



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Рада Маркова Маркова

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИЗДИШАНИЯ АЗОТЕН ОКИС
ПРИ ДЕЦА С БРОНХИАЛНА АСТМА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на научна и образователна степен “Доктор”

Научен ръководител: Проф. д-р Пенка Переновска, д.м.

София, 2016 г.

Дисертационният труд е написан на 139 стандартни машинописни страници и е онагледен с 26 фигури и 48 таблици.

Библиографската справка съдържа 132 литературни източника, от които 21 на кирилица и 111 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по Педиатрия, Медицински Университет – София.

Дисертантът е дълги години асистент в Детската клиника на УМБАЛ “Александровска” – София, а понастоящем е Управител Медицинска дейност в МЦ „Първа Детска Консултативна клиника“ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 05.10.2016 г. от 14.00 часа в аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Ив. Гешов“ 11, пред научно жури в състав:

1. Проф. Пенка Илиева Переновска, д.м.
2. Проф. Мая Минчева Константинова, д.м.н
3. Проф. Тоньо Илиев Шмилев, д.м.н
4. Проф. Емил Георгиев Симеонов, д.м.н
5. Доц. Иван Тенчев Гълъбов, д.м.н

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицински Факултет към Медицински Университет – София, както и на интернет страницата на Медицински Университет – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

<i>I. УВОД</i>	13
<i>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</i>	15
1. Цел	15
2. Задачи	15
<i>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ</i>	17
1. Материал	17
1.1 Характеристика на групите и дизайн на изследването.....	17
2. Методи	17
2.1 Изследване на стойностите на азотния окис в издишания въздух	17
2.2 Функционално изследване на дишането.....	19
2.3 Рентгенография на бели дробове.....	19
2.4 Лабораторни изследвания	19
2.5 Серологично изследване за респираторни вируси и други патогени.....	20
2.6 Хрчка (назален секрет) за еозинофили.....	20
2.7 Антропометрични показатели	21
2.8 Анамнестични данни	21
2.9 Определяне на общи IgE	22
2.10 Статистически методи за обработка на данните	22
<i>IV. РЕЗУЛТАТИ</i>	25
1. Разпределение по пол	25
2. Разпределение по възраст	28

3. Зависимост на FeNO с ръста, теглото на пациентите и с индекса на телесна маса (ИТМ, ВМІ)	33
4. Наличие на фамилност при пациентите с астма	35
5. Наличие на собствен атопичен терен	37
6. Давност на бронхиалната астма	39
7. Разпределение на болните с астма по предходна профилактика	40
8. Приложение на кортикостероид в рамките на 24 часа от измерването на FeNO	45
9. Разпределение по тежест на пристъпа	47
10. Наличие на алергични прояви от ГДП – алергичен риносинусит	49
11. Изследване на кръвната еозинофилия при децата с астма и нейната зависимост със стойностите на FeNO	51
12. Изследване на еозинофилите в хрчка или назален секрет и тяхната зависимост със стойностите на FeNO	52
13. Общи IgE и FeNO	56
14. Проучване на нивата на FeNO	58
15. Етиология на астматичния пристъп	62
16. Зависимост между FeNO и показателите от ФИД: ФЕО1, ВЕД, МСЕД 25-75	66
17. Зависимост на FeNO от типа на астмоконтролиращото лечение	71

<i>V. ОБСЪЖДАНЕ.....</i>	73
<i>VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</i>	87
<i>VII. ИЗВОДИ</i>	89
<i>VIII. СПРАВКА НА ПРИНОСИТЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.</i>	91
<i>IX. СПИСЪК С НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД..</i>	93

Използвани съкращения на български език:

<i>БПД</i>	<i>бронхо-пулмонална дисплазия</i>
<i>БПТ</i>	<i>бронхо-провокационен тест</i>
<i>БХР</i>	<i>бронхиална хиперреактивност</i>
<i>ВЕД</i>	<i>върхов експираторен дебит</i>
<i>ГДП</i>	<i>горни дихателни пътища</i>
<i>ГЕР</i>	<i>гастроезофагеален рефлукс</i>
<i>ИгЕ</i>	<i>имуноглобулини Е</i>
<i>ИТМ</i>	<i>индекс на телесна маса</i>
<i>КАП</i>	<i>кожно-алергични проби</i>
<i>КС, ИКС</i>	<i>кортикостероиди, инхалаторни кортикостероиди</i>
<i>ЛТА</i>	<i>левкотриенови антагонисти</i>
<i>МСЕД 25/75</i>	<i>максимален среден експираторен дебит 25/75%</i>
<i>ПКК</i>	<i>пълна кръвна картина</i>
<i>ПЦД</i>	<i>първична цилиарна дискинезия</i>
<i>СУЕ</i>	<i>скорост на утаяване на еритроцитите</i>
<i>ФЕО1</i>	<i>форсиран експираторен обем за 1 секунда</i>
<i>ФИД</i>	<i>функционално изследване на дишането</i>

Използвани съкращения на английски език:

<i>Adenovirus</i>	<i>Аденовирус</i>
<i>ARDS</i>	<i>остър респираторен дистрес синдром</i>
<i>ATS</i>	<i>Американска торакална асоциация</i>
<i>BMI – ИТМ</i>	<i>индекс на телесна маса</i>
<i>БPD</i>	<i>бронхо-пулмонална дисплазия</i>
<i>CalvNO</i>	<i>алвеоларна концентрация на азотен окис</i>
<i>CF</i>	<i>муковисцидоза, кистична фиброза</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Хламидия пневмоние</i>
<i>COPD</i>	<i>хронична обструктивна белодробна болест</i>

<i>EBC</i>	–	<i>exhaled breathe condensate</i> – издишан въздушен кондензат
<i>ELISA</i>	–	ензим-свързан имуносорбентен тест
<i>ERS</i>	–	Европейско респираторно дружество
<i>FeNO</i>	–	фракция на издишания азотен окис
<i>FEV1</i>	–	форсиран експираторен обем за 1 секунда
<i>IgE</i>	–	имуноглобулин E
<i>IgE total</i>	–	общ имуноглобулин E
<i>IgG</i>	–	имуноглобулин G
<i>IgM</i>	–	имуноглобулин M
<i>Influenzavirus</i>	–	грипен вирус
<i>LABA</i>	–	дългодействащи бета – 2 агонисти
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	Микоплазма пневмоние
<i>NO</i>	–	азотен окис
<i>OSAS</i>	–	обструктивна сънна апнея
<i>Parainfluenzavirus</i>	–	Парагрипен вирус
<i>ppb</i>	–	“parts per billion” – мерна единица за азотния окис
<i>RSV</i>	–	Респираторно синцитиален вирус
<i>SBOL</i>	–	<i>single breath on-line measurement</i> – едноетапно измерване на азотния окис
<i>TLC</i>	–	тотален белодробен капацитет

Списък с използваните фигури в дисертационния труд:

Фиг. 1 – Фенотипни варианти на астма според Martinez FD [82]

Фиг. 2 – Синтез на азотния окис

Фиг. 3 – Резултати от NO, Eo в храчка и ФЕО1

Фиг. 4 – Чувствителност и специфичност на ФЕО1 и NO при контрола на астмата

Фиг. 5 – Зависимост между нарастването на стойностите на NO и клиничните симптоми при обостряне на астмата

Фиг. 6 – Разпределение на всички деца, включени в изследването по групи

Фиг. 7 – Разпределение по пол на децата с астма и за общата извадка в изследването

Фиг. 8 – Графично разпределение на астматиците по възраст

Фиг. 9 – Нарастване на азотния окис с възрастта

Фиг. 10 – Фамилна обремененост при пациентите с астма

Фиг. 11 – Разпределение на астматиците по критерий атопия

Фиг. 12 – Разпределение на децата с астма по давност на астмата

Фиг. 13 – Графично разпределение на болните с астма по предходна профилактика

Фиг. 14 – Разпределение на децата с астма според приложението на КС до 24 часа преди изследването

Фиг. 15 – Графичен анализ на промените във FeNO в зависимост от приложението на КС

Фиг. 16 – Графично разпределение на астматиците според наличието на алергичен риносинусит

Фиг. 17 – Графично разпределение в хистограми на левкоцитния брой и СУЕ

Фиг. 18 – Графично разпределение в хистограма на общи IgE

Фиг. 19 – Графично разпределение на средните стойности на FeNO за болни с астма, контролна група муковисцидоза, контролна група здрави и обща извадка

Фиг. 20 – Динамика на средните стойности на FeNO за тримесечен период на проследяване на децата с астма

Фиг. 21 – Графично изображение на данните за аденовирусна инфекция

Фиг. 22 – Графично изображение на данните за прекарана RSV инфекция

Фиг. 23 – Графично изображение на данните за парагрипна инфекция

Фиг. 24 – Графично изображение на промените във ФЕО1 при астматици – изходни и след тримесечно проследяване

Фиг. 25 – Графично изображение на промените във ВЕД при астматици – изходни и след три месеца

Фиг. 26 – Графично изображение на промените в МСЕД 25/75 при астматици

Списък с използваните таблици в дисертационния труд:

Табл. 1 – Външни фактори и тяхното въздействие върху стойностите на издишания азотен окис

Табл. 2 – Ефекти на различни фактори от страна на пациента върху FeNO

Табл. 3 – Ефекти на различни фактори от страна на пациента върху FeNO

Табл. 4 – Нормални стойности на FeNO и интерпретация на промените в неговите стойности при нелекувани и лекувани пациенти

