своя страна означава, че тези уравнения са подходящи за приложение в тази популация и съответно възрастов диапазон.” (16, 32) Авторите уточняват, че е необходима по-нататъшна оценка и валидизиране в по-широк възрастов интервал, за да бъдат разкрити възможностите за плавно преминаване на предвидените стойности на белодробните функционални показатели, особено на границата деца-възрастни.

За подобряване на качеството на интерпретацията на спирометрията в детска възраст и класифициране на децата като такива с нормална или нарушена функция, съответно такива с и без бронхиална обструкция, биха допринесли общите усилия на патофизиолози и клиницисти в разработването и утвърждаването на референтно уравнение, което да обхваща голям брой здрави българи от всички възрасти, което най-добре би съответствало на анатомичните и физиологични особености на българската популация.

В **задача 4** се определи атопичният статус на изследваната група деца с астма и се потърсеха корелации с белодробната функция, тежестта и контрола на астмата и наличието на съпътстващ AP.

В епидемиологичните проучвания атопията и алергията неизменно се асоциират като рисков фактор за бронхиална хиперреактивност и астма при деца и възрастни. (120, 227) Диагнозата на IgE-медираната хиперсензитивност се основава на позитивната анамнеза за собствен атопичен терен, кожно-алергични тестове и/или изследване на специфични IgE (sIgE). Изследването на алергичната сенсibiliзация чрез наличните екстракт-базирани методи като КАП има своите диагностични ограничения по отношение на конкордантността (298), кръстосаната реактивност и прогнозирането на тежки алергични реакции. При деца с персистираща астма характеризирането на атопичния статус е комплексно и често изисква провеждане, както на *in vivo*, така и *in vitro* тестове. (280)

Известно е, че серумната концентрация на общите IgE има висока специфичност, но ниска чувствителност при определяне на атопичния статус. При наличие на повишени общи IgE има голяма вероятност пациентът да е атопик, но ако са в норма, атопия не може да бъде изключена. (260) Това твърдение се подкрепи и от двата анализа на ROC криви за специфичност и чувствителност на общите IgE за разкриване на атопиците, определени като такива според наличието на позитивни sIgE (Euroimmun; ImmunoCAP). И при двата сравнявани имунологични метода за детекция на sIgE се установи много добра специфичност, но ниска чувствителност дори при висок титър за общите IgE (>142,5 U/ml и >368,5 U/ml респективно).

Нивото на общите IgE сред атопиците корелира с размера на таргетния орган, като най-ниски стойности се отчитат при лица с АР, най-високи при такива с АД и междинни за астматици. (54) Това се потвърди и от нашите резултати. Средната стойност на тоталните IgE е значимо по-висока при децата с астма и АР в сравнение с тези без придружаващ АР. (p 0,005). С метода  $\chi$  квадрат доказахме, че сред групата на поли-сенсibiliзираните деца много по-често се наблюдават пациенти с висок или граничен IgE, в сравнение с не-атопиците или моно-сенсibiliзираните (p 0,003). За АД от анамнезата съобщиха 18 деца, за едва 6 от които има изследвани общи IgE. Не се установи значима връзка между двата показателя, което може да се дължи на малкия размер на извадката.

При здрави субекти нивото на общите IgE нараства от раждането (0-1 KU/l) до юношеството, след което намалява бавно до достигане на плато при 20-30 годишните. (40, 78, 149) Нашите резултати в съзвучие с литературата показват значимо нарастване на средната стойност на общите IgE с възрастта, с

изключение на групата над 16 г., чийто доверителен интервал е неинформативно широк. (30, 35, 240) Те отговарят и на заложените от производителя референтни стойности за горна граница на нормата, които са възрастово-зависими за деца до 15 години (виж материали и методи).

При момчетата установихме малко по-висока средна стойност на общите IgE, без разликата да достига статистическа значимост. ( $p < 0,05$ ) Тя не кореспондира с резултата за sIgE, според който има лек превес на atopичните момчета. Този резултат се разминава със съобщаваните от други автори, които установяват по-високи концентрации на общите IgE при момчетата за всички възрастови групи. (104)

Алерген-специфичните IgE имат голямо предимство особено в разкриването на деца с клинично неизявена алергия. Децата с позитивни sIgE в изследваната популация са 73%, за които при едва половината има позитивна анамнеза за собствен atopичен терен. Установи се по-висок процент на сенсibiliзирани спрямо аероалергени (64%) в сравнение с тези с atopична готовност спрямо хранителни алергени (43%). Това съотношение отговаря на данните в литературата за тестваната възрастова група. За разлика от тях при кърмачетата преобладава atopичната готовност спрямо хранителни алергени. (8)

Сенсibiliзирането към алергени от различни източници е често наблюдавано при деца с персистираща астма, като наличието на алергия повлиява, както курса на заболяването, така и изявата на симптоматика. (167) (88) (137) При случаите с персистираща астма не установихме значима разлика в честота на децата с AP, със собствен atopичен терен, както и с повишени sIgE в сравнение с децата с интермитентно протичане. За общите IgE се установиха по-високи средни нива, но без статистическа значимост. Прави впечатление, че децата с персистираща астма, обаче в по-голям процент позитивират sIgE спрямо епидермиса на домашни животни (куче и котка) и спори на гъби (*Alternaria alt* и *Cladosporium*). Общо децата, сенсibiliзирани към поне един от тестваните аероалергени (група на “atопиците”) са с по-тежка астма с по-лош контрол и по-често демонстрират бронхиална лабилност (позитивен БДО  $\geq 9\%$ ).

С оглед дефинирането на стратегия за избягване на алергенна експозиция, международните протоколи включват изследване на sIgE антитела за идентифициране на подлежаща коморбидност. (78) (67) (67, 150, 280) Литературните данни сочат, че мултиалергенните скринингови методи за

детекция на аероалергени в комбинация с хранителен алергенен микс, каквито са и двата, използвани в настоящия труд (Euroimmun Pediatrics и ImmunoCAP Phadiatop/fx5), са по-ефективни за характеризиране атопичния статус на деца с астма от измерването на индивидуални алерген-специфични IgE. (298)

Според резултатите от няколко проучвания алергичната сенсibiliзация при деца под 7 год. възраст увеличава вероятността рекурентните епизоди на бронхиална обструкция да се дължат на астма, особено при момчетата. (45, 162, 200, 320) В проспективната кохорта ECA (Environment and Childhood Asthma) Novland et al. установяват, че около 30-40% от децата в юношеска възраст са сенсibiliзирани към поне един алерген, но много от тях никога не проявяват симптоми на астма. (157)

Позитивиране на sIgE (титър  $\geq 0.35$  IU/l или GRADE 1) спрямо поне един аероалергени установихме при 83% от децата с астма - 34 момчета (80%) и 57 момчета (87%). Най-честите аероалергени в изследваната популация деца с астма, независимо от наличието на придружаващ AP, са микроакарите в домашна прах (на първо място *D. pteronyssimus*), тревните полени, следвани от *D. farinae*, *Alternaria alt.* в мухъл и плесен и от домашните животни – котка. При 41% от децата се отчете висок клас по EAST системата (над 3, отговарящ на титър 3.5 kUA/l). Сред тези деца най-често се позитивират sIgE спрямо котка в 60%, следвани от *D. farinae* в 45% и в по-малък процент спрямо тревен микс в 28% и спрямо гъбичната спора *Alternaria alt* в 15%.

От гореизложените данни може да се направи изводът, че водещите алергени при изследваната група деца с астма не се различава съществено от атопичния профил, съобщаван по литературни данни.

Резултатите ни показаха, че позитивирането на специфични IgE спрямо тревни полени се наблюдава по-често в юношеската възраст ( $p < 0,000$ ). Тези пациенти по-често съобщават за пристъпи, провокирани от контакт с алерген ( $p < 0,006$ ), ограничение във физическата активност ( $p < 0,017$ ) и симптоми на AP (сезонен/целогодишен) ( $p < 0,003$ ).

Проверихме дали аероалергените в домашна прах (микроакари) и в епидермиса на котка и куче, които по литературни данни се дефинират като рискови, се асоциират с по-висок титър общи IgE и по-нисък MMEF<sub>25-75</sub> %pred. С показателя MMEF<sub>25-75</sub> %pred. такава връзка не се доказва. Алергичната

сенсibiliзация към домашна прах (*D. pteronyssimus* и *D. farinae*) като EAST клас не показва корелация с БДО. Наличието на sIgE антитела спрямо **D. farinae**, обаче се асоциира с **по-лош контрол на астмата**, както при титър  $\geq 1$  EAST клас ( $p = 0,006$ ), така и при титър  $\geq 3$  EAST клас ( $p = 0,013$ ). Наличието на антитела към *D. farinae* се асоциира и с **наличието на екзацербации** на астмата през предходните 12 месеца, при титър  $\geq 3$  EAST клас ( $p = 0,068$ ). Всички деца, които са позитивни за *D. farinae* ( $\geq 3$  EAST клас) са имали поне една екзацербация на астмата през предходната година.

Много алергени по химическа структура са гликопротеини с олигозахаридни странични вериги. Такива кръстосано реагиращи въглехидратни детерминанти (CCD) могат да бъдат открити в редица алергени от растителен и животински произход. Счита се, че наличието на sIgE антитела срещу CCD няма съществено значение за диагнозата и с това усложнява интерпретацията на позитивните *in vitro* тестове. От изследваните 110 изследвани деца при 8.2% се позитивираха sIgE антитела срещу CCD маркера. Те съставляват 11% от децата с поленова алергия. При всички от тях са отчетени поне един позитивен титър sIgE срещу хранителни алергени и спрямо поне един инхалаторен алерген. Всички деца с позитивен CCD са поли сенсibiliзирани – две трети са позитивни спрямо тревен микс, а половината са с множествена поленова алергия. Установената честотата на позитивиране на CCD маркера е сходна до тази съобщавана от други автори - 5,6%, като CCD сенсibiliзацията се асоциира по-често с поленова сенсibiliзация, отколкото към микроакари в домашната прах. (315) Други автори съобщават по-висока честота - 18% от атопичните пациенти до средно 20% от пациентите с множествена поленова алергия). (43, 46, 155)

Установихме, че децата, които са алергични към тревни полени, показват склонност към съпътстваща алергия и към котка, което съответства на данните в литературата.(50, 164)

Водещите хранителни алергени, които установихме са картоф, ябълка, фъстък, морков, всички от групата на растителните храни. Нито едно от “позитивните” деца не съобщи за клинично изявена хранителна алергия. Позитивирането на sIgE антитела към лешник корелират значимо с позитивиране на sIgE спрямо дървесния полен бреза и тревен микс, антителата към морков с бреза и към ябълка и картоф с гъбичната спора *Cladosporium*. Алергични реакции към растителни храни е възможно да възникнат и в резултат на кръстосано

реагиращи IgE антитела. Кръстосаните реакции възникват в резултат на структурно сходство в протеиновата структура на храната и кореспондиращите растителни инхалаторни алергени. Регистрирането на позитивни sIgE антитела към картоф, ябълка и морков вероятно се дължат на кръстосана реактивност с тревните и дървесни полени, които са сред водещите аероалергени в изследваната популация.

Значима функционална корелация между сенсibiliзирането спрямо лешник и двете главни поленови групи – тревни и дървесни (тревен микс и бреза) се съобщава от Балчева и сътр. в изследване на sIgE при пациенти с OAS (орален алергичен синдром). (53) IgE антителата, насочени срещу въглехидратните епитопи на растителните гликопротеини, т.нар. N-гликани, се установяват при 10-20% от пациентите с поленова алергия. (124) Тези IgE антитела демонстрират силна кръстосана реактивност спрямо всички растителни храни. (299) В повечето случаи антителата са биологично неактивни, следователно **без никаква клинична** значимост. (209)

Повечето епидемиологични проучвания сочат, че поленовата сенсibiliзация е минимален риск за астма в общата популация. (164, 236) За децата, при които се позитивират sIgE антитела спрямо котка, куче, Cladosporium, Aspergillus, див пелин от аеро-алергените и соя – от хранителните алергени се установи **по-голям риск за хоспитализация по повод екзацербация** на бронхиалната астма. ( $p < 0.05$ ), при алергична сенсibiliзация спрямо куче връзката е несигнификантна (тенденция  $p = 0.052$ ) Единственият поленов алерген, за който установихме асоциация с повишен риск от хоспитализация по повод астма екзацербация е дивият пелин. Такава не се установи за тревния микс и брезата, които са най-честите причинители на полиноза по нашите географски ширини. Това би могло да се обясни с големия размер на поленовите частици, който прави пенетрацията им в долните ДП необичайна. При определени обстоятелства с много голяма експозиция на трева и бреза са докладвани случаи с клинична екзацербация на астмата, възпаление в долните ДП и неспецифична БХР. (227)

Серологичната диагностика на атопията започва през 1968 година с доказването на връзка между сенсibiliзацията на организма и новооткрития клас човешки имуноглобулини, наречен IgE. (58) Радиоалергосорбентните тестове (radioallergosorbent test – RAST) исторически са първите тестове за

детекция на серумни алерген-специфични антитела.(149) Първата генерация количествени тестове (RAST, MAST, EAST) еволюират през втора генерация полу-количествени IgE тестове (AutoCAP, Alastat, HYTech, Matrix, MagicLite) до съвременните качествени автоанализатори от трето поколение.(149) Две от най-широкоизползваните имунологични методики от трето поколение са системата ImmunoCAP System (Phadia, Thermo Scientific, Uppsala, Sweden) и Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Химическият анализ е подобен на оригиналния RAST, но се използват неизотопни маркери, изследването е по-бързо, с подобрена прецизност, точност и аналитична чувствителност. (170)

Мулти-алергенните скринингови тестове са създадени, за да измерят sIgE към множество алергени в един анализ. Алергени от различни групи (домашен прах, епидермиса на домашни животни, тревни, дървесни полени, спори на гъби) или множество алергени от една и съща група (напр. мухъл - *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*) са заложили в една обща солидна фаза.

Според данни, цитирани от производителя, ImmunoCAP Phadiatop демонстрира 91% специфичност, 89% ефективност и 91% коректно класифициране на пациентите (атопични/неатопични) в проучване, проведено при 836 пациента със симптоми, отговарящи на алергия, в шест независими центъра (Италия, Испания, Германия, Холандия, Швеция, Великобритания). В проучването е използван праг за специфичния IgE калибратор със стойност 0.35 kUA/l (159), какъвто бе използван и в настоящия труд.

В задача 6 сравнихме чувствителността и специфичността на използвания в настоящия дисертационен труд имунологичен метод за серологична оценка на atopичния статус EAST Euroimmun pediatric имуноблот спрямо комбинацията ImmunoCAP Phadiatop (мисктура от аероалергени) и MultiCap fx5 (хранителния микс), възприета като “златен стандарт” за мултискринингов тестов.

Използването на мултиалергенен скрининг за аероалергени (Phadiatop) в комбинация с хранителен алергенен микс (fx5) е по-ефективен от измерването на индивидуални алерген-специфични IgE при характеризиране atopичния статус на деца с астма. Използвани заедно, при изследване на деца над 4 годишна възраст, тези два теста демонстрират позитивна предиктивна стойност 97.4% за което и да е подозирано алергично заболяване (астма, АР, АД/екзема синдром, хранителна алергия). Поради това методиката ImmunoCAP се счита за златен стандарт, както в клиничната практика, така и при провеждането на научни

изследвания. ImmunoCAP Phadiatop/ fx5 има най-висока предиктивна стойност за определяне на атопия от който и да е наличен лабораторен тест (Phadiatop за деца над 12 и в комбинация с fx5 – под 12 години).

Сравнихме чувствителността на ImmunoCAP Phadiatop (микстура от микроакари, плесени, дървесни и тревни алергени, плевели, алергени от куче и котка) спрямо съответните аероалергени от EUROIMMUN pediatric. Резултатите показват, че при стойности на EUROIMMUN Pediatric аеро над 1 EAST клас се установяват 100% чувствителност, но едва 40% специфичност (PPV 68.1%, NPV 100%), докато при стойности над EAST клас 2 – 98,3% чувствителност и 87,6% специфичност (PPV 94.4%, NPV 96%), която е близка до съобщаваната в литературата. При множествен анализ за аеро алергените ROC кривите остават значими единствено за *D. farinae*, котка и тревен микс. За останалите включени в панела аероалергени (куче, бреза и див пелин) EUROIMMUN няма добри предиктивни свойства. По литературни данни чувствителността на EUROLINE спрямо Phadia CAP системата (“златен стандарт”) за тимотейка (трева) и бреза е 90%, за *D. pteronyssimus* и *D. farinae* е съответно 83% и 84%, за котка 91% и за кон 100%. По отношение на обща чувствителност и специфичност двата метода са със сходни показатели.

Спрямо хранителния микс fx5 (6 хранителни алергена – протеин на кравето мляко, пшеница, кокоши яйчен белтък, риба, фъстъци и соеви зърна) на ImmunoCAP съответстващите хранителни алергени от EUROIMMUN, показаха също по-слаби, но задоволителни резултати при оценката на чувствителността, включително и при титър над 1 EAST клас - чувствителност 64,3% и специфичност 73,5%. При множествения анализ с най-голяма предиктивна сила е позитивирането на sIgE спрямо брашно и соя, както и спрямо обединените алергени в кравето мляко (f2,f76,f77,f78), но не и по отделно.

С реактива Euroimmun се отчете наличие на sIgE при 9 деца, които са отрицателни за ImmunoCAP Phadiatop – 7 от тях са с GRADE 1, само две с GRADE 2 като основните позитивирани алергени са *Cladosporium* и *Alternaria* (67%), т.е. от група плесени (mold). Според данните от анамнезата атопици (с клинично проявен собствен атопичен терен) са едва 41.7% от децата. Изследването на общи IgE показва повишен за възрастта серумен титър при 52%, а със серологичните тестове за sIgE се разкриха още 23 до 30% деца с атопия - с китовите Phadiatop+fx5 – 75% и EUROIMMUN Pediatric – 85.4%. При децата с

придружаващ AP разкриваемостта на атопията с имунологичните методи при децата с отрицателна анамнеза е още по-значима.

Резултатите от нашето проучване показаха много добра корелация между двата метода по отношение на чувствителност и специфичност. Методиката на EUROIMMUN (кит Pediatric) показва дори предимство в разкриването на деца с атопия. При използването на корелационен, регресионен и факторен анализ се установи, че предиктивния индекс на ImmunoCAP Phadiatop/fx5 дава 19% грешка в сравнение с EUROIMMUN Pediatric. Тази грешка е по-малка за fx5 в сравнение с Phadiatop, вероятно поради по-широкия аеро-алергенен спектър, заложен в стриповете на EUROIMMUN. За разлика от ImmunoCAP Phadiatop и fx5, които генерират дихотомна положителна/отрицателна стойност и полу-количествено (кило единици алерген на литър) определена относителна позитивност, т.е. не дефинира прецизна IgE специфичност, EUROIMMUN Pediatric предлага по-богат набор от тествани алергени – инхалаторни и хранителни със съпоставима чувствителност и възможност за разкриване на конкретния алерген/и, отговорен за положителния резултат. EUROIMMUN Pediatric дава и титри за конкретните позитивни sIgE (полу-количествено, изразен в EAST системата), а не обобщен резултат.

Методиката на EUROIMMUN от своя страна не изисква специализирана апаратура и е лесно приложима в ежедневната клинична и лабораторна практика. Това в съчетание с високата ефективност на метода и достоверността на получените резултати, я прави по-достъпна (финансово и материално-технически) в сравнение с методиката на ImmunoCAP, извод с важно практическо значение. Потвърди се корелацията между повишените стойности на общите IgE и данните за собствен атопичен терен при пациенти със симптоми, насочващи за алергично заболяване, както и фактът, че изследването значително отстъпва по ефективност пред мултискрининговите тестове за атопия (панели от sIgE).

В резултат на научната работа по настоящия труд и получените резултати се установи спектъра на най-честите и най-рискови за настъпване на екзацербация/хоспитализация аеро- и хранителни алергени в популацията на децата с бронхиална астма и респираторна алергия (AP). Тези данни предоставят важна насока за насочено търсене и точно откриване на провокиращия алерген/и в помощ не само за поддържане на по-добър контрол при сенсibiliзираните чрез стратегия за избягване на алергенна експозиция, но също така и за разработването

на план с препоръки за пациентите, които не са в състояние да бъдат тествани (по финансови, социални или религиозни причини), както и насока за потенциалната полза от провеждане на специфична хипосенсибилизация.

“Астмата не е отделна болест, но общо понятие за редица различни заболявания, всеки от които са причинени от обособен основен патофизиологичен механизъм.”(158)

В последните години подходите за определяне на субтипозите на астмата претърпяха еволюция от приемането на субективно експертно мнение до прилагането на по-обективни методики като т.нар. “*machine learning*”, задвижвани от конкретни данни и изследователски резултати. (214, 215) Статистическите методи, основани на “*machine learning*”, улесняват ефективното извличане на данни за идентификация и анализ на моделите на заболяванията. Към тях се отнасят - основен компонентен анализ, експлоративен факторен анализ (EFA), клъстеризиране, йерархичен клъстеринг (НС) и др. Процесът на разбиване на зададеното множество от физически или абстрактни обекти по групи от сходни обекти се нарича клъстеризация. Клъстерният анализ използва мултивариабилен математически алгоритъм, който най-общо се прилага в две основни функции: определяне на качествено сходство между субектите в изследваната популация въз основа на множество специфични вариабилни и групиране на субектите в клъстери според техните общи характеристики. (42, 204, 326, 327)

В проучването Trousseau Asthma Program (TAP) във Франция е използван йерархичен клъстерен анализ по Ward’s метод. (175, 176) В изследваната група от 551 деца в предучилищна възраст са идентифицирани три клъстера: леки епизодични вирусни “свиркачи”, атопични мулти-тригерни “свиркачи” и не-атопични “свиркачи” с лош контрол (177), които остават стабилни при проследяване на децата до навършване на 5 години. (175) В училищна възраст обаче трите клъстера се променят на: “астма с тежки екзацербации и множествена алергия”, “тежка астма с бронхиална обструкция” и “лека астма”, (176). Fitzpatrick et al. анализира с Ward’s йерархичен клъстерен анализ данните за 161 деца от 6-17 години в мулти-центричното проучване Severe Asthma Research Program (SARP) и идентифицира следните фенотипове: “симптоматична астма с късно начало”, “атопична астма с ранно начало и нормална белодробна функция”,

“атопична астма с ранно начало и умерена обструкция с коморбидности” и “атопична астма с ранно начало с изразена бронхиална обструкция. (123)

Приложихме клъстерен анализ с Ward’s метод, с помощта на който дефинирахме 5 клъстера в изследваната група деца с астма – два атопични, два не-атопични и един смесен. Децата с тежка астма, дефинирани според критериите на ERS/ATS, попадат в най-голям процент в атопичния Клъстер 3 (65% от пациентите в този Клъстер), който се характеризира с ранно начало на астмата ( $65\pm 14$ ), голяма бронхиална лабилност (най-висок БДО), с най-лош контрол (най-висок ACQ скор) и най-висок титър на общи и sIgE. Във включената в анализа група деца не се дефинира очаквания клъстер на момичета, не-атопици с наднормено тегло или затлъстяване. Една от причините може да се обясни с по-ниският процент на момичетата в общата група и високият процент на атопия сред женския пол. Не установихме нито едно момиче със затлъстяване и отрицателни общи и специфични IgE антитела.