Табл. 5 – Издишан азотен окис при други респираторни заболявания

Табл. 6 – Статистически анализ на групите в изследването, разпределение по полов признак като абсолютен брой и в процентно отношение

Табл. 7 – Зависимост между стойностите на NO и пола

Табл. 8 – Средна възраст за общата извадка в изследването

Табл. 9 – Възрастово разпределение на включените пациенти

Табл. 10 – Статистическо разпределение на възрастовите групи с брой пациенти и средни стойности

Табл. 11 – Корелационен анализ за връзката между възрастта в години и стойностите на NO в ррб

Табл. 12 – Зависимост между антропометричните показатели: ръст, тегло и ИТМ и стойностите на FeNO

Табл. 13 – Статистическо разпределение на групите пациенти по критерий за фамилна обремененост

Табл. 14 – Корелационен анализ за установяване на зависимост между фамилната обремененост и стойностите на FeNO

Табл. 15 – Статистически анализ на стойностите на FeNO според наличието на атопия

Табл. 16 – Процентно разпределение на децата с астма по давност на астмата

Табл. 17 – Статистически анализ на болните с астма по предходно контролиращо лечение

Табл. 18 – Анализ на разпределението на астматиците по медикаменти за контрол на бронхиалната астма след изписване

Табл. 19 – Анализ на промените в разпределението по групи медикаменти за контрол преди и след хоспитализация

Табл. 20 – Статистически анализ на промените в стойностите на FeNO и типа медикаментозен контрол на астмата

Табл. 21 – Статистически анализ на промените в стойностите на FeNO в зависимост от приложението на КС

Табл. 22 – Разпределение на болните с астма по тежест на пристъпа

Табл. 23 – Статистическа съпоставка на стойностите на FeNO в групите пациенти със средно-тежък и тежък пристъп, тест ANOVA за търсене на сигнификантни разлики в последните

Табл. 24 – Разпределение на пациентите с астма според ангажирането на ГДП

Табл. 25 – Средна стойност на кръвните еозинофили за децата с астма

Табл. 26 – Статистическа зависимост между кръвната еозинофилия и стойностите на FeNO

Табл. 27 – Статистическа зависимост между назалната еозинофилия и стойностите на FeNO

Табл. 28 – Статистическа зависимост между еозинофилите в храчка и стойностите на FeNO

Табл. 29 – Средна стойност на левкоцитния брой от ПКК на децата с астма

Табл. 30 – Общи IgE – минимални, максимални и средни стойности

Табл. 31 – Статистическа зависимост между FeNO и общи IgE

Табл. 32 – Нарастване на общите IgE с възрастта

Табл. 33 – Корелационна зависимост между общите IgE и кръвните еозинофили

Табл. 34 – Средни стойности и статистическо разпределение на FeNO по групи

Табл. 35 – Статистическа съпоставка на FeNO средни стойности за пациентите с астма и контролните групи

Табл. 36 и 37 – Разпределение на случаите с остра и прекарана RSV инфекция

Табл. 38 – IgG за *Chl.pneumoniae*

Табл. 39 – IgG за грипен вирус

Табл. 40 – IgG за *M.pneumoniae*

Табл. 41 – Промени във ФЕО1 при хоспитализация на пациентите с астма и след тримесечно проследяване

Табл. 42 – Промени във ВЕД при хоспитализация на пациентите с астма и след тримесечно проследяване

Табл. 43 – Промени в МСЕД 25/75 при хоспитализация на пациентите с астма и след тримесечно проследяване

Табл. 44 – Статистически корелационни зависимости между FeNO и показателите от ФИД

Табл. 45 – Стойности на FeNO при астматици според типа на контролиращия медикамент

Табл. 46 – Статистическа зависимост между стойностите на FeNO и вида на контролиращия медикамент за астма

Табл. 47 – Разпределение според стойностите на FeNO в три групи при пациентите с астма

Табл. 48 – Разпределение на FeNO в група деца с астма и здрава контролна група

I. УВОД

Бронхиалната астма е социално-значим проблем в световната медицинска практика. Тя е най-честото хронично респираторно заболяване в детската възраст. През последните 30-40 години заболяемостта от астма показва тенденция за нарастване в световен мащаб.

Последната ревизия на GINA от 2015 година дава ново определение за бронхиалната астма, като я определя като *„хетерогенно заболяване, което се характеризира с хронично възпаление на дихателните пътища с анамнеза за респираторни симптоми като „свиркане“, задух, недостиг на въздух и кашлица с вариабилно протичане по време и сила, съчетани с различно изразена лимитация на експираторния въздушен поток“*.

Бронхиалната астма остава предизвикателство по отношение на патогенетичните механизми, фенотипната изява, методите на диагностика и контрол на заболяването. В началото на 21-ви век търсенето на нови методи и подходи при диагнозата и контрола на заболяването са сериозно предизвикателство за респираторната наука и практика.

Стандартният подход при мониториране на пациентите с астма включва: анамнеза, щателен физикален преглед, документиране на симптомите на заболяването (дневни и нощни) – задух, кашлица, „свирене“ от гърдите, недостиг на въздух, ограничен физически капацитет и др., отчитане на

необходимостта от използване на краткодействащи бронходилататори. Обективни методи на оценка на заболяването са: измерване на върхов експираторен дебит - ВЕД (ВЕД-метрия или пикфлоуметрия) и функционалното изследване на дишането (спирометрия). Търсенето на нови информативни методи за оценка на алергичното възпаление на дихателните пътища при бронхиална астма доведе до развитието на т.нар. група на неинвазивни методи на изследване на дихателната система, към които се числи и определянето на фракцията на издишания азотен окис (FeNO). В началото на 90-те години (1991 г.) физиологът **Lars Gustafsson** установява азотния окис като молекула в издишания въздух при здрави хора и животни. През 1993 г. Alving, Weitzberg и Lundberg доказват, че FeNO е повишен при пациенти с астма.

В представения дисертационен труд са изследвани пациенти с астма в различен стадий на заболяването – в пристъп и в извън пристъпен стадий, като са определени редица клинични, функционални и лабораторни параметри. Основен показател в представената работа е изследването на FeNO при пациентите с астма и при контролните групи деца – здрави контроли и болни контроли с муковисцидоза.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Настоящият труд има за цел: **Да се извършат собствени наблюдения и измервания на NO при деца с астма и да се установи значението на метода в комплексната диагноза и контрол на астмата в детската възраст.**

За изпълнението на поставената цел си поставихме следните задачи:

2. Задачи

- ❖ Да се направят собствени измервания на NO за деца с бронхиална астма на възраст 5-18 години.
- ❖ Да се изготви алгоритъм за интерпретация на стойностите и да се оцени мястото на метода за диагнозата и контрола на детската астма.
- ❖ Да се проучат стойностите на NO при обостряне на астмата и в състояние на клинично-функционална ремисия на заболяването.
- ❖ Да се установи ефекта от лечението със системни или инхалаторни кортикостероиди върху стойностите на NO в издишания въздух.
- ❖ Да се направи паралелна оценка между метода за изследване нивото на издишания азотен окис и други

неинвазивни методи за диагностика и контрол на астмата

- ❖ Да се изследва зависимостта между стойностите на NO при деца с бронхиална астма и показателите: възраст, пол, ръст, тегло и ВМІ

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал

В настоящата работа, за двугодишен период октомври 2010 г. – декември 2012 година са изследвани 143 деца с бронхиална астма, хоспитализирани в Клиниката по Педиатрия на УМБАЛ „Александровска“ поради екзацербация на основното заболяване. Децата са проследени в тримесечен интервал в състояние на клиничко-функционална ремисия на заболяването.

1.1 Характеристика на групите и дизайн на изследването

В клиничното наблюдение и изследване са включени две контролни групи: 12 здрави контроли и 16 деца с кистична фиброза (муковисцидоза) – болни контроли. Преди включване в изследването, децата и техните родители подписаха писмено информирано съгласие.

2. Методи

2.1 Изследване на стойностите на азотния окис в издишания въздух

Методът е стандартизиран, технически лесно изпълним и безопасен при клиничните проучвания при деца.

Методиката за измерване на FeNO е чрез едноетапно on-line измерване (т.нар. single breath on-line measurement), която е най-използвана за определяне на NO при по-големи деца с възможност за активна кооперация. Апаратът за измерване на FeNO “Nioxmino” е на шведската фирма Aerocrine, преносим, сертифициран за употреба в страните от Европейския съюз със следните технически характеристики: размери 240/130/100 мм, тегло 800 г, ниво на шум под 35 dB при разстояние 1 м, възможност за 1500 измервания, температурни условия за съхранение +16 до +30 градуса, влажност 20-60%. Диапазон на измерване на NO от 5 до 300 ppb и точност на измерване < 5 ppb при стойности до 50 ppb и < 10 ppb при стойности над 50 ppb. Потокът от 50 ml/s е гарантиран чрез звуков, зрителен и светлинен сигнал и се поддържа за период от 6-10 секунди (при двата режима на работа на апарата).

При проведените до момента клинични проучвания с апарата не са установени нежелани ефекти от изследването. Използвани са филтри за индивидуална употреба, които гарантират стерилност. Измерването на азотния окис е извършено след 5 минутен покой, преди всички други изследвания, на гладно. Обхванати са всичките 143 деца с астма (проследени в 3 мес. период), здравите контроли и болните с кистична фиброза – общ брой на изследвани пациенти 171.

2.2 Функционално изследване на дишането

При 143 деца с астма се проведе и функционално изследване на дишането (ФИД, спирометрия) при хоспитализацията им в състояние на пристъп и след 3 месеца при проследяване в клиниката. Изследването е проведено чрез апарата: **Master screen pneumo 4.34**.