Резултатите от няколко проучвания, използващи клъстерен анализ, подкрепят хипотезата, че затлъстяването се асоциира с два астма-фенотипа – не-атопичен фенотип с късно начало, който може да бъде свързан/“предизвикан” от затлъстяването и фенотип на астма с ранно начало в детската възраст, обичайно атопичен, който може да бъде утежнен като клинично протичане от затлъстяването. (291) (84) (60) (221) (148)

Твърдението, че затлъстяването влияе върху контрола на астмата и екзацербациите остава противоречиво и спекулативно в литературата. Липсват сигурни доказателства и за асоцицията между BMI и загубата на белодробна функция при децата с астма, извън обичайните ефекти, които оказва затлъстяването върху белодробните обеми. (28, 60) В изследваната група деца с астма в повече от две трети от децата установихме поднормено или нормално тегло. 19 % от децата са с тегло над горната граница на нормата, в 10% със степен на затлъстяване. Установи се статистически незначима разлика в средната стойност на BMI при децата с астма и здравите контроли ( $18,87\pm 3.00$  спрямо  $17,34\pm 3.90$ ). Според очакванията ни не доказахме значима връзка между BMI и контрола на астмата, изходната спирометрия, БДО, атопичния статус (собствен атопичен терен, общи и специфични IgE), общо за изследваната популация деца с астма, така и при разделяне на извадката по възраст и пол. Единствената връзка, която установихме между BMI и белодробната функция е, че децата с изходен

FEV<sub>1</sub><60% имат значимо по-висок ВМІ в сравнение с децата с по-лека бронхиална обструкция. Установи се и слаба, но значима корелация на ВМІ със БДО, изчислен като абсолютна промяна (в mL), която е асоциирана със зависимостта на показателя от възрастта, ръста и теглото на децата.

В литературата се съобщават убедителни доказателства, потвърждаващи, че децата с астма и съпътстващ АР показват по-лош контрол на астмата, намалено качество на живот, повишен риск от посещение на СМП или хоспитализация и по-висока цена на разходите за лечение. (24-26, 85, 106, 180, 183) Показателят MMEF<sub>25-75</sub> се счита за маркер за начално засягане на белодробната функция при пациенти с АР. (39, 210, 321) Интерес към влиянието на АР върху дихателните параметри (ФИД) проявява и изследователският екип на д-р Ваня Цветкова-Вичева. Резултатите им от изследване на възрастни пациенти с респираторна алергия показват по-ниски, но без статистическа значимост, средни стойности на параметрите от изходната спирометрия (FEV<sub>1</sub>, MMEF<sub>25/75</sub>, PEF и FVC) при пациентите с АР. Единствено показателят MMEF<sub>25/75</sub> демонстрира “различие в честотата”, което авторите интерпретират като ранен маркер за ангажиране на малките бронхи при болни с алергия и без данни за астма.(39)

В групата **децата с астма и придружаващ АР** установихме значимо по-голям брой пациенти, сенсibiliзирани към микроакарите в домашна прах, както и по-голям относителен дял на ImmunoCAP Phadiator позитивните. Установихме значимо по-голям процент на децата, сенсibiliзирани към *D. farinae* и *D. pteronyssimus* и в групата деца с периферна обструкция (SAO) в сравнение с децата с нормална функция, но противно на очакваното, не се доказва значима връзка между наличието на съпътстващ АР и SAO (FEV<sub>1</sub>≥80%, MMEF<sub>25/75</sub><65%) (периферна обструкция). Не се установи и значима корелация с нивото на клиничния контрол на астмата, както и със стъпалото на контролиращото лечение по GINA. Децата с АР, обаче по-често съобщават за пристъпи на екзацербация на астмата при контакт с алерген (треви, домашни животни, запрашени помещения, влага, мухъл) и по-често съобщават за ограничение във физическата активност. АР показва тенденция да бъде рисков фактор и за по-честа хоспитализация по повод екзацербация на бронхиалната астма.

## 5.1 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

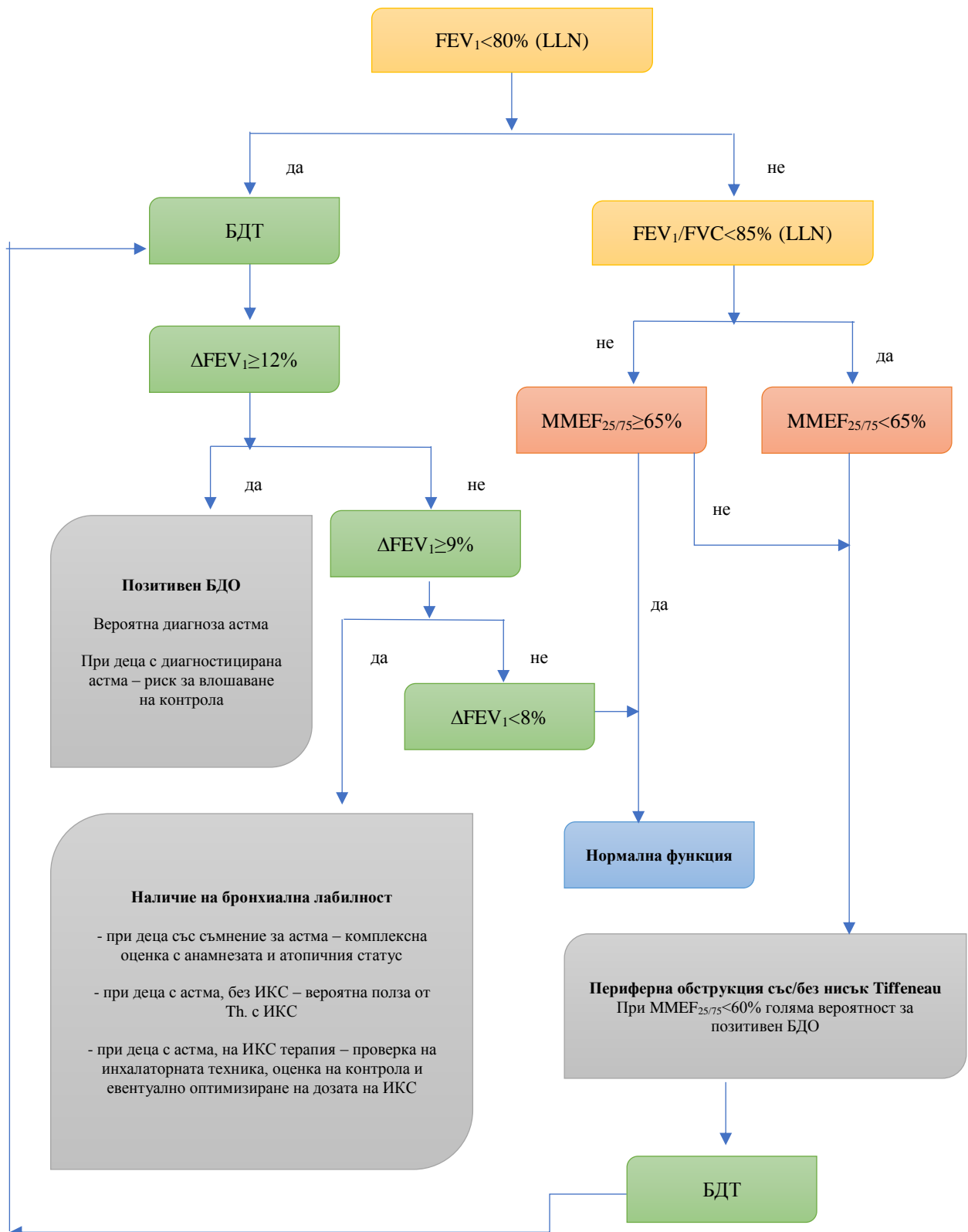
Белодробните функционални тестове са важен елемент от изследването на респираторните заболявания при деца. Те са чувствителни и обективни в идентифицирането и оценката на тежестта на белодробната дисфункция, мониторирането на прогресията на заболяването и преценката на терапията.

Има една малка, но важна група астматици, с нормална изходна стойност за FEV<sub>1</sub> и абнормен MMEF<sub>25-75</sub>, които имат повишен риск от екзацербации, хоспитализации, прогресивно намаляване на белодробната функция, персистиращ БДО и вероятно се нуждаят от преминаване на по-високо стъпало на контролиращото лечение, след внимателна оценка на придържането към терапевтичния план и оценка на инхалаторната техника. При децата с астма и нормален изходен FEV<sub>1</sub> и коефициент на Тифно (<LLN) показателят MMEF<sub>25-75</sub> може да се счита за важен маркер, предсказващ позитивирането на БДО, тежестта на астмата/контрола и риска от екзацербации, пристъпи при физическо натоварване, както в научни проучвания, така и в клиничната практика.

БДТ е широко използван при потвърждаване на диагнозата астма, но може да бъде и надежден метод и за проследяване контрола на деца с астма. При децата с персистиращ позитивен БДО, въпреки наличието на добър клиничен контрол, вероятно е необходимо преминаване на по-високо стъпало на контролиращото лечение, след внимателна оценка на комплайнса и на инхалаторната техника.

Контактът с провокиращ алерген/и при сенсibiliзирани деца с бронхиална астма и респираторна алергия (АР) е важен рисков за настъпване на екзацербация/хоспитализация. Установяването на спектъра на най-честите аеро- и хранителни алергени е важна предпоставка за поддържане на добър контрол, както чрез стратегия за избягване на алергенната експозиция, така и чрез разработване на план с препоръки за пациентите, които не са в състояние да бъдат тествани (по финансови, социални или религиозни причини).

Утвърждаването на адаптирани за детската възраст спирометрични критерии, в допълнение към оценката на клиничните симптоми, физикалното изследване и определянето на атопичния статус би подобрило съществено контрола на астмата, взимането на правилни терапевтични решения и идентифициране на риска от прогресивна загуба на белодробна функция.



Фигура 6 Алгоритъм за интерпретация на изходната и постбронходилататорна спирометрията при нормален изходен FEV<sub>1</sub>.

## 6. ИЗВОДИ

1. Класифицирането на децата по тежест според стъпалото на контролиращото лечение, изходната спирометрия и степента на наличие на астма симптомите извън пристъп се разминават значително.
  - a. Повече от половината изследвани деца показват нормален изходен  $FEV_1 \geq 80\%$  по време на екзацербация или при влошен контрол на астмата;
  - b. Постановянето на клинична диагноза, основано на еднократно измерена стойност на изходния  $FEV_1$ , може да доведе до подценяване на диагнозата, тежестта и избора на контролиращо лечение;
  - c. Изходната спирометрия дава информация за моментното състояние на белодробната функция, БДО –за лабилността на ДП, докато въпросниците за контрола (ACQ) дават информация за симптомите в предходните 7 дни. Те разкриват различни аспекти на заболяването и прилагани в комбинация могат да разкрият по-добре децата с риск от загуба на контрол, риск от екзацербация и прогресивно влошаване на белодробната функция.
2. При една малка, но важна група астматици, с нормален изходен  $FEV_1$  и абнормен  $MMEF_{25-75}$ , има повишен риск от неблагоприятен изход (екзацербации, хоспитализации, прогресивно намаляване на белодробната функция, персистиращ БДО).
3. Използваният референтен източник играе съществена роля при интерпретиране на спирометрията, особено в предучилищна възраст и във възрастта на преход от юношество в зряла възраст. Прилагането на z-скор, за разлика от фиксиран cut-off, свежда до минимум вероятността за грешка в интерпретацията, резултат от разлики в пол, възраст, ръст и етническа принадлежност.
4. БДО е тест с много висока специфичност, но относително ниска чувствителност при потвърждаването на диагнозата астма, а диагностичната му стойност варира в зависимост от честотата на ”свиркането”/астмата в изследваната популация.

- a. Преди да бъде наложен по-нисък праг за БДО в детска възраст, е необходимо провеждане на проспективно популационно проучване.
  - b. БДО може да разкрие децата с висок риск от влошен контрол при използване на cut-off 12% и 11%, но не и при по-нисък праг.
  - c. Прилагането на критериите на GINA 2016 за позитивен БДО ( $\Delta FEV_1 \%_{init} \geq 12\%$ , без условието  $\geq 200$  mL) при деца под 12 години, повишава разкриваемостта на децата с бронхиална лабилност в тази възрастова група.
5. Повишените стойности на общите IgE корелират добре с данните за собствен атопичен терен и демонстрират висока специфичност, но ниска чувствителност при определяне на атопичния статус.
  6. Децата, сенсibiliзирани към поне един от тестваните аероалергени са с по-тежка астма, с по-лош контрол и по-често демонстрират бронхиална лабилност (позитивен БДО  $\geq 9\%$ ).
    - a. Най-честите аероалергени в изследваната популация деца с астма, са *D. pteronyssimus*, тревен микс, следвани от *D. farinae*, *Alternaria alt.* и котка.
    - b. Сенсibiliзирането към тревни полени се наблюдава по-често в юношеската възраст и се асоциира с по-чести пристъпи, провокирани от контакт с алерген, ограничение във физическата активност и симптоми на АР.
    - c. Сенсibiliзацията към епидермиса на котка, куче, домашна прах, *Cladosporium*, *Aspergillus*, див пелин и соя се асоциира с по-голям риск за хоспитализация по повод екзацербация на астмата.
  7. Методиката на EUROIMMUN блот не изисква специализирана апаратура и е лесно приложима в ежедневната клинична и лабораторна практика. Това в съчетание с високата й достоверност, я прави достъпна алтернатива на ImmunoCAP, извод с важно практическо значение.
  8. Децата с тежка астма, дефинирани според критериите на ERS/ATS, попадат в най-голям процент в атопичния клъстер, който се характеризира с ранно начало на астмата, голяма бронхиална лабилност (най-висок

БДО), с най-лош контрол (най-висок ACQ скор) и най-висок титър на общи и специфични IgE.

9. Не доказахме значима връзка между ВМІ и контрола на астмата, изходната спирометрия, БДО, атопичния статус (собствен атопичен терен, общи и специфични IgE). Децата с  $FEV_1 < 60\%$ , обаче имат значимо по-висок ВМІ в сравнение с децата с по-лека бронхиална обструкция.
10. Наличието на придружаващ АР се асоциира с по-чести пристъпи на екзацербация на астмата при контакт с алерген и с ограничение във физическата активност. АР е рисков фактор и за по-честа хоспитализация по повод екзацербация на бронхиалната астма.

## 7. ПРИНОСИ

### 7.1 Приноси с оригинален характер

- Направи се обстоен анализ на клиничното значение на изходната спирометрия и бронходилататорния отговор на различни спирометрични индекси ( $FEV_1$ ,  $MMEF_{25-75}$ , PEF) за различни прагове и различни формули за изчисление в детска възраст в контекста на контрола на астмата и атопичния статус.
- Осъществи се комплексна оценка на клиничното значение на обструкцията на малките ДП, дефинирана чрез изходната стойност и бронходилататорната обратимост на средните дебити ( $MMEF_{25-75}$ ) и показателя  $FEF_{25-75}/FVC$ , отразяващ формата на ДОК, и диагностичната им стойност за предсказване на позитивен БДО ( $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ ).
- За първи път се приложи референтното уравнение GLI 2012 към спирометричните резултати на български деца с астма на възраст от 5 до 18 години и се сравни интерпретацията на ФИД при използване на фиксиран cut-off и методите LLN и z-скор.
- За първи път се приложи клъстерен анализ за идентифициране на астма фенотипове при български деца според атопичния статус (нивото на общи и специфични IgE), клиничния контрол на астмата (ACQ6 скор), БДО и възрастта при диагностициране на астмата.

## 7.2 Приноси с потвърдителен характер

- За изходната спирометрия (FEV<sub>1</sub>) се потвърди слабата ѝ корелация с тежестта на симптомите и интензитета на медикаментозно лечение. Потвърди се, че голяма част от астма екзацербациите настъпват при деца с нормален изходен FEV<sub>1</sub>.
- Потвърди се клиничното значение на БДТ за диагностициране и мониториране на контрола на астмата в детска възраст, както за традиционния  $\Delta\text{FEV}_1 \geq 12\%$ , така и за по-нисък праг ( $\geq 10\%$  и  $\geq 9\%$ ).
- При децата с нормален изходен FEV<sub>1</sub> се потвърди значението на MMEF<sub>25-75</sub> като важен маркер, предсказващ позитивиране на БДО, тежестта на астмата/контрола и риска от екзацербации при физическо натоварване. Потвърди се и значението на FEF<sub>25-75</sub>/FVC като индекс, отразяващ формата на ДОК и индиректен маркер за периферна обструкция.
- Потвърди се важността на използвания референтен източник при интерпретирането на спирометричните резултати, особено в предучилищна възраст и във възрастта на преход от юношество в зряла възраст.
- За атопичния статус се потвърди корелацията между повишените стойности на общите IgE и данните за собствен атопичен терен, както и високата им специфичност и ниска чувствителност при определяне на атопичния статус. Потвърди се и клиничното значение на мулти-алергенните скринингови тестове при деца с астма.
- Потвърди се значението на придружаващия AP като рисков фактор за по-чести хоспитализации по повод екзацербация на бронхиална астма, по-чести пристъпи при контакт с алерген и ограничение във физическата активност.

## 7.3 Приноси с приложен характер

- За процеса на интерпретация на изходната и пост-бронходилататорна спирометрията при нормален и намален изходен FEV<sub>1</sub> се:
  - предложи практически алгоритъм;

- доказва увеличаване на вероятността за позитивен БДО ( $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ ) с 6,171 пъти при наличие на периферна обструкция ( $MMEF_{25-75} \geq 65\%$ ) при нормален изходен  $FEV_1$ ;
- установи праг за  $MMEF_{25-75} \leq 60\%$  с оптимална чувствителност и специфичност за предсказване на позитивен БДО;
- верифицира клиничната приложимост на референтното уравнение GLL 2012 при български деца с астма и практическото предимство на метода z-скор за изчисляване на нормалната стойност пред фиксирания cut-off;
- Установи се спектъра на най-честите аеро- и хранителни алергени в популацията на български деца с бронхиална астма. Това предоставя важна насока за подобряване на контрола чрез разработването на план с препоръки за избягване на алергенната експозиция.
- Мултискрининговият тест EUROIMMUN Pediatric е ефективна, достоверна и достъпна алтернатива на методиката ImmunoCAP Phadiator/fx5, считана за “златен стандарт” при определяне на atopичния статус в детска възраст.

## 8. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### 8.1 Публикации във връзка с дисертационния труд:

1. **Сн. Лазова, Переновска П., Хр. Рафаилова** – Значение на бронходилататорния отговор за диагностиката и лечението на детска астма - Торакална медицина, том IV 2012г., брой 2
2. **Сн. Лазова, Г. Петрова, Д. Митева, В. Папочиева, П. Переновска** - Риск за екзацербация и атопичен статус при деца с бронхиална астма 2015, Наука пулмология, 2015, N4, Sum. Bulg., ISSN 1312-8302
3. **Sn. Lazova, G. Petrova, D. Miteva, V. Papochieva, P. Perenovska** “Severe asthma in childhood and allergens”  
*Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences (ISSN: 2354-323X)*  
Vol. 3 (3)pp.092-095, March 2015, Impact Factor = 0.678
4. **Сн. Лазова, Г. Петрова, Д. Митева, В. Папочиева, П. Переновска** „Атопичен статус и бронхиална астма при деца“ Здравен навигатор - Педиатрия, брой 3, година 1, ноември 2015

### 8.2 Участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд:

1. **Lazova, Sn, Perenovska, P., Petrova, G. et al.** – Bronchodilator response and small airway indices in asthmatic children, *Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM 2013)*, 17-19 October 2013, Athens, Greece **poster P64**
2. 2-nd International Severe Asthma Forum (**ISAF 2014**), 13-15 November 2014, Athens, Greece  
**Lazova, Sn., Petrova G., Miteva, D., Perenovska P. et al.**

*Severe asthma and allergy – should we look for the allergens, **Poster Discussion Session, P16***

3. XII-ти Национален педиатричен конгрес с международно участие, 31 май-02 юни 2012г., Пловдив

**Сн. Лазова, П. Переновска, Хр. Рафаилова:** „Значение на бронходилататорния отговор за диагностиката и лечението на детската астма“, постер

4. Първи балкански симпозиум по детска пневмология, 18-20 октомври 2012 г., София

**Сн. Лазова, П. Переновска, Хр. Рафаилова:** ‘Бронходилататорен отговор при деца с астма’, доклад

5. XIII-ти Национален Конгрес по педиатрия с международно участие 28 - 31 МАЙ 2015, Несебър.

**Сн. Лазова, Г. Петрова, Д. Митева, В. Папочиева, П. Переновска** Атопичен статус и риск за екзацербация на бронхиална астма при деца”  
Участие и **първа награда** за постер

### 8.3 Резюмета от участия в научни форуми, публикувани в научни списания в чужбина:

1. **Lazova Sn, Petrova G, Miteva, D et al.** *Severe asthma and allergy – should we look for the allergens*  
*Clin and Transl Allergy 2015; Suppl., ISSN 2045-7022 (IF= 2.53)*
2. **Lazova Sn., Petrova G., Miteva D, Kralimarkova T., Ivanova-Todorova E., Velikova T, Perenovska P,** *Specific IgE and asthma in children, abstract 856*  
*Allergy, 70 (Suppl.101), 290-392, Online ISSN: 1398-9995, (IF 6.028)*