За целите на настоящата работа се използваха следните показатели при статистическата обработка от ФИД: форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1), върхов експираторен дебит (ВЕД), максимален среден експираторен дебит 25/75% (МСЕД 25/75). ФИД се осъществи след изследването на издишания азотен окис.

2.3 Рентгенография на бели дробове

Проведена при децата с астма за изключване на подлежащ възпалителен процес на белодробния паренхим, както и за образно изследване на структурите в гръдния кош.

2.4 Лабораторни изследвания

- пълна кръвна картина (ПКК) – изследването е осъществено при стандартни условия чрез автоматичен хематологичен анализатор **Micros ABX** с 22 параметъра. Изследвани са: общ левкоцитен брой, СУЕ.

- кръвна еозинофилия – определена чрез цитологично диференциране на натривка, оцветена с хематоксилин – еозин (изследвана от дисертанта).

- С-реактивен протеин – определен чрез полуколичествен анализ: за целите на изследването всички деца, включени в проучването са с негативни стойности на С-реактивен протеин.

2.5 Серологично изследване за респираторни вируси и други патогени

При 126 деца с астма се изследваха серологично ИгМ и ИгГ антители по метода ELISA за следните причинители: RSV, Adenovirus, Influenzavirus, Parainfluenzavirus, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae. Изследването се осъществи във Вирусологична лаборатория, ВВМА.

2.6 Храчка (назален секрет) за еозинофили

При 19 от 143 астматици се получи спонтанно отделена храчка, което позволи нейното микроскопиране и анализ. При останалите 124 деца се изследва назален секрет за еозинофили, взет със стерилен тампон от среден носен ход, нанесен върху предметно стъкло, с последващо оцветяване с хематоксилин – еозин и цитологично диференциране със светлинен микроскоп, осъществено в Клинична лаборатория на СБАЛББ „Св. София“ - София от доц. М. Маркова.

2.7 Антропометрични показатели

Ръст, тегло, индекс на телесна маса (BMI), както и пол и възраст бяха определени при всичките 143 деца с астма, при здравите и болни контроли в изследването: общо при 171 деца

2.8 Анамнестични данни

- давност на астмата: децата с астма се обособиха в три групи: с давност на бронхиалната астма до 6 месеца, от 6 месеца до 5 години и над 5 години

- фамилна обремененост: дефинира се като фамилност за астма и алергии по майчина, бащина линия и по първа линия (брата и сестри)

- собствен атопичен терен: наличие на атопичен дерматит, алергия към белтъка на кравето мляко (АБКМ) или други хранителни алергени, данни за алергичен ринит, конюнктивит, други форми на алергия

- информация за предхождащ фебрилитет, вирусна или бактериална инфекция

- предходна профилактика и контрол на астмата

Децата с астма се разделиха на следните групи:

- без провеждано контролиращо лечение
- провеждащи терапия с левкотриенови антагонисти
- провеждащи лечение с инхалаторни кортикостероиди (ICS, ИКС)

- провеждащи комбинирана терапия (ICS + LABA)
- терапия ИКС +ЛТА

Контролиращото лечение се документира преди хоспитализацията и след 3 месечен интервал на проследяване.

- приложение на перорален или парентерален кортикостероид преди изследването: при 23 деца с астма имаше приложен орален, мускулен или венозен кортикостероид

2.9 Определяне на общи IgE

Метод на изследване: изследване на серум по метода **ELISA на General Biological Corp.** – при 91 деца от групата на астматиците. Норма до 100 IU/mL, с минимална концентрация на определяне по метода 5 IU/mL.

2.10 Статистически методи за обработка на данните

Статистическата обработка е направена със SPSS 13.0.

Извършен е **описателен анализ** с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана, мода.

Проведен е **диагностичен анализ** за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка в променливи, измервани по слаби скали. Този анализ е извършен

с помощта на хи-квадрат метода. Изчислявани са „точни“ емпирични показатели на Фишер (Fisher exact test) за взимане на решение за тествания ефект.

Динамичен анализ е използван, за да се оценят определени зависимости между променливи, които са измервани по силни скали. Тук са използвани корелационни коефициенти на Пирсън, както и рангова корелация на Спирман.

Извършен е **анализ на разликата в средни величини**, като статистическата значимост на проявените разлики са тествани с помощта на модели за тестване на средна разлика (ANOVA). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични аналози, като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод.

Динамичната промяна във времето е изследвана с помощта на анализ на средните разлики при наличие на повтарящи се измервания (Repeated Measures ANOVA).

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива.

Като гранична стойност за равнището на значимост се приема $p < 0.05$, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност /от 0.05./ Ако тя е по-малка от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически незначим.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Разпределение по пол

Анализирани са резултатите от наблюдението и изследването на 171 деца, разпределени както следва: 143 деца с бронхиална астма, 12 здрави контроли, 16 болни контроли с муковисцидоза.

Децата са разделени в три групи: болни с астма, здрави контроли и болни с муковисцидоза. За съответните групи, както и за цялата изследвана популация е направено разпределение по пол.



Фиг. 6 – Разпределение на включените в изследването пациенти и контроли

За групата на децата с астма разпределението по пол е съответно: n=89 деца мъжки пол, n=54 деца – женски пол, което в процентно разпределение е съответно 62.2% на 37.8%. За общата извадка от 171 деца, 62.6% (n=107) са от мъжки пол, срещу 37.4% (n=64) от женски пол. Установява се доминиране на мъжкия пол при децата с астма, както и в общата група.



Фиг. 7 – Разпределение по пол за децата с астма и за общата извадка в изследването

Група пациенти * Полова Кростабулация

			Пол		Тотал
			.00 м	1.00 ж	
Група пациенти	1.00 болни	Брой	89	54	143
		% Група пациенти	62.2%	37.8%	100.0%
		% Пол	83.2%	84.4%	83.6%
		% Тотал	52.0%	31.6%	83.6%
	2.00 контрола здрави	Брой	9	3	12
		% Група пациенти	75.0%	25.0%	100.0%
		% Пол	8.4%	4.7%	7.0%
		% Тотал	5.3%	1.8%	7.0%
	3.00 контрола болни	Брой	9	7	16
		% Група пациенти	56.3%	43.8%	100.0%
		% Пол	8.4%	10.9%	9.4%
		% Тотал	5.3%	4.1%	9.4%
Тотал	Брой	107	64	171	
	% Група пациенти	62.6%	37.4%	100.0%	
	% Пол	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Тотал	62.6%	37.4%	100.0%	

Табл. 6 – Статистически анализ на групите в изследването, разпределение по полов признак като абсолютен брой и в процентно отношение

Потърси се зависимост между пола и стойностите на азотния окис. Подобна зависимост не се установи (табл. 6 и 7).

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Средно отклонение	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
.00 м	107	28.0374	31.04377	3.00111	22.0874	33.9874	4.00	204.00
1.00 ж	64	24.8438	24.88017	3.11002	18.6289	31.0586	4.00	143.00
Total	171	26.8421	28.85672	2.20673	22.4860	31.1982	4.00	204.00

ANOVA

q13 FeNO ppb

	Сума от квадрати	Разлика	Среден квадрат	F	Sig.
Стандартно отклонение	408.449	1	408.449	.489	.485
Вътрегрупово	141152.3	169	835.221		
общо	141560.7	170			

Табл. 7 – Зависимост между стойностите на азотния окис и пола

2. Разпределение по възраст

Всички пациенти с астма и децата в контролните групи са разпределени по възраст. За групата на болните деца с бронхиална астма разпределението е в следните 4 групи:

- 5-8 г – 32.9% от астматиците
- 9-12 г – 42% от астматиците
- 13-16 г – 21%
- > 17 г – 4.2%.

Включените участници са на възраст от 5 до 29 години. Възрастовите групи се обособиха с цел да се направи анализ на зависимостта между възрастта и издишания азотен окис и/или други показатели в съответните възрастови интервали в групата на астматиците.

Статистика

Възраст (год.)

Брой пациенти	Липсващи стойности	171 0
Средни стойности		10.5146
Стандартна грешка на средните стойности		.29703
Медиана		10.0000
Мода		6.00
Стандартно отклонение		3.88414
Минимум		5.00
Максимум		29.00

Табл. 8 – Средна възраст за общата извадка в изследването

Средната възраст за общата извадка на изследването е **10.51** години. На следващата таблица е показано възрастовото разпределение на включените пациенти.

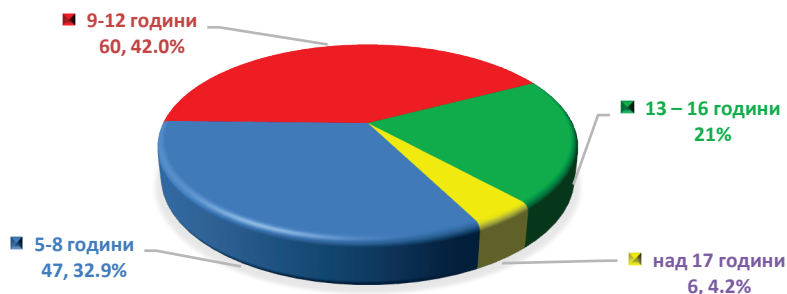
Възраст (год.)