## 9. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Антова В. Дихателна функция при белодробни заболявания при децата. Дисертация. 1979.
2. Антова В. Симеонова Т., Гизова М. и кол. Хронични бронхопневмопатии у децата. Диагностика и етапно лечение. Педиатрия. 1986;4(12-16).
3. Маринов Б., Костянев С. Бронходилаторен отговор и неговата многолика природа при ХОББ и бронхиална астма. In Spiro. 2011;14(2):20-4.
4. Недкова В., Ангелова М, Миланова В., Стоянова В., Коларова Н., Янев Н., Божинова А. Тютюнопушене при деца с астма. Наука пулмология. 2011;4.
5. Васева В. Насева Е. Начини за представяне на научни биомедицински данни – таблици и графики. Военна медицина. 2014(3-4):84-8.
6. Гетов И., Насева Е., Лебанова Хр., Григоров Е. Основи на фармакоепидемиологията. ЕкоПринт. 2013.
7. Глобална Инициатива За Астма (GINA). Български консенсус за лечение и профилактика на бронхиалната астма. 2008.
8. Димитрова Милева С. Клинико-лабораторни показатели, определящи вероятен риск за астма в ранна детска възраст. Дисертация, МУ София. 2009.
9. Исаев В. Рецидивиращо свиркащо дишане в ранна детска възраст – диагностични и терапевтични предизвикателства. Наука пулмология. 2013;1:6-12.
10. Костадинов Д. Бронхологични методи при определени бронхообструктивни състояния в детска възраст, доклад. Седми Национален Симпозиум, Бронхообструктивни състояния в детска възраст; София: Българска Асоциация Детска Пневмология; октомври 2016.
11. Лазова С. Ц. Великова, Петрова Г., Переновска П. Имунологични аспекти на детски белодробни заболявания. MedInfo. 2015;8.
12. Лазова С. В. Яблански, П. Переновска, С. Прифтис. Белодробна функция при деца със сколиоза (първа част). Наука пулмология. 2016;1.
13. Лазова С. В. Яблански, П. Переновска, С. Прифтис. Белодробна функция при деца със сколиоза (втора част). Наука пулмология. 2016;2.
14. Лазова С. Ц. Великова, Г. Петрова, Ек. Иванова-Тодорова, К. Тумангелова-Юзеир, Д. Кюркчиев, П. Переновска Имунологичното лице на детската астма. Детски и инфекциозни болести. 2016;1:8-15.
15. М. М. Хомич, В. В. Юрьев. Оценка спирометрических показателей у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2012;Т3(1):16-21.
16. Мандаджиева С. Маринов Б., Костянев С. Нормални белодробни показатели при деца на възраст от 7-18 години: възрастови промени и полови различия. Сборник резюмета: "Юбилейна научна сесия 60Г МУ - Пловдив". 75 стр.
17. Милева Ж., Попов Т., Станева М. Честота и характеристика на алергичните болести в България. Астма и алергия. 2000;прилож.1:3-32.
18. Младенова Ц. Атопичен дерматит и разстройство на вниманието с хиперактивност Ранно детско развитие, сборник с доклади от Национална конференция с международно участие, София, СпийднетБГ ООД. 2011.
19. Станимирова Н., Л. Пенева, Ц. Балтова. Физическо и пубертетно развитие на българските деца от 0 до 18 години. Норми и стандартни криви. 2007, София.
20. Насева Е., В. Васева, Т. Кундуржиев, М. Стойчева. Подготовка на биомедицински данни за статистическа обработка и анализ. Военна медицина. 2013(3-4):84-7.
21. Насева Е., Н. Попов, В. Васева, Т. Кундуржиев, М. Стойчева. Как да изберем подходящият статистически софтуер. Здравна икономика&мениджмънт. 2014;3(53):36-9.
22. Минчев П., Рачева Р. Национален консенсус за диагноза, профилактика и лечение на бронхиалната астма в детска възраст. Българско дружество по пневмология и фтизиатрия; Българско дружество по алергология. 2003.
23. Паскалева-Георгиева Е. Диагностично-терапевтичен подход при бронхообструктивен синдром в ранна детска възраст. Дисертация. 2014.
24. Переновска П. Алергичен ринит и бронхиална астма в детската възраст. MedInfo. 2012(8).
25. Переновска П. Алергичният ринит - рисков фактор за астма (II част). Наука пулмология. 2013(1).
26. Переновска П. За някои рискови фактори при детската астма. MedInfo. 2013(13).
27. Петрова Г, В. Папчиева, С. Лазова, Д. Митева, П. Переновска. . Влияние на инхалаторни кортикостероиди върху растежа и теглото при деца с бронхиална астма. Педиатрия. 2015; LV(LV).
28. Петрова Г., Митева Д., Папчиева В, Шопва С, Переновска П. Отражение на затлъстяването върху контрола на бронхиалната астма в детската възраст (клинични случаи). In Spiro. септември 2015;4(32 - Някои спешни състояния в пулмологията).
29. Петрова Г., Митева Д., Лазова С., Переновска П. Фенотипове на бронхиалната астма в детска възраст. Наука пулмология. 2016(1).
30. Маркова Р. Изследване на издишания азотен окис при деца с бронхиална астма. Дисертация, МУ София. 2016.
31. PS Jones. Assessment of respiratory function in the asthmatic child. Br med j. 1966(2):972-5.
32. Мандаджиева С. Физиологични и патофизиологични аспекти на газовата обмяна при здрави български деца на възраст 7-18 години. доктдис. 2013.
33. Филчев С. Функционално изследване на дишането в детска възраст. Клинична пулмология в детската възраст. 2013:88-106.

34. Филчев С. Диагностично значение на функционалното изследване на дишането при детската астма. *Практическа педиатрия*. 2003;1.
35. Спасова А. Място и значение на алергичния риносинусит в патогенезата на бронхиалната астма в детска възраст. дисертационен труд. 2016, София.
36. Стоева Т., Р. Митрова, Л. Бояджиева, В. Данкова, М. Ганева, С. Досев. Белодробна резистентност и бронходилататорен отговор при деца от 2- до 5-годишна възраст с бронхообструктивни заболявания и астма. *Наука пулмология*. 2011;2(62-67).
37. Филчев С., Калев И. Излседване на дихателната функция в кърмаческа и ранна детска възраст. *Пневмология и фтизиатрия*. 2000;35(3):17-21.
38. Цачева Н., К. Любомирова, М. Янчева-Стойчева, Т. Кундуржиев, Е. Насева. Трудова медицина и обществено здраве. Трета част: Статистика в трудовата медицина. МУ София. 2015.
39. Цветкова-Вичева В. Генетични и имунологични изследвания на пациенти с алергичен ринит и бронхиална хиперреактивност. дисертационен труд. 2011.
40. Цочева И., Прачанска-Семкова М., Балева М. Роля на общия серумен IgE и домашните алергени при деца на 2 години с бронхиална астма. *Съвременна медицина*. 2005;1:3-8.
41. Чакъров Д., Переновска П., Филчев С. Функционално изследване на дишането при новородени и кърмачета. *Наука пулмология*. 2008;1:14-6.
42. Юрукова В. Многого лица на бронхиалната астма. *Торакална медицина*. 2014;IV(2):33-43.
43. A Mari. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 Dec;129(4):286-95.
44. Ahmed S EP, Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. *Can Respir J*. 2007;14:105-9.
45. Almqvist C LQ, Britton WJ, et al. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the "allergic march". *Clin Exp Allergy*. 2007(37):1296-302.
46. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int* 2016;24(4):98-105.
47. Anderson HR GR, Kapetanakis V, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children *Int J Epidemiol*. 2008;37:573-82.
48. ARTP/BTS. Guidelines for the Measurement of Respiratory Function. *Respir Med*. 1994;88(165-194).
49. ATS. Standartization of spirometry -1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
50. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
51. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-32.
52. Baker RR MS, Zaitoun FH, Arant CB, Lucas J, Rupp NT. Poor perception of airway obstruction in children with asthma. *J Asthma*. 2000;37(7):613-24.
53. Balcheva M. KA, Kisselova A., Nikolov G. Oral allergy syndorme - determination of specific IgE. *Scripta Scientifica Mediciniae Dentalis*. 2015;1(1):27-30.
54. Baldacci S OE, Oryszczyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J*. 2001;17(4):773-90.
55. Bar-Yishay E AI, Goldberg S. Comparison of maximal midexpiratory flow rate and forced expiratory flow at 50% of vital capacity in children. *Chest*. 2003;123(3):731-5.
56. Bart L. Rottier EE, Gunilla Hedlin, Steve Turner, Edwina Wooler., Force EMaNKobotET, Children MAi. Monitoring asthma in childhood: management-related issues. *Eur Respir J*. 2015;45:906-25.
57. Baska T WC, Basková M, Jones NR. Prevalence of youth cigarette smoking and selected social factors in 25 European countries: findings from the Global Youth Tobacco Survey. *Int J Public Health* 2009;54(6):439-45.
58. Bennich HH IK, Johansson SG, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulin. *Immunochimistry*. 1986;5:327-8.
59. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45.
60. Beydon N, Delclaux C. BMI as a comorbidity factor in childhood asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):569-71.
61. Beydon N DS, Lombardi E et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jun;175(12):1304-45.
62. Bibi H MM, Pasterkamp H, Chernick V. Relationship between response to inhaled salbutamol and methacholine bronchial provocation in children with suspected asthma. *Pediatr Pulmonol* 1991;10(4):244-8.
63. Black J B-JA, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique, and tidal flow by inductance plethsmography. *Pediatr Pulmonol* 2004 Jun;37(6):548-53.
64. Boggs PB BK, Vekovius WA, Debo MS. The clinical significance of volume-adjusted maximal mid-expiratory flow (Iso-volume FEF25-75%) in assessing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Ann Allergy*. 1982 Mar;48(3):139-42.
65. Borici G, Serbo Assessment of bronchodilator reversibility in asthmatic children. 2014.

66. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child*. 2013;98(2):112-7.
67. Borres MP EM, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:454-61.
68. Bousquet J AJ, Auffray C, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy*. 2011(66):596-604.
69. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1999;54(2):103-7.
70. Brand PL, Makela MJ, Szeffler SJ, Frischer T, Price D, Children ERSTFMAI. Monitoring asthma in childhood: symptoms, exacerbations and quality of life. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):187-93.
71. Brand PL QP, Postma DS, Kerstjens HA, Koëter GH, Dekhuijzen PN, Sluiter HJ. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax*. 1992 Jun;47(6):429-36.
72. Brand PL RR. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):1021-5.
73. Brand PL RR. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child*. 2003 88(11):1021-5.
74. Brasier AR VS, Ju H, et al. Predicting intermediate phenotypes in asthma using bronchoalveolar lavage-derived cytokines. *Clin Transl Sci*. 2010(3):147-57.
75. Brusasco V, Crapo R, Viegi G, American Thoracic S, European Respiratory S. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):1-2.
76. BTS/SIGN. British Thoracic Society SIGN. British Guideline on the Management of Asthma. Available from: URL: <http://www.brit-thoracic.org.uk/last/> accessed on 2009 Jan 26.
77. Burity EF, Pereira, C. A. de C., Jones, M. H., Sayão, L. B., de Andrade, A. D., & de Britto, M. C. A. Bronchodilator response cut-off points and FEV 0.75 reference values for spirometry in preschoolers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016;42(5):326-32.
78. Burrows B MF, Cline MG, Lebowitz MD. The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1):1497-500.
79. Bussamra MH CA, Stelmach R, Rodrigues JC. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. *Chest*. 2005;127(2):530-5.
80. Capasso M, Varricchio A, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy*. 2010;65(2):264-8.
81. Casan P RJ, Sanchis J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983 Nov-Dec;19(6):567-9.
82. Casan P RJ, Sanchis J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983 Nov-Dec;16(9):567-9.
83. Castro A MP, Tavares B, Matos MJ, Segorbe-Luís A. Alternative functional criteria to assess airflow-limitation reversibility in asthma. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015 Mar-Apr;21(2):69-75.
84. Chang TS, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Fitzpatrick AM, Sorkness CA, Szeffler SJ, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):363-9.
85. Chawes BL BK, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):567-73.
86. Chhabra SK, Vijayan VK, Gupta R, De S. Expression of bronchodilator response: comparison of four indices. *Respir Med*. 2002;96(8):611-4.
87. Chiang CH HK. Residual abnormalities of pulmonary function in asymptomatic young adult asthmatics with childhood-onset asthma. *J Asthma*. 1997;34(1):15-21.
88. Chung KF WS, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Clin Respir J*. 2014;43(2):343-73.
89. Ciprandi G CI, Klersy C, Marseglia GL, Vizzaccaro A, Pallestrini E, Tosca M. Role of FEF25-75 as an early marker of bronchial impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2006 Nov-Dec;20(6):641-7.
90. Ciprandi G CM, Tosca M, Salpietro C, Salpietro A, Marseglia G, La Rosa M. A forced expiratory flow at 25-75% value <65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Jan-Feb;33(1):e5-e8.
91. Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2011;66(5):694-8.
92. Colice G MR, Israel E, Roche N, Barnes N, Burden A, Polos P, Dorinsky P, Hillyer EV, Lee AJ, Chisholm A, von Ziegenweidt J, Barion F, Price D. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):45-54.
93. Colon-Semidey AJ MP, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Nov;30(5):385-92.
94. Contoli M BJ, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010;65(2):141-51.
95. Contoli M, Kraft M, Hamid Q, Bousquet J, Rabe KF, Fabbri LM, et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1150-60.
96. Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control : the state of the art. *Asthma Research and Practice*. 2015;1(1).

97. Couriel JM, Child F. Applied physiology: lung function testing in children. *Current Paediatrics*. 2004;14(5):444-51.
98. Covar RA SJ, Martin RJ, Silkoff PE, Sundstrom DA, Murphy J, Szeffler SJ. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):575-82.
99. Covar RA SS, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, Young DA, Spahn JD. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr*. 2003 May;142(5):469-75.
100. Cruz. C DI, Tomaz E et al Bronchodilator response in asthmatic children and adolescents with normal FEV1 values. *EAACI Online Library*. 2015 Jun.
101. CS U. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
102. D'Angelo D AI, Pun E, Yin S, Palipudi K, Mbulo L. Current Cigarette Smoking, Access, and Purchases from Retail Outlets Among Students Aged 13-15 Years - Global Youth Tobacco Survey, 45 Countries, 2013 and 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Sep;2(65 (43)):898-901.
103. Dales RE SW, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Aug;138(2):317-20.
104. de Barros Bezerra GF HD, da Silva MA, Filho WE, et al. IgE serum concentration against airborne fungi in children with respiratory allergies. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Apr;12(18).
105. de Blic J BI, Pribili C, et al. Control of asthma in children: still unacceptable? A French cross-sectional study. *Respir Med*. 2009(103):1383-91.
106. de Groot EP NA, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*. 2012 Jul;67(6):582-7.
107. de Lange EE AT, Patrie JT, Gaare JD, Knake JJ, Mugler JP 3rd, Platts-Mills TA. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest*. 2006 Oct;;130(4):1055-62.
108. de Marco R., LF, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162(1):68-74.
109. Debley J, Filbrun AG, Subbarao P. Clinical Applications of Pediatric Pulmonary Function Testing: Lung Function in Recurrent Wheezing and Asthma. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2011;24(2):69-76.
110. Delanghe K DK, Van Bever HP. Effect of salbutamol on lung function parameters of healthy children. *Eur J Pediatr* 2001 Cerr;160(9):576-8.
111. Dixon AE IC. Early intervention of therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Jan;11(1):51-5.
112. Strachan DP. Repeatability of ventilatory function measurements in a population survey of 7 year old children. *Thorax*. 1989 Jun;44(6):474-9.
113. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax*. 2005;60(1):13-6.
114. E. H. Приложение на информационните технологии в биостатистиката. *ГорексПрес*. 2015.
115. E.F. Juniper KG-J, S. Ward, K. Svensson. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J*. 2010;36:1410-6.
116. Eid N YB, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):354-8.
117. Eigen H, Montgomery GS. Bronchodilator response: another piece in the asthma mosaic. *J Pediatr*. 2007;151(5):446-8.
118. Ekwo EE WM, Dusdieker LB, Huntley WH, Rodgers P, Maxwell GA. Airways responses to inhaled isoproterenol in normal children. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Jan;127(1):108-9.
119. Elizabeth R. Gibb SMT, Daniel N. Kaplan, and Ngoc P. Ly. Pediatric Allergy, . Asthma, FEF25-75, and Hospitalizations in Children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2013;26(3):115-21.
120. F. Holguin The atopic march: IgE is not the only road. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014 Feb;2(2):88-90.
121. Faul JL DE, Burke CM, Poulter LW. Alterations in airway inflammation and lung function during corticosteroid therapy for atopic asthma. *Chest*. 2002 May;121(5):1414-20.
122. FitzGerald JM PI. The need for humanomics in the era of genomics and the challenge of chronic disease management. *Chest*. 2014;146(1):10-2.
123. Fitzpatrick AM ea. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):382-9.
124. Fotisch K VS. N- and O-linked oligosaccharides of allergenic glycoproteins. *Glycoconj J* 2. 2001;18:373-90.
125. Francisco B, Ner Z, Ge B, Hewett J, Konig P. Sensitivity of different spirometric tests for detecting airway obstruction in childhood asthma. *J Asthma*. 2015;52(5):505-11.
126. Fuhlbrigge AL GT, Spahn J, et al. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. *Pediatrics*. 2006(118):619-25.
127. Fuhlbrigge AL KB, Paltiel AD, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:61-7.
128. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naive asthmatic children. *J Pediatr*. 2007;151(5):457-62, 62 e1.

129. Galant SP, Morphew T, Newcomb RL, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr*. 2011;158(6):953-9 e1.
130. Galant SP MT, Guijon O, Pham L. The bronchodilator response as a predictor of inhaled corticosteroid responsiveness in asthmatic children with normal baseline spirometry. *J Pediatr Pulmonol* 2014 Dec;49(12):1162-9.
131. Galant SP, Nickerson B. Lung function measurement in the assessment of childhood asthma: recent important developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(2):149-54.
132. Galobardes B, Granell R, Sterne J, Hughes R, Mejia-Lancheros C, Davey Smith G, et al. Childhood wheezing, asthma, allergy, atopy, and lung function: different socioeconomic patterns for different phenotypes. *Am J Epidemiol*. 2015;182(9):763-74.
133. Gelb AF ZN. Simplified diagnosis of small-airway obstruction. *N Engl J Med*. 1973 Feb;288(8):395-8.
134. GINA. GINA report 2016. 2016: <http://www.ginaasthma.org/>
135. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2015.
136. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO workshop report. NIH Publication number 95-3659A. 1995: <http://www.ginaasthma.org/>
137. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2014: <http://www.ginaasthma.org/>
138. Goldberg S SC, Avital A, Godfrey S, Bar-Yishay E. Can peak expiratory flow measurements estimate small airway function in asthmatic children? *Chest*. 2001 Aug;120(2):482-8.
139. Goldstein AB1 CR, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL, McCoy KS, Tepper RS. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug;164(3):447-54.
140. Goleva E HP, Boguniewicz J, Martin RJ, Leung DY. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5):1065-72.
141. Gough H GL, Reich A et al., MAS study group. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Aug;26(5):431-7.
142. Grad R MW. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(2):299-307.
143. Greisner WA SR, Settupane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19:185-8.
144. Guerra S SD, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Mar;109(3):419-25.
145. Guidelines BTS. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2008;63(Suppl.4): iv1-iv121.
146. Gustafsson PM WL, Davis KJ, et al. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2006;60:321-34.
147. H.J. Waalkens PJFMM, E.E.M. van Essen-Zandvliet', P.L.P. Brand, J. Gerritsen, E.J. Duiverman 1111, K.F. Kerrebijn, K. Knol, Ph.H. Quanjer, and the Dutch CNSLD study group. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. *European Respiratory Journal*. 1993;6:645-851.
148. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-24.
149. Hamilton RG AJN. In vitro assays for IgE mediated sensitivities. (Review). *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(213-25).
150. Hamilton RG MP, Chan S, Cleve M van, Hovanec-Burns D, Magnusson C et al. . Analytical performance characteristics, quality assurance and clinical utility of immunological assays for human immunoglobulin E (IgE) antibodies of defined allergen specificities. . LA20A3, International CLSI-Guideline. 2015 in press;3rd ed.
151. Hanley JA MB. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
152. Helen K. Reddel EDB, Allan Becker et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015;46(3):622-39.
153. Holt EW, Cook EF, Covar RA, Spahn J, Fuhlbrigge AL. Identifying the components of asthma health status in children with mild to moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1175-80.
154. Holt PG SP. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med*. 2012;18(5):726-35.
155. Holzweber F SE, Fellner W, Dalik T, Stubler S, Hemmer W, Altmann F. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1269-77.
156. Horak E, Grassl G, Skladal D, Ulmer H. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(1):23-8.
157. Hovland V RA, Mowinckel P, et al. The significance of early recurrent wheeze for asthma outcomes in late childhood. *Eur Respir J*. 2013;838-45.
158. Howard R RM, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015 Jul;15(7):38.
159. <http://www.phadia.com/en-GB/5/Products/ImmunoCAP-Assays/1/>
160. Hyunwook Lim EK, Chang Hoon Lim, Sang Hee Park, Ji Tae Choung, Young Yoo. Relationships between fractional exhaled nitric oxide levels and FEF25%-75% in children with asthma. *Allergy Asthma Respir Dis Jan* 2016;4(1):14-21.
161. Tager IB The effects of second-hand and direct exposure to tobacco smoke on asthma and lung function in adolescence. *Paediatr Respir Rev*. 2008 Mar;9(1):29-37.
162. Illi S vME, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006(368):763-70.

163. Illi S vME, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):763-70.
164. Ingram JM SR, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Oct;96(4):449-56.
165. Innes A. TGAN. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014 Auckland, New Zealand [
166. Ito Y AY, Itazawa T, et al. . Association between the results of the childhood asthma control test and objective parameters in asthmatic children. *J asthma*. 2011;48:1076-80.
167. Frith J. The complexities of defining atopy in severe childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2011;41:948-53.
168. Mead J. Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978 Feb;44(2):156-65.
169. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J*. 2013;22(2):221-9.
170. John R. Cohn; Sami L. Bahna DVW, Stan Goldstein, Robert G. Hamilton. AAAAI Work Group Report: Allergy Diagnosis in Clinical Practice. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. 2006 Nov.
171. Juniper EF BJ, Abetz L, Bateman ED, The GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not wellcontrolled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100:616-21.
172. Juniper EF OBP, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7.
173. Juniper EF OBP, Roberts JN. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue beta2-agonist use? *Respir Med*. 2001 May;95(5):319-23.
174. Juniper EF SK, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-8.
175. Just J et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. . *Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):256-61
176. Just, J., Gouvis-Echraghi, R., Rouve et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2012;40(1):55-60.
177. Just J et al. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. . *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):103-10.
178. K G Tantisira STW. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56(Suppl II):ii64-ii74.
179. Kanchongkittiphon W GJ, Kopel L, Petty CR, Bollinger ME, Miller RL, Perzanowski M, Matsui EC, Phipatanakul W. Association of FEF25%-75% and bronchodilator reversibility with asthma control and asthma morbidity in inner-city children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jul;117(1):97-9.
180. Kang HY PC, Bang HR, Sazonov V, Kim CJ. Effect of allergic rhinitis on the use and cost of health services by children with asthma. *Yonsei Med J* 2008 Aug;49(4):521-9.
181. Kerstjens HA BP, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1994;49(11):1109-15.
182. Kim Eea. Relationships Between Impaired FEF25-75 and Feno in Children with Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 135(2):AB174.
183. Kiotseridis H CC, Bjermer L, Aurivillius M, Jacobsson H, Dahl Å, Tunsäter A. Quality of life in children and adolescents with respiratory allergy, assessed with a generic and disease-specific instrument. *Clin Respir J*. 2013 Apr;7(2):168-75.
184. Kitch BT PA, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in longterm follow-up. *Chest*. 2004;126:1875-82.
185. Kjaer HF EE, Bindslev-Jensen C, Høst A. Spirometry in an unselected group of 6-year-old children: the DARC birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2008 Aug;43(8):806-14.
186. Knuffman JE SC, Lemanske RF Jr et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Feb;123(2):411-6.
187. Koh MS, Irving LB. The natural history of asthma from childhood to adulthood. *Int J Clin Pract*. 2007;61(8):1371-4.
188. Kotecha SJ WW, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):54-61.
189. Kulig M BR, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1173-9
190. Kumar R, Wang B, Wang X, Chen C, Yang J, Fu L, et al. Bronchodilator responses in Chinese children from asthma index families and the general population. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1257-63.
191. Lai CKW BR, Crane J, et al. . Global variaton in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64:476-83.
192. Laszlo G. European standards for lung function testing: 1993 update. *Thorax*. 1993;48:873-6.
193. Lebecque P KP, Coates AL. Spirometry in the asthmatic child: is FEF25-75 a more sensitive test than FEV1/FVC? *Pediatr Pulmonol*. 1993 Jul;16(1):19-22.
194. Lee MS KJ, Lee CH, Tsao LY, Chiu H1, Tseng YC, Lin LM. Correlations between pulmonary function and childhood asthma control test results in 5-11-year-old children with asthma. *Pediatr Neonatol* 2014 Jun;55(3):218-24.