	Четота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност 5.00	8	4.7	4.7	4.7
6.00	21	12.3	12.3	17.0
7.00	16	9.4	9.4	26.3
8.00	14	8.2	8.2	34.5
9.00	15	8.8	8.8	43.3
10.00	15	8.8	8.8	52.0
11.00	19	11.1	11.1	63.2
12.00	19	11.1	11.1	74.3
13.00	11	6.4	6.4	80.7
14.00	6	3.5	3.5	84.2
15.00	9	5.3	5.3	89.5
16.00	8	4.7	4.7	94.2
17.00	4	2.3	2.3	96.5
18.00	2	1.2	1.2	97.7
19.00	1	.6	.6	98.2
21.00	1	.6	.6	98.8
23.00	1	.6	.6	99.4
29.00	1	.6	.6	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Табл. 9 – Възрастово разпределение на включените пациенти

На фиг. 8 е представено графично разпределението по възрастови групи. Най-голям брой пациенти има в групата **9-12** години (42%), следва 5-8 години (32.9%), 13-16 години (21%), над 17 години – 4.2%.

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ



Фиг. 8 – Графично разпределение на астматичите по възраст

На табл. 10 са представени данните за средните стойности и стандартните отклонения на издишания азотен окис според възрастта. Установи се нарастване на средните стойности на FeNO с възрастта: от **19.72 ppb** за групата 5-8 г. на **27.93 ppb** за групата 9-12 г., **40.46 ppb** за групата 13-16 г., и **94.16 ppb** за пациентите над 17 г.

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Средно отклонение	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
1.00 5-8 г.	47	19.7234	11.69486	1.70587	16.2897	23.1571	5.00	51.00
2.00 9-12 г.	60	27.9333	23.73003	3.06353	21.8032	34.0634	4.00	143.00
3.00 13-16 г.	30	40.4667	33.25319	6.07117	28.0497	52.8836	4.00	125.00
4.00 17+ г.	6	94.1667	69.19947	28.25057	21.5463	166.7871	29.00	204.00
Тотал	143	30.6434	30.10274	2.51732	25.6671	35.6196	4.00	204.00

Таб. 10 – Статистическо разпределение на възрастовите групи с брой пациенти и средни стойности на азотния окис

По-нататъшният анализ на резултатите по Tamhane установи статистически значима разлика в нивата на FeNO между първа група (5-8 г.) и трета група по възраст (13-16 г.). Подобни резултати получават и други автори при деца с астма [3].

Общите данни показват генерално нарастване на стойностите на FeNO с възрастта. Тестваната хипотеза за връзката между възрастта и FeNO се потвърждава.

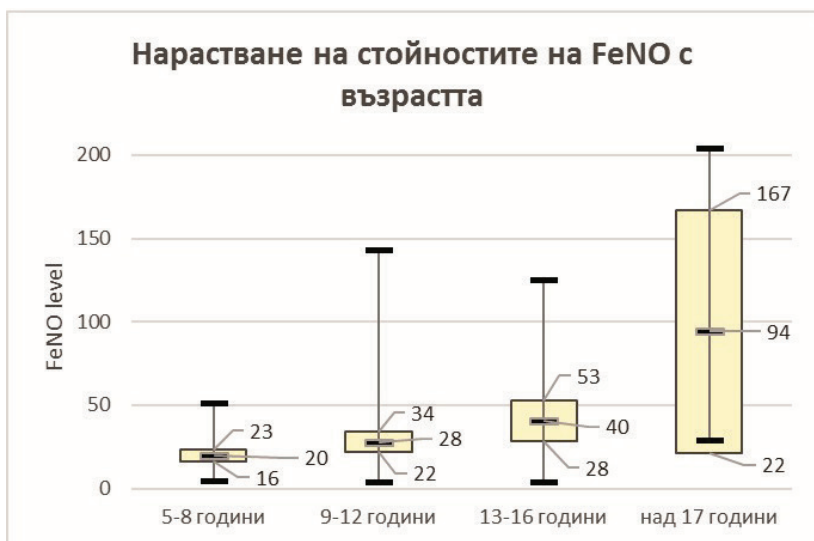
Определящи параметри

		Възраст (год.)	q13 FeNO ppb
Възраст (год.)	Корелация на Пиърсън	1	.443**
	Sig. (2-tailed)		.000
	Брой пациенти	143	143
q13 FeNO ppb	Корелация на Пиърсън	.443**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	Брой пациенти	143	143

** Корелацията е значима при 0.01 (2-tailed)

Табл. 11 – Корелационен анализ за връзката между възрастта в години и стойностите на азотния окис в ppb

Чрез проведения корелационен анализ се установява умерена по сила корелационна зависимост с корелационен коефициент $r = 0.443$.



Фиг. 9 – Нарастване на азотния окис с възрастта

3. Зависимост на FeNO с ръста, теглото на пациентите и с индекса на телесна маса (ИТМ, BMI)

Интерес представлява проследяване на връзката между издишания азотен окис и антропометричните показатели – ръст, тегло, ИТМ (BMI).

Определящи параметри

		q13 FeNO ppb	Ръст (см.)	Тегло (кг.)	BMI BMI
q13 FeNO ppb	Корелация на Пирсън	1	.441**	.364**	.193*
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.021
	Брой пациенти	143	143	143	143
Ръст (см.)	Корелация на Пирсън	.441**	1	.904**	.621**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000
	Брой пациенти	143	143	143	143
Тегло (кг.)	Корелация на Пирсън	.364**	.904**	1	.873**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.000
	Брой пациенти	143	143	143	143
BMI BMI	Корелация на Пирсън	.193*	.621**	.873**	1
	Sig. (2-tailed)	.021	.000	.000	
	Брой пациенти	143	143	143	143

** Корелацията е значима при 0.01 (2-tailed)

* Корелацията е значима при 0.05 (2-tailed)

Таб. 12 – Зависимост между антропометричните показатели: ръст, тегло, ИТМ и стойностите на FeNO

На табл. 12 са представени резултатите от корелационния анализ за установяване на зависимост между изследваните антропометрични данни и стойностите на азотния окис.

Установи се умерена по сила корелационна зависимост между ръста, теглото и азотния окис, съответно $r = 0.44$ за ръста и $r = 0.36$ за теглото. По отношение на ИТМ се установи слаба корелационна зависимост с азотния окис: $r = 0.193$.



Фиг. 10 – Фамилна обремененост при пациентите с бронхиална астма

4. Наличие на фамилност при пациентите с астма

При **66.4%** от изследваните от нас пациенти с бронхиална астма се установи наличие на фамилна обремененост /при 95 от 143 пациенти/. Следователно – по-голямата част от астматиците имат фамилна обремененост за алергични заболявания /фиг. 10/.

Група пациенти * Фамилна кростабулация

		Фамилност		Тотал	
		.00 не	1.00 да		
Група пациенти	1.00 болни		48	95	143
		% Група пациенти	33.6%	66.4%	100.0%
		%Фамилност	63.2%	100.0%	83.6%
		% Тотал	28.1%	55.6%	83.6%
	2.00 контрола здрави		12	0	12
		% Група пациенти	100.0%	.0%	100.0%
		%Фамилност	15.8%	.0%	7.0%
		% Тотал	7.0%	.0%	7.0%
	3.00 контрола болни		16	0	16
		% Група пациенти	100.0%	.0%	100.0%
		%Фамилност	21.1%	.0%	9.4%
		% Тотал	9.4%	.0%	9.4%
Тотал		76	95	171	
	% Група пациенти	44.4%	55.6%	100.0%	
	%Фамилност	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Тотал	44.4%	55.6%	100.0%	

Табл. 13 – Статистическо разпределение по критерий за фамилна обремененост по групи пациенти

Потърси се зависимост между наличието на фамилност за бронхиална астма и стойностите на FeNO. Чрез провеждане на статистически анализ чрез теста ANOVA подобна връзка не се установи.

ANOVA

q13 FeNO ppb

	Сума от квадрати	Разлика	Среден квадрат	F	Sig.
Между групите	431.645	1	431.645	.517	.473
В групите	141129.1	169	835.083		
Тотал	141560.7	170			

Табл. 14 – Корелационен анализ за установяване на зависимост между фамилната обремененост и стойностите на FeNO

5. Наличие на собствен атопичен терен

В групата на астматиците, при 91 деца /63.6%/ се установи наличие на атопичен терен /фиг. 11/.



Фиг. 11 – Разпределение на астматиците по критерий атопия

Наличието на атопичен терен обуславя по-високи стойности на издишан азотен окис (табл.15).

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Средно отклонение	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
.00 не	78	19.6026	21.66770	2.45338	14.7173	24.4879	4.00	125.00
1.00 да	93	32.9140	32.61990	3.38253	26.1960	39.6320	4.00	204.00
Тотал	171	26.8421	28.85672	2.20673	22.4860	31.1982	4.00	204.00

Табл. 15 – Статистически анализ на стойностите на FeNO според наличието на атопия

На табл. 15 е отразено, че средните стойности на издишания азотен окис при групата на деца – атопици е **32.91 ppb**, докато при тези без атопичен терен – **19.60 ppb**.

ANOVA

q13 FeNO ppb

	Сума от квадрати	Разлика	Среден квадрат	F	Sig.
Между групите	7516.746	1	7516.746	9.477	.002
В групите	134044.0	169	793.160		
Тотал	141560.7	170			

Чрез теста ANOVA се доказва наличие на достоверна разлика между двете групи деца с астма.

Следователно, нашите резултати показват, че наличието на фамилна обремененост не е свързано с повишени стойности на азотен окис, но атопичният терен корелира с повишени стойности на изследвания показател.