195. LeMay KS AC, Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. *Prim Care Respir J*. 2014;23(1):79-84.
196. Levy ML QP, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I; General Practice Airways Group. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)1 document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)2 and Education for Health3 *Prim Care Respir J* 2009 Sep;18(3):130-47.
197. Linares Passerini M, Meyer Peirano R, Contreras Estay I, Delgado Becerra I, Castro-Rodriguez JA. Utility of bronchodilator response for asthma diagnosis in Latino preschoolers. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(6):553-9.
198. Liu AH ZR, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):817-25.
199. Lodrup Carlsen KC, Pijnenburg M.W. on behalf of the ERS Task Force Monitoring Asthma in Children. Monitoring Asthma in Children *Eur Respir J*. 2015;25:178-86.
200. Lodrup Carlsen KC SL, Mowinckel P, et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy*. 2010;65:1134-40.
201. Lorber DB KW, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1978 Nov;118(5):855-61.
202. Lotvall J AC, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:355-60.
203. Lucidarme O CE, Cluzel P, Mourey-Gerosa I, Howarth N, Grenier P. Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Feb;170(2):301-7.
204. M. Deliu MS, D. Belgrave, A. Custovic. Identification of Asthma Subtypes Using Clustering Methodologies. *Pulm Ther* 2016;2:19-41.
205. Macklem PT MJ. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*. 1967 Mar;22(3):395-401.
206. Mahut B, Beydon N, Delclaux C. Overweight is not a comorbidity factor during childhood asthma: the GrowthOb study. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1120-6.
207. Male I RH, Seddon P. Children's perception of breathlessness in acute asthma. *Arch Dis Child* 2000 Oct;83(4):235-329.
208. Malmberg LP PA, Hahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax*. 2003 Jun;58(6):494-9.
209. Mari A O-dHP, Scala E, Giani M, Pirrotta L, Zuidmeer L et al. . Evaluation by double-blind placebo-controlled oral challenge of the clinical relevance of IgE antibodies against plant glycan. *Allergy*. 2008;63:891-6.
210. Marseglia GL CI, Vizzaccaro A, Klersy C, Tosca MA, La Rosa M, Marseglia A, Licari A, Leone M, Ciprandi G. Role of forced expiratory flow at 25-75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007 Jan-Feb;28(1):74-8.
211. Marseglia GL CI, Vizzaccaro A, Klersy C, Tosca MA, La Rosa M, Marseglia A, Licari A, Leone M, Ciprandi G. Role of forced expiratory flow at 25-75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergy. 2007.
212. Dockrell M., M. Partridge, E. Valovirta. The European Severe Asthma Survey, 2005 <http://www.efanet.org/images/documents/SASSurveyFactSheet.pdf>
213. Martin RJ, Szeffler SJ, King TS, Kraft M, Boushey HA, Chinchilli VM, et al. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):73-80.
214. Mattia CF Prosperi DB, Iain Buchan, Angela Simpson, Adnan Custovic. Challenges in interpreting allergen microarrays in relation to clinical symptoms: a machine learning approach. . *Allergy Immunol* 2014;25(1):71-9.
215. Mattia CF Prosperi SM, Angela Simpson, Adnan Custovic, Iain E Buchan. Predicting phenotypes of asthma and eczema with machine learning. *BMC Med Genom*. 2014;7(Suppl 1):S7.
216. May;70(5):432-4. ADC, discharge. Aaopfrgfaa, MR1. T. Asthma: audit of peak flow rate guidelines for admission and discharge. *Arch Dis Child*. 1994 May;70(5):432-4.
217. McCoy K SD, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1226-33.
218. McFadden ER Jr LD. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirometric manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972 Jun;52(6):725-37.
219. Meltzer EO BW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:167-72.
220. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.
221. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181.
222. Mullol J1 VA, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):327-34.
223. Murphy KR ZR, Kosinski M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;127:e737-47.

224. NAEPP. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.
225. NAEPP. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(Suppl.5):S94-S138.
226. Nair SJ DK, DeCuir P, Lapin CD, Schramm CM. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):797-801.
227. Nelson HS SS, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Oct;;104(4 Pt 1):775-85.
228. Network BTSSIG. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2003;58(suppl 1):i1-i94.
229. Nguyen JM HJ, Wei CY, et al. Validation and psychometric properties of the Asthma Control Questionnaire among children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:91-7.
230. NICE. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. National Clinical Guideline Centre. 2015 Jan.
231. Nielsen KG BH. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug;164(4):554-9.
232. O'Byrne PM RH, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J*. 2010;36(2):269-76.
233. Osborne ML PK, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*. 2007;132(4):1151-61.
234. Pardos Martínez C FF-EJ, Nerín De La Puerta I, González Pérez-Yarza E. Cut-off point for a positive bronchodilation test]. [Article in Spanish. *An Esp Pediatr*. 2002 Jul;57(1):5-11.
235. Paul K CR, Jain N, Gelfand EW, Spahn JD. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol* 2005 Apr;39(4):311-7.
236. Peat JK TE, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy*. 1993 Oct;23(10):812-20.
237. Pellegrino R. Response to bronchodilators. In: Andrea Aliverti VB, Peter T. Macklem, Antonio Pedotti, editor. *Mechanics of Breathing Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*: Springer; 2002. p. 232-7.
238. Pellegrino R RJ, Brusasco V. Assessing the Reversibility of Airway Obstruction. Guidelines of the American Thoracic Society. *Chest*. 1998;114(6):1607-12.
239. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
240. Petridou E KM, Liatsis M, Spanou K, Revinthi K, Mandalenaki-Lambrou K, Trichopoulos D. Factors influencing serum immunoglobulin E levels in Greek children. *Allergy*. 1995 Mar;50(3):210-4.
241. Piccoro LT PM, Talbert JC, Doherty DE. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population. *Health Serv Res*. 2001 Jun;36(2):357-71.
242. Pijnenburg MW BE, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Frischer T, Hedlin G, Kulkarni N, Lex C, Mäkelä MJ, Mantzouranis E, Moeller A, Pavord I, Piacentini G, Price D, Rottier BL, Saglani S, Sly PD, Szeffler SJ, Tonia T, Turner S, Wooler E, Lødrup Carlsen KC. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):906-25.
243. Pinnock H BC, Campbell S, et al. Clinical implications of the Royall Collage of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Prim Care Respir J*. 2012;21:288-94.
244. Polgar G PV. Pulmonary function testing in children: Techniques and Standards. WB Saunders Publication, Philadelphia. 1971
245. Postma DS dVK, Koëter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Aug;134(2):276-80.
246. Puckett J.L. TRW, Leu S.Y., et al. . An elevated bronchodilator response predicts large airway inflammation in mild asthma *Pediatr Pulmonol*. 2010 Feb;45(2):174-81.
247. Quanjer PH SS, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1324-43.
248. Quanjer PH TG, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;Suppl. 16:5-40.
249. Quanjer PH TG, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993 Mar;6(Suppl 16):5-40.
250. Djukanovic R. Airway inflammation in asthma and its consequences: implications for treatment in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jun;109(6 Suppl):S539-48.
251. Rao DR GJ, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012 Aug;49(6):586-92.

252. Reddel HK TD, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:59-99.
253. Riedel F vdHH. Variable response to inhaled salbutamol of different lung function parameters in healthy children. *Lung.* 1986;164(6):333-8.
254. Rietveld S EW. Perceptions of asthma by adolescents at home. *Chest.* 2000 Feb;117(2):434-9.
255. Crapo RO. The role of reference values in interpreting lung function tests. *Eur Respir J.* 2004 Sep;24(3):341-2.
256. Rochat MK IS, Ege MJ, Lau S et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1170-5.
257. Ronald L. Morton AOH, Nemr S. Eid. The Role of Small Airways in Childhood Asthma. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology.* Dec 2012;00(00):190-7.
258. Ruppel GL EP. Pulmonary function testing. *Respir Care* 2012 Jan;57(1):165-75.
259. Kostianev S. A new approach to the evaluation of the bronchodilator response. *Folia Medica.* 1994;XXXVI:11-6.
260. Saarinen UM JK, Kajosaari M, Björkstén F. Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. A follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1982 May;71(3):489-94.
261. Saglani S BA. Asthma, atopy, and airway inflammation: what does it mean in practice? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008(178):437-8.
262. Samee S AT, Powers P, de Lange EE, Knight-Scott J, Rakes G, Mugler JP 3rd, Ciambotti JM, Alford BA, Brookeman JR, Platts-Mills TA. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jun;111(6):1205-11.
263. Savenije OE GR, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011(127):1505-12.
264. Schatz M ZR, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest.* 2012;141(1):66-72.
265. Schifano ED HJ, Cloutier MM. Mismatch between asthma symptoms and spirometry: implications for managing asthma in children. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):997-1002.
266. Schiphof-Godart L van der Wiel E THN, van den Berge M, Postma DS, van der Molen T. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Nov 12(155).
267. Scichilone N BS, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy.* 2009 Nov;64(11):1563-9.
268. Sears MR GJ, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003(349):1414-22.
269. Shaaban R ZM, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008 Sep;372(9643):1049-57.
270. Sharma S. LAA, Tantisira K.G. et al. . Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Nov;122(5):921-8.
271. sheet WHOAf. <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs307/en/>. Date last updated November 2013.
272. Shin YH JS, Yoon JW, Jee HM, Choi SH, Yum HY, Han MY. Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma. *Can Respir J* 2012 Jul-Aug;19(4):273-7.
273. Shingo S ZJ, Reiss TF. Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur Respir J.* 2001 Feb;17(2):220-4.
274. Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF, Szeffler SJ, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126.
275. Simpson AI TV, Winn J et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jun;181(11):1200-6.
276. Sinisgalli S CM, Schramm CM. Clinical features cannot distinguish allergic from non-allergic asthma in children. *J Asthma.* 2012;49(1):51-6.
277. Siroux V BA, Dolgopolofov M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, Just J, Le Moual N, Nadif R, Pison C, Varraso R, Matran R, Pin I. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jun;137(6):1709-16.
278. Sittka A, Vera J, Lai X, Schmeck BT. Asthma phenotyping, therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatr Res.* 2013;73(4 Pt 2):543-52.
279. SL P. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. *Paediatr Respir Rev* 2008 Mar;9(1):3-9.
280. Sly PD BA, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, Gern JE, Gerritsen J, Hamelmann E, Helms PJ, Lemanske RF, Martinez F, Pedersen S, Renz H, Sampson H, von Mutius E, Wahn U, Holt PG. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet.* 2008;9643(372):1100-6.
281. Sly PD FF. Is home monitoring of lung function worthwhile for children with asthma? *West J Med* 2001 Nov;175(5):344-5.
282. Society BT. COPD Guidelines Summary. *Thorax.* 1997;52(suppl 5):s1-s32.