6. Давност на бронхиалната астма

Давността на бронхиалната астма се определя като времеви интервал от поставяне на диагнозата „бронхиална астма“ до момента на включване на пациента в изследването. По този показател обособихме три групи пациенти (табл. 16 и фиг. 12):

- давност до **6 месеца** – 25 деца (17.5% от общата извадка)
- давност **6 месеца – 5 години**: 46 деца (32.2 % от общата извадка)
- давност **над 5 години**: 72 деца (50.3% от общата извадка)



Фиг. 12 – Разпределение на децата с астма по давност на астмата

В проведеното клинично изследване преобладават децата с по-голяма давност на бронхиалната астма – над 5 годишна давност са 50.3% от децата с астма.

q2 Давност на БА

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 до 6 мес.	25	17.5	17.5	17.5
1.00 6 мес. - 5 год.	46	32.2	32.2	49.7
2.00 > 5 год.	72	50.3	50.3	100.0
Тотал	143	100.0	100.0	

Табл. 16 – Процентно съотношение на децата с астма по давност на астмата

7. Разпределение на болните с астма по предходна профилактика

При хоспитализация на пациентите с астма в Детска клиника, УМБАЛ „Александровска“ поради екзацербация на основното заболяване се установи следното разпределение по използваните медикаменти за контрол:

Групи медикаментии за контрол:

Група 0 – липса на предходно контролиращо лечение

Група 1 – левкотриенови антагонисти (ЛТА)

Група 2 – инхалаторни кортикостероиди (ИКС, ICS)

Група 3 – комбиниран инхалаторен препарат: инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета 2 – миметик (ICS + LABA)

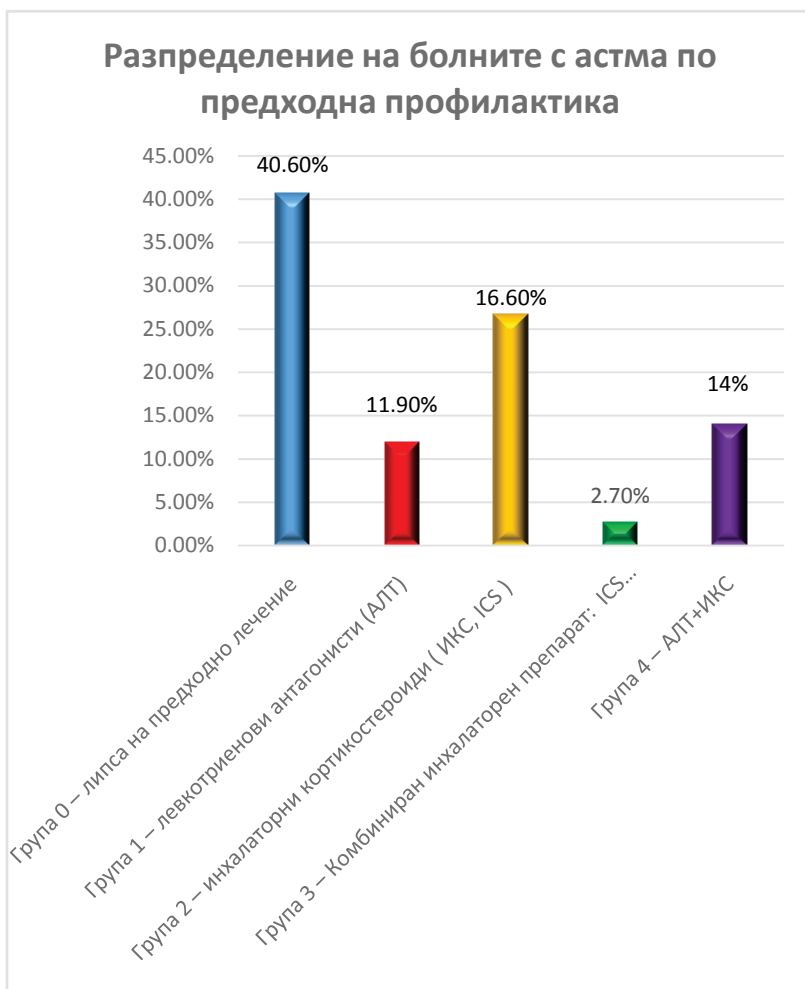
Група 4 – левкотриенов анатагонист + инхалаторен кортикостероид (ЛТА+ИКС)

q2 Давност на БА

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 до 6 мес.	25	17.5	17.5	17.5
1.00 6 мес. - 5 год.	46	32.2	32.2	49.7
2.00 > 5 год.	72	50.3	50.3	100.0
Тотал	143	100.0	100.0	

Табл. 17 – Статистически анализ на болните с астма по предходно контролиращо лечение

Преобладават децата без предходно контролиращо лечение: **40.6%** (група 0). Малки са дяловете на група 1 – **11.9%**, и на група 2 – **26.6%**. Най-малка е група 3 – **2,7%**. От общата извадка група 4 е **14%**.



Фиг. 13 – Графично разпределение на болните с астма по предходно контролиращо лечение

В края на хоспитализацията се направи анализ на промените в контролиращото лечение при изписване на пациентите, който показва нарастване на относителния дял на

ЛТА (група 1), намаляване на групата ЛТА+ИКС (група 4), значителен спад в дела на нелекуваните деца.

q3 Предходна профилактика

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 без	58	40.6	40.6	40.6
1.00 АЛТ	17	11.9	11.9	52.4
2.00 ИКС	38	26.6	26.6	79.0
3.00 Комбиниран препарат	10	7.0	7.0	86.0
4.00 АЛТ+ИКС	20	14.0	14.0	100.0
Тотал	143	100.0	100.0	

Табл. 18 – Анализ на разпределението на астматиците според препоръчаните медикаменти за контрол на бронхиалната астма след провеждане на изследването и след хоспитализацията

Изследвани групи	Предходна профилактика		Профилактика		p
	Брой	Валиден процент	Брой	Валиден процент	
Без	58	40.6%	15	10.6%	0.0000
АЛТ	17	11.9%	51	35.9%	0.0000
ИКС	38	26.6%	50	35.2%	0.1453
Комбиниран препарат	10	7.0%	15	10.6%	0.2842
АЛТ+ИКС	20	14.0%	11	7.7%	0.0000

Табл. 19 – Анализ на промените в разпределението по групи медикаменти за контрол преди и след хоспитализация

Промяната за ИКС (група 2) и комбиниран препарат (група 3) не се доказва като статистически значима.

Потърси се зависимост между стойностите на издишания азотен окис и типа на контролиращото лечение. **Най-високи са стойностите на азотния окис в групата на децата получаващи ИКС, но не се наблюдава статистически значима разлика между наблюдаваните групи (табл. 20).**

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Среда	Стандартно отклонение	Стандарт на грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
.00 без	58	25.7414	20.84072	2.73652	20.2616	31.2212	4.00	92.00
1.00 АЛТ	17	25.2941	29.02534	7.03968	10.3707	40.2176	5.00	125.00
2.00 ИКС	38	38.8421	34.40579	5.58136	27.5332	50.1510	4.00	148.00
3.00 Комбиниран препарат	10	27.0000	27.56810	8.71780	7.2790	46.7210	6.00	98.00
4.00 АЛТ+ИКС	20	35.6500	42.75546	9.56041	15.6398	55.6602	5.00	204.00
Тотал	143	30.6434	30.10274	2.51732	25.6671	35.6196	4.00	204.00

ANOVA

q13 FeNO ppb

	Сума от квадрати	Разлика	Среден квадрат	F	Sig.
Между групите	5068.558	4	1267.140	1.415	.232
В групите	123608.3	138	895.712		
Тотал	128676.8	142			

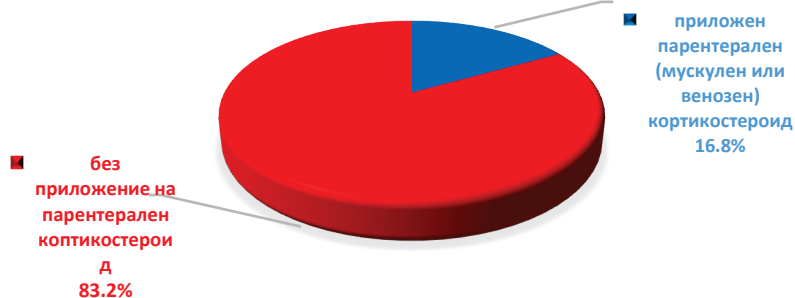
Табл. 20 – Статистически анализ на промените в стойностите на азотния окис и типа медикаментозен контрол на астмата

8. Приложение на кортикостероид в рамките на 24 часа от измерването на FeNO

Кортикостероидите инхибират експресията на iNOS в епителноклетъчни култури [45]. Всички начини на приложение на КС – парентерални, орални и инхалаторни редуцират азотния окис в издишания въздух.

В нашето изследване при 24 (**16.8%** от астматиците) от 143 деца с астма и хоспитализация по повод на астматичен пристъп, е приложен парентерален (мускулен или венозен кортикостероид) – фиг. 14. При анализ на резултатите се установява, че приложението на кортикостероид значимо понижава нивата на азотния окис. Средните нива на FeNO в групата без приложен КС са **33.05 ppb**, при приложен кортикостероид в рамките на 24 часа преди измерването, при 24 деца те са **18.7 ppb**, т. е. значимо по-ниски (табл. 21).

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА METHYLPREDNISOLON
(URBASON) В РАМКИТЕ НА 24 ЧАСА ОТ
ИЗМЕРВАНЕТО НА FENO**



Фиг. 14 – Разпределение на децата с астма според приложението на КС до 24 часа преди изследването

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Средно отклонение	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
.00 не	119	33.0504	31.48442	2.88617	27.3350	38.7658	4.00	204.00
1.00 да	24	18.7083	18.17662	3.71029	11.0330	26.3836	4.00	92.00
Тотал	143	30.6434	30.10274	2.51732	25.6671	35.6196	4.00	204.00

ANOVA

q13 FeNO ppb

	Сума от квадрати	Разлика	Среден квадрат	F	Sig.
Между групите	4108.155	1	4108.155	4.650	.033
В групите	124568.7	141	883.466		
Тотал	128676.8	142			

Табл. 21 – Статистически анализ на промените в NO в зависимост от приложението на КС

Посоченият анализ на резултатите показва, че приложението на парентерален КС значимо променя (понижава) нивата на азотния окис, което се потвърждава от литературните данни по този проблем [106,112,73].



Фиг. 15 – Графичен анализ на промените във FeNO съобразно приложението на КС

9. Разпределение по тежест на пристъпа

По клинични критерии (диспнея, дихателна и сърдечна честота, белодробна физикална находка) и пулсоксиметрични показатели (сатурация на кислорода при вдишване на

атмосферен въздух) се определи тежестта на пристъпа при децата с астма. При **85.3%** от астматиците екзацербацията на астмата се квалифицира като средно-тежка (n = 122 деца) с кислородна сатурация 91-94% при вдишване на атмосферен въздух. При **14.7%** от групата на астматиците (n = 21) се установи тежък пристъп със сатурация на кислорода под 90%, клинични данни за вентилаторна недостатъчност и експираторна тахидиспнея (табл. 22).

q5 Физикален статус

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 средно тежък пристъп (Sao2 91-95%)	122	85.3	85.3	85.3
1.00 тежък пристъп (Sao2<90%)	21	14.7	14.7	100.0
Тотал	143	100.0	100.0	

Табл. 22 – Разпределение на болните деца с астма по тежест на пристъпа

Независимо от тежестта на пристъпа не се регистрира проблем в техническото изпълнение на теста за издишан азотен окис. Не се установи статистически значима разлика в средните нива на FeNO в двете групи, т.е. **тежестта на пристъпа не определя различие в средните стойности на FeNO**: 30.99 ppb (средно-тежък пристъп) и 28.61 ppb при тежък пристъп (табл. 23).

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Средно отклонение	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
.00 средно тежък пристъп (SaO2 91-95%)	122	30.9918	31.54807	2.85623	25.3371	36.6465	4.00	204.00
1.00 тежък пристъп (SaO2<90%)	21	28.6190	20.18285	4.40426	19.4319	37.8062	4.00	91.00
Тотал	143	30.6434	30.10274	2.51732	25.6671	35.6196	4.00	204.00

Табл. 23 – Статистическа съпоставка на стойностите на азотен окис в групите пациенти със средно-тежък и тежък пристъп, тест ANOVA за търсене на сигнификантна разлика в последните:

ANOVA

q13 FeNO ppb

	Сума от квадрати	Разлика	Среден квадрат	F	Sig.
Между групите	7516.746	1	7516.746	9.477	.002
В групите	134044.0	169	793.160		
Тотал	141560.7	170			

Тестът ANOVA не установява статистически значима разлика.

10. Наличие на алергични прояви от ГДП – алергичен риносинусит

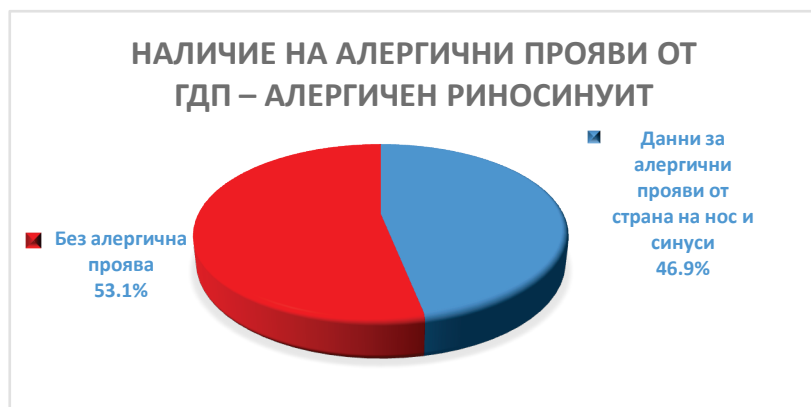
Концепцията за „единен дихателен път“ постулира съчетано засягане на горни и долни дихателни пътища при деца с астма [12]. При изследваните деца с астма се проведе ото-рино-ларингологична (УНГ) консултация, и по показания – рентгенография на синуси. Данни за интермитиращи или

перистиращи симптоми от страна на горните дихателни пътища се установиха при 67 деца по тип на алергичен риносинуит, което представлява **46.9%** от групата на астматиците (табл. 24 и фиг. 16).

q6 Алергичен риносинуит

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност 00 не	76	53.1	53.1	53.1
1.00 да	67	46.9	46.9	100.0
Тотал	143	100.0	100.0	

Табл. 24 – Разпределение на пациентите с астма според ангажирането на горни дихателни пътища



Фиг. 16 – Графично разпределение на астматиците според наличието на алергичен риносинуит

От получените резултати е видно, че почти $\frac{1}{2}$ от болните с астма имат засягане на горните дихателни пътища.

11. Изследване на кръвната еозинофилия при децата с астма и нейната зависимост със стойностите на FeNO

Кръвната еозинофилия се определи чрез натривка, оцветяване с хематоксилин-еозин и последващо цитологично диференциране на препарата със светлинен микроскоп. Кръвната еозинофилия е неспецифичен маркер на алергично възпаление. В групата на децата с бронхиална астма средната стойност на кръвните еозинофили е **3.52%**, като се установи голяма вариабилност на този показател (стандартно отклонение 3.89) – табл. 25.

Дискриптивна статистика

	брой пациенти	Минимум	Максимум	Средни стойности	Стандартно отклонение
q7 Кръвна еозинофилия в %	143	.00	20.00	3.5175	3.89267
кръвна еозинофилия – брой пациенти	143				

Табл. 25 – Средна стойност на кръвните еозинофили за децата с астма

Прилагането на корелационен анализ за изследване на наличието на връзка между кръвната еозинофилия и FeNO показва наличие на такава. Установената зависимост е положителна и умерена по сила с корелационен коефициент на Pearson $r = 0.277$, т.е. можем да твърдим, че при **нарастване на еозинофилията в кръвта се повишават и стойностите на FeNO** (табл. 26). Установената зависимост между двата показателя е важна, тъй като двата показателя са свързани с

алергичното възпаление на дихателните пътища. Подобни резултати посочват и други автори [3].

	q13 FeNO ppb	q7 Кръвна еозинофилия в %
q13 FeNO ppb	1	.277**
Корелация по Пирсън Sig. (2-tailed)		.001
Брой пациенти	143	143
q7 Кръвна еозинофилия в %	.277**	1
Корелация по Пирсън Sig. (2-tailed)	.001	
Брой пациенти	143	143

** Корелацията е значима при 0.01 (2-tailed)

Табл. 26 – Статистическа зависимост между кръвните еозинофили и стойностите на издишан азотен окис

12. Изследване на еозинофилите в храчка или назален секрет и тяхната зависимост със стойностите на FeNO

При децата с бронхиална астма се изследва назален секрет за еозинофили, получен чрез натривка от средния носен ход, последващо оцветяване и микроскопиране със светлинна микроскопия. При тези, които отделиха спонтанно храчка се направи цитологичен анализ на храчка за еозинофили.

Болшинството деца не успяха да отделят храчка, поради което се изследва назален секрет за еозинофили.

Средната стойност на назалните еозинофили е **4.26%** с индекс на стандартно отклонение 3.49%. Потърси се

зависимост между назалната еозинофилия и издишания азотен окис. Корелационният анализ, проведен да отговори на въпроса дали има и каква е по значимост връзката с FeNO, показва **наличие на положителна и умерена по сила корелационна връзка между изследваните променливи с коефициент $r = 0.441$** (табл. 27).

Корелации

		q8 Назална еозинофилия в %, еозинофили в храчка	q13 FeNO ppb
Коефициент на Спийрман	q8 Назална еозинофилия в %, еозинофили в храчка	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed)	.441**
		Брой пациенти	124
	q13 FeNO ppb	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed)	.000
		Брой пациенти	124

** Корелацията е значима при 0.01 (2-tailed)

Табл. 27 – Статистическа зависимост между назалната еозинофилия и стойностите на FeNO

Подобна зависимост **не** се установи при изследване на еозинофилите в храчка, вероятно поради малкия брой пациенти в тази група (19 бр.) и относително високото разсейване на стойностите.