283. Sonila Borici AG, Luljeta Serbo . Assessment of bronchodilator reversibility in asthmatic children. *Albanian Medical Journal*. 2014;1:82-6.
284. Spahn JD CR, Paull K, Gelfand EW. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr;169(7):784-6.
285. Spycher BD SM, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1130-41.
286. Stanojevic S MG, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12(204).
287. Stanojevic S, Quanjer Ph, Miller M, Stocks J. The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation. *Breathe*. 2013;9:462-74.
288. Stanojevic S WA, Cole TJ, et al. . Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. . *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:547-52.
289. Stern DA MW, Wright AL, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007(370):758-64.
290. Strunk RC SS, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Nov;112(5):883-92.
291. Sutherland ER, Goleva E, King TS et al. Asthma Clinical Research Network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e36631.
292. Svanes C SJ, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65:14-20.
293. Synek M BR, Frew AJ, Gouling D, Holloway L, Lampe FC, Roche WR, Holgate ST. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jul;154(1):224-30.
294. Szeffler SJ PB, Martinez FD et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Feb;115(2):233-42.
295. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma in 2010: addressing the major issues. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):102-15.
296. Szeffler SJ MR, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002(109):410-8.
297. Szeffler SJ PB, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005(115):233-42.
298. Szeffler SJ WS, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, Hunt JF, Kita H, Liu AH, Panettieri RA Jr, Schleimer RP, Minnicozzi M. Asthma outcomes:biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(Suppl. 3):9-23.
299. T. Werfel RA, B. K. Ballmer-Weber. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70:1079-90.
300. Tan WC VW, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Gislason T, Burney PG, Buist AS; BOLD Collaborative Research Group. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*. 2012 Aug;67(8).
301. Tantisira KG FA, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, Szeffler SJ, Weiss ST; Childhood Asthma Management Program Research Group. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jun;117(6):1264-71.
302. Teeter JG BE. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest*. 1998 Feb;113(2):272-7.
303. Thomas M KS, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009;18:41-9.
304. Tolomeo C SC, Heinzer M, Bazzi-Asaad A. Predictors of asthma-related pediatric emergency department visits and hospitalizations. *J Asthma*. 2009 Oct;46(8):829-34.
305. Tosca MA SM, Olcese R, Pistorio A, Rossi GA, Ciprandi G. Breathlessness perception assessed by visual analogue scale and lung function in children with asthma: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Sep;23(6):537-42.
306. Tosca MA SM, Solari N, Rossi GA, Ciprandi G. Inflammation Markers and FEF25-75: A Relevant Link in Children With Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Jan;8(1):84-5.
307. Tse SM GD, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Fuhlbrigge AL, Tantisira KG, Weiss ST, Litonjua AA. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Sep;132(3):554-9.
308. Ueda T NA, Matsumoto H, Takemura M, Hirai T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Muro S, Chin K, Mishima M. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1019-25.
309. Ulrik CS LP. Targeting small airways in asthma: improvement in clinical benefit? *Clin Respir J*. 2011 Jul;5(3):125-30.
310. Valletta EA PG, Del Col G, Boner AL. FEF25-75 as a marker of airway obstruction in asthmatic children during reduced mite exposure at high altitude. *J Asthma*. 1997;34(2):127-31.
311. van den Berge M tHN, van der Wiel E, Postma DS. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy*. 2013;68(1):16-26.
312. van der Wiel E tHN, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3).
313. Van Noord JA SJ, Clément J, Van de Woestijne KP, Demedts M. Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Aug;150(2):551-4.

314. Verini M1 RN, Dalfino T, Verrotti A, Di Gioacchino M, Chiarelli F. Lack of correlation between clinical patterns of asthma and airway obstruction. *Allergy Asthma Proc.* 2001 Sep-Oct;22(5):297-302.
315. Vidal C. S, Armisén, Rodríguez, Linneberg, Gonzalez-Quintela. Minor Interference of Cross-Reactive Carbohydrates with the Diagnosis of Respiratory Allergy in Standard Clinical Conditions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:176–85
316. Viložni D HF, Livnat G, Bentur L. Forced expiratory decay in asthmatic preschool children--is it adult type? *Respir Med* 2013 Jul;107(7):975-80.
317. Voorend-van Bergen S BH, Caudri D, et al. . Assessment of asthma control by children and parents. . *Eur Respir J.* 2013(41):233-4.
318. W.J. M. Factors predicting the persistence of asthma insights from the Tucson children's respiratory study. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 2005 Nov;45(7):542–6.
319. Wagner EM LM, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Mar;141(3):584-8.
320. Wahn U BR, Kulig M, et al. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997(8):16-20.
321. Wallace DV DM, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug;122(2 Suppl):S1-84.
322. Weir DC SBP. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax.* 1991;46(1):43-5.
323. Weiss ST TT, Segal MR, Tager IB, Redline S, Speizer FE. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jan;145(1):58-64.
324. Wildfire JJ GP, Sorkness CA, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index--an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:694-701.
325. Wildhaber J CW, Brand PL. Global impact of asthma on children and adolescents' daily lives: the room to breathe survey. *Pediatr Pulmonol.*47:346–57.
326. Youroukova V DD, Slavova Y, et al. . Cluster Analysis Of Patients With Moderate To Severe Uncontrolled Bronchial Asthma. *International Severe Asthma Forum 2016 (ISAF 2016); Manchester, UK.*2016.
327. Youroukova V DD, Valerieva A, et al. . Phenotypes determined by cluster analysis in moderate to severe bronchial asthma. *Folia Medica.* 2017 In press.
328. Zapletal A. SM, Paul T, et al. . Lung function in children and adolescents: methods, reference values. *Basel: Karger;* 1997.
329. Zweig MH CG. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993 Apr;39(4):561-77.

## 10. ПРИЛОЖЕНИЯ

### 10.1 Въпросник за контрола на астмата: ACQ; ACQ-IA

Моля, отговорете на въпроси 1 до 6. Оградете с кръгче цифрата, съответстваща на отговора, който най-добре описва как сте се чувствали през последните 7 дни.

*1. Средно, колко често през последните 7 дни се събуждахте нощем поради Вашата астма?*

0. Нито веднъж 1. Почти нито веднъж 2. Малко пъти 3. Няколко пъти 4. Много пъти 5. Твърде много пъти 6. Не можех да спя поради астмата

*2. Средно, колко тежка през последните 7 дни беше астматична симптоматика, когато се събуждахте сутрин?*

0. Нямах симптоми 1. Много слаби симптоми 2. Слаби симптоми 3. Умерени симптоми 4. Доста тежки симптоми 5. Тежки симптоми 6. Много тежки симптоми

*3. Като цяло, през последните 7 дни колко ограничени бяхте в дейностите си поради астмата Ви?*

0. Въобще не бях ограничен 1. Много слабо ограничен 2. Слабо ограничен 3. Умерено ограничен 4. Много ограничен 5. Крайно ограничен 6. Напълно ограничен

*4. Като цяло, през последните 7 дни почувствахте ли недостиг на въздух поради астмата си?*

0. Не 1. Много малко 2. Малко 3. Умерено 4. Доста 5. Много 6. Твърде много

*5. Като цяло, колко време през последните 7 дни имахте хрипове в гърдите?*

0. Нямах 1. Почти нямах 2. Малка част 3. Известна част 4. Доста голяма част 5. По-голяма част 6. През цялото време

*6. Средно, през последните 7 дни колко впръсквания/инхалации на бронходилататор, който има бързо действие (например Ventolin/ Bricanyl), сте ползвали всеки ден? (Ако не сте сигурни как да отговорите на този въпрос, помолете за помощ)*

0. Нито веднъж 1. 1-2 впръсквания/инхалации през повечето дни 2. 3-4 впръсквания/инхалации през повечето дни 3. 5-8 впръсквания/инхалации през повечето дни 4. 9-12 впръсквания/инхалации през повечето дни 5. 13-16 впръсквания/инхалации през повечето дни 6. Повече от 16 впръсквания/инхалации през повечето дни

За попълване от лекуващия персонал 7. ФЕО1 измерено преди използване на бронходилататор:....Предвидена стойност на ФЕО1:....Измерена актуална стойност на ФЕО1 като % от предвидената:.....(Попълнете върху пунктираната линия стойностите, сравнете със съседната колонка и отбележете къде попада ФЕО1 % в съседната колона): 0. > 95% от предвиденото 1. 95 - 90% 2. 89 - 80% 3. 79 - 70% 4. 69 - 60% 5. 59 - 50% 6. < 50% от предвиденото.

## 10.2 Декларация за информирано съгласие

С настоящата декларация ние, долуподписаните родители/законни попечители на.....роден/а на..... искаме да потвърдим, че се запознахме обстойно с целта и задачите на научния проект „Определяне атопичния статус на деца с астма и измерване температурата на издишания въздух за мониториране на възпалението на дихателните пътища и нивото на контрол“, като за целта проведехме личен разговор с изследователя.

Изследователят ни запозна подробно и с начина на провеждане на включените изследвания, както следва: серологичен тест за атопия (еднократно взимане на кръв – ПКК, общи и специфични ИгЕ антитела); назална еозинофилия (еднократно взимане на носен секрет); измерване на температурата на издишан въздух (апарат X-halo – спокойно дишане през мундшука на апарата); спирометрия преди и след приложение на Вентолин; попълване на въпросник за контрола на астмата, валидизиран български превод (от пациента-нашето дете).

Даваме съгласието си за участие на нашето дете в проекта при следните условия:

- а/ запознати сме с напълно безвредния и безболезнен начин на изследване на температурата на издишания въздух (X-halo) и провеждането на спирометрия;
- б/ запознати сме, че при еднократното взимане на кръв може да се причини болка, която е с бърза обратимост;
- в/ запознати сме, че при еднократното взимане на назален секрет е възможно предизвикване на моментен дискомфорт (в около 50%);
- г/ запознати сме, че всички изследвания ще бъдат прилагани от опитен екип при стриктно съблюдаване на всички изисквания на Добрата медицинска и лабораторна практика;
- д/ смятаме, че изводите на изследователите ще допринесат за по-доброто диагностициране и проследяване на бронхиалната астма в детската възраст;
- е/ уведомени сме, че ние или нашето дете няма да получим паричен или друг материален стимул;
- ж/ ще имаме право да се запознаем с крайните резултати на проучването, ако пожелаем;
- з/ уведомени сме, че резултатите от изследването няма да бъдат предоставени на лица, неучастващи в проекта, и с тях няма да се злоупотребява по никакъв начин;
- й/ ще оставим нашето дете да вземе крайното решение за участие в проучването, след като му разясним на достъпен език гореизложеното;

гр. София

Дата:

Майка/попечител.....Подпис.....

Баща/попечител.....Подпис.....