Корелации

			q8 Назална еозинофилия в %, еозинофили в храчка	q13 FeNO ppb
Коефициент на Спийрман	q8 Назална еозинофилия в %, еозинофили в храчка	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed) Брой пациенти	1.000 . 19	.409 .082 19
	q13 FeNO ppb	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed) Брой пациенти	.409 .082 19	1.000 . 19

Табл. 28 – Статистическа зависимост между еозинофилията в храчка и стойностите на FeNO

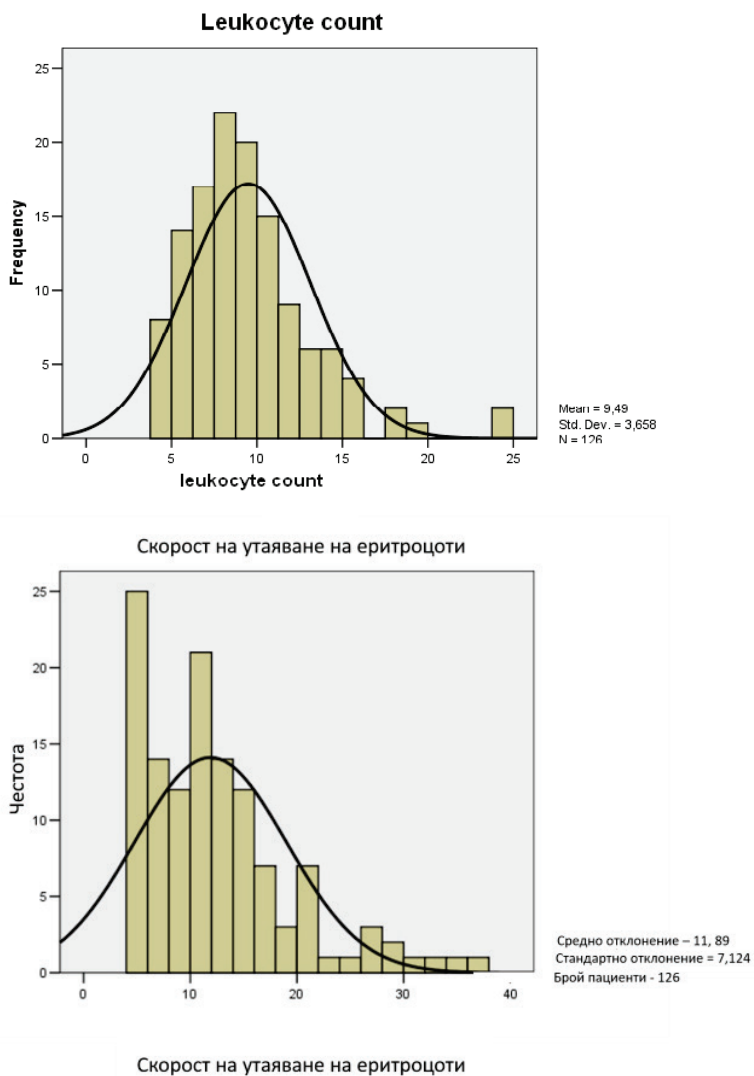
При децата с астма се изследваха лабораторни показатели: пълна кръвна картина (ПКК) с левкоцитен брой, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и С-реактивен протеин (CRP). При всички деца, включени в изследването С-реактивният протеин е в нормални граници. Средният левкоцитен брой е **9.22** $\times 10^9$, средната СУЕ е 11.89 мм (по Panchenko). Лабораторните показатели са в норма.

Определящи статистически параметри

	N	Минимум	Максимум	Средни стойности	Стандартно отклонение
q9 Общ левкоцитен брой кръвна еозинофилия - брой пациенти	143 143	4.10	24.40	9.2231	3.55975

Табл. 29 – Средна стойност на левкоцитите от ПКК на децата с астма

Разпределението на левкоцитния брой и СУЕ има следния вид в хистограмите по-долу:



Фиг. 17 – Графично разпределение в хистограми на левкоцитен брой и СУЕ

13. Общи IgE и FeNO

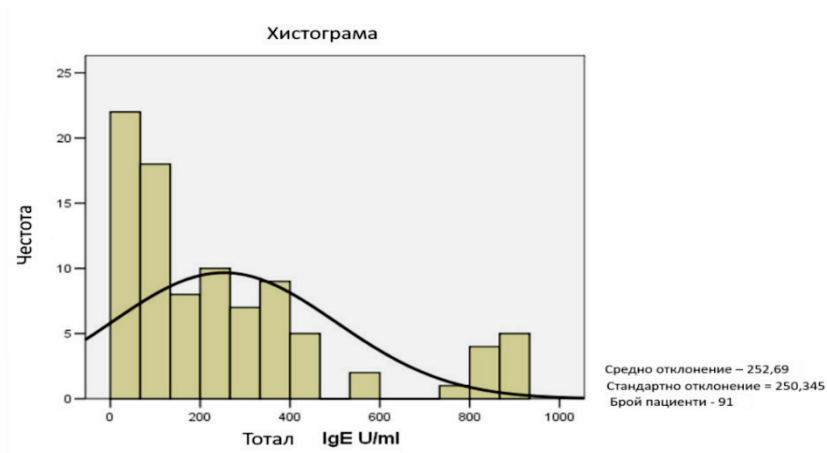
При 91 болни от групата на астматиците бяха изследвани общи IgE (с нормална стойност до 100 IU/ml). При проведеното изследване се установи минимална стойност на IgE 5 IU/ml, максимална стойност - 900 IU/mL, средна стойност **252.69 IU/mL** и голямо стандартно отклонение 250.345 IU/mL.

Дискриптивна статистика

	Брой пациенти	Минимум	Максимум	Средни стойности	Стандартно отклонение
q12 Общи IgE U/ml	91	5.000	900.000	252.69231	250.344549
кръвна еозинофилия - брой пациенти	91				

Табл. 30 – Общи IgE – минимални, максимални и средни стойности

Стойностите показват неправилно разпределение и изместване на кривата на разпределение наляво.



Фиг. 18 – Графично разпределение в хистограма на общите IgE

Не се установи корелационна зависимост между стойностите на общите IgE и тези на FeNO - корелационният коефициент на Pearson е 0.068, което прави статистически незначима корелация, т.е. няма данни за увеличени стойности на азотен окис при астматици с високи общи IgE (табл. 31).

Корелации

		q13 FeNO ppb	q12 Общи IgE U/ml
q13 FeNO ppb	Корелация по Пирсън	1	.068
	Sig. (2-tailed)		.520
	Брой пациенти	143	91
q12 Общи IgE U/ml	Корелация по Пирсън	.068	1
	Sig. (2-tailed)	.520	
	Брой пациенти	91	91

Табл. 31 - Статистическа зависимост между FeNO и общите IgE

От друга страна се установи слабо **нарастване на общите IgE с възрастта**: изчислен е по-скоро слаб корелационен коефициент от 0.23, който е статистически значим и положителен, т.е. с нарастване на възрастта се потвърждава и слабо нарастване на IgE (табл. 32).

Корелации

			Възраст (год.)	q12 Общи IgE U/ml
Коефициент на Спирман	Възраст (год.)	Коефициент на корелация	1.000	.230*
		Sig. (2-tailed)	.	.028
	Брой пациенти	171	91	
	q12 Общи IgE U/ml	Коефициент на корелация	.230*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.028	.
	Брой пациенти	91	91	

* Корелацията е знаима при 0.05 (2-tailed)

Табл. 32 – Нарастване на общите IgE с възрастта

Като маркери на алергичното възпаление на дихателните пътища, IgE и кръвните еозинофили се очаква да търпят синергични изменения. Потърси се корелация между двете променливи. При направения анализ корелационната връзка е много слаба и статистически незначима (табл. 33).

Корелации

		q12 Общи IgE U/ml	q7 Кръвна еозинофилия в %
Коефициент на Спирман	q12 Общи IgE U/ml	Коефициент на корелация : Sig. (2-tailed)	1.000 .091
		Брой пациенти	.392 91
	q7 Кръвна еозинофилия в %	Коефициент на корелация : Sig. (2-tailed)	.091 1.000
		Брой пациенти	.392 91

Табл. 33 – Корелационна зависимост между общите IgE и кръвните еозинофили

14. Проучване на нивата на FeNO

Това е основният показател в представената работа. Целта е да се проучат нивата на FeNO в групата на децата с астма, както и в двете контролни групи. Получените стойности на азотен окис при астматиците да се проследят в тримесечен период при клинична ремисия.

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Средно отклонение	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
1.00 болни	143	30.6434	30.10274	2.51732	25.6671	35.6196	4.00	204.00
2.00 контрола здрави	12	8.3333	2.70801	.78174	6.6127	10.0539	5.00	13.00
3.00 контрола болни	16	6.7500	3.33667	.83417	4.9720	8.5280	4.00	15.00
Тотал	171	26.8421	28.85672	2.20673	22.4860	31.1982	4.00	204.00

Табл. 34 – Средни стойности и статистическо разпределение на FeNO по групи

При изследваните 171 деца се установяват средни стойности на FeNO от **26.84 ppb**, като при групата деца с астма те са **30.64 ppb**. Стойностите на издишания азотен окис за болните с бронхиална астма са статистически значимо по-високи в сравнение с тези при здравите и болните контролни групи. Подобна разлика не се открива при сравняването на двете контролни групи: **зdravi контроли** средна стойност **8.33 ppb**, болни с муковисцидоза **6.75 ppb**. Не установяваме статистически значими различия между двете контролни групи – здрави контроли и болни с кистична фиброза по отношение на тествания параметър. По литературни данни нивата на издишан азотен окис са значимо по-ниски при деца с муковисцидоза в сравнение със здрави, дори биха могли да се използват като диагностичен тест [46,77]. Нашите резултати не показаха подобна зависимост (табл. 35 и фиг. 19)

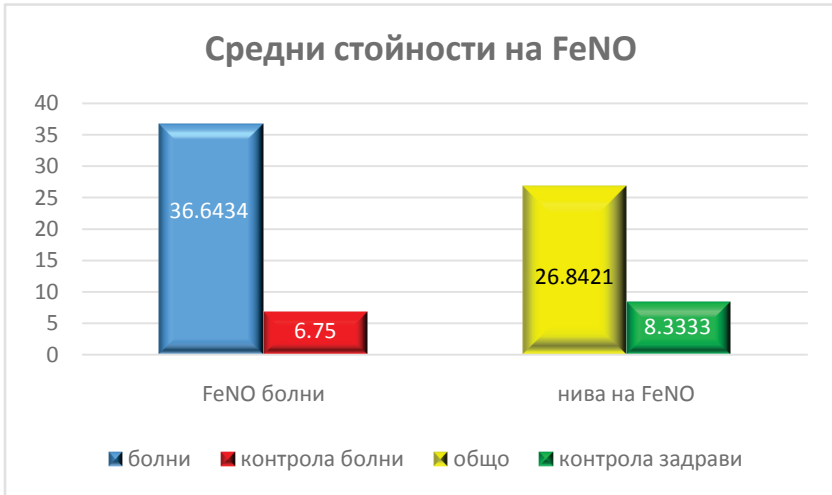
Множествени сравнения

Dependent Variable: q13 FeNO ppb

(I) Група пациенти	(J) Група пациенти	Средна разлика (I-J)	Стандартна грешка	Sig.	95% доверителен интервал		
					Долна граница	Горна граница	
LSD	1.00 болни	2.00 контрола здрави	22.31002*	8.32569	.008	5.8736	38.7465
		3.00 контрола болни	23.89336*	7.30270	.001	9.4765	38.3102
	2.00 контрола здрави	1.00 болни	-22.31002*	8.32569	.008	-38.7465	-5.8736
		3.00 контрола болни	1.58333	10.57892	.881	-19.3014	22.4681
	3.00 контрола болни	1.00 болни	-23.89336*	7.30270	.001	-38.3102	-9.4765
		2.00 контрола здрави	-1.58333	10.57892	.881	-22.4681	19.3014
Tamhane	1.00 болни	2.00 контрола здрави	22.31002*	2.63591	.000	15.9463	28.6738
		3.00 контрола болни	23.89336*	2.65193	.000	17.4930	30.2937
	2.00 контрола здрави	1.00 болни	-22.31002*	2.63591	.000	-28.6738	-15.9463
		3.00 контрола болни	1.58333	1.14322	.444	-1.3352	4.5019
	3.00 контрола болни	1.00 болни	-23.89336*	2.65193	.000	-30.2937	-17.4930
		2.00 контрола здрави	-1.58333	1.14322	.444	-4.5019	1.3352

*. Множественото сравнение е значимо на .05 ниво

Табл. 35 – Статистическа съпоставка на FeNO средни стойности за пациентите с астма и контролните групи

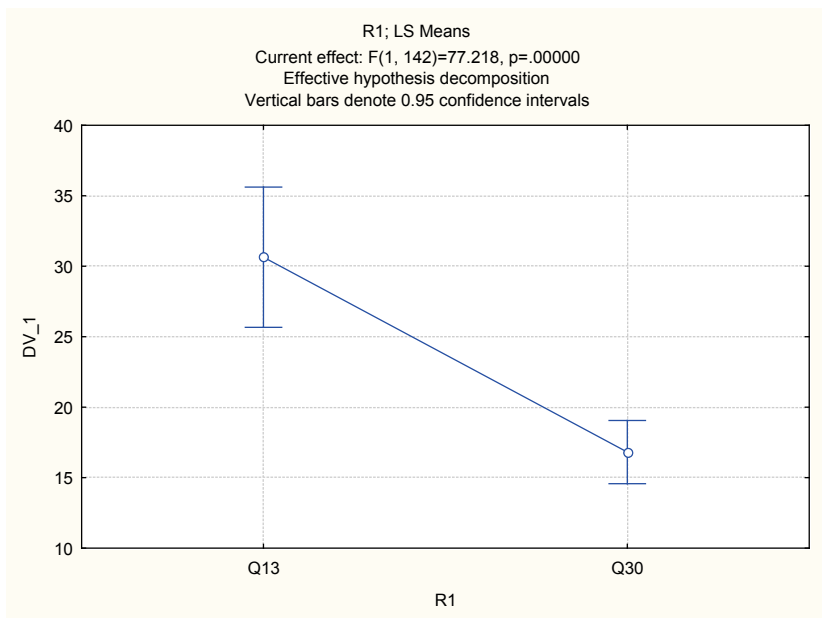


Фиг. 19 – Графично разпределение на средните стойности на FeNO за болни с астма, контролна група с муковисцидоза, контролна група здрави и обща извадка

При анализ на данните за астматиците и тяхното проследяване в тримесечен интервал се установява статистически значимо намаляване на средните стойности на азотния окис.

При 143 деца с астма от първоначални средни стойности на азотен окис от **30.64 ppb** се регистрира понижение на **16.82 ppb**, което е статистически значимо намаляване на тествания параметър.

Измерване	Средна аритметична	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал		Брой
			Долна граница	Горна граница	
Изходно	30.64	2.52	25.67	35.62	143
Проследяване (3 м)	16.82	1.13	14.58	19.06	143
p	0.000				



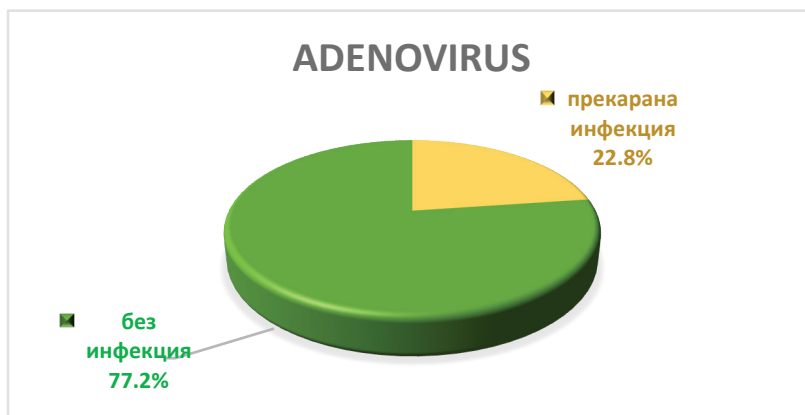
Фиг. 20 – Значимо понижение на средните нива на FeNO за 3 месечния период на проследяване на децата с астма

Нивата на азотен окис за болните от астма деца статистически намаляват за периода на проследяване в клинична ремисия, сравнено с изходните данни.

15. Етиология на астматичния пристъп

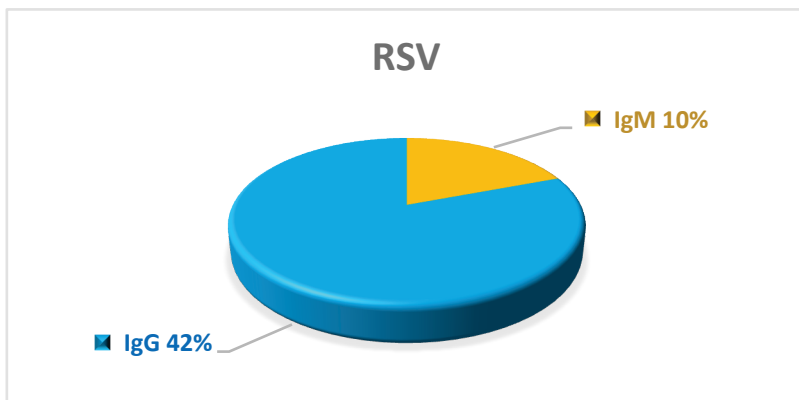
Нашите резултати: при 126 от 143 деца с астма и хоспитализация за астматичен пристъп се проведе серологично изследване за някои респираторни вируси и други патогени по метода ELISA – IgM и IgG антитела. Изследваните патогени са: **RSV, Adenovirus, Influenzavirus, Parainfluenzavirus, Chlamidia pneumonia, Mycoplasma pneumonia.**

Получените резултати показват: за аденовируси (+) положителни IgG в 22.8% (данни за прекарана инфекция), не се установи остра инфекция с аденовирус, т.е. IgM са в 100% негативни.



Фиг. 21 – Графично изображение на данните за прекарана аденовирусна инфекция

За RSV инфекция се получиха следните данни: остра инфекция в 9.52% от астматиците с положителни (+) IgM, данни за прекарана RSV инфекция с (+) положителни IgG в 42.1%.



Фиг. 22 – Графично изображение на данните за прекарана RSV инфекция

q14 RSV - IgM

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 не	114	79.7	90.5	90.5
1.00 да	12	8.4	9.5	100.0
Тотал	126	88.1	100.0	
Липсващ в системата	17	11.9		
Тотал	143	100.0		

q15 RSV - IgG

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 не	73	51.0	57.9	57.9
1.00 да	53	37.1	42.1	100.0
Тотал	126	88.1	100.0	
Липсващ в системата	17	11.9		
Тотал	143	100.0		

Табл. 36 и 37 – Разпределение на случаите с остра и с прекарана RSV инфекция

Не се откриха случаи на остра хламидиална или грипна инфекция.

IgG за *Chlamydia pneumoniae* са положителни в 4%.

q19 Chl. Pneum - IgG

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 не	121	84.6	96.0	96.0
1.00 да	5	3.5	4.0	100.0
Тотал	126	88.1	100.0	
Липсващи в системата	17	11.9		
Тотал	143	100.0		

Табл. 38 – IgG за Chlamydia pneumoniae

За грип (Influenzavirus): положителни IgG в 1.6%, не се установиха положителни IgM.

q23 Influenzavirus - IgG

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност .00 не	124	86.7	98.4	98.4
1.00 да	2	1.4	1.6	100.0
Тотал	126	88.1	100.0	
Липсващи в системата	17	11.9		
Тотал	143	100.0		

Табл. 39 – IgG за грипен вирус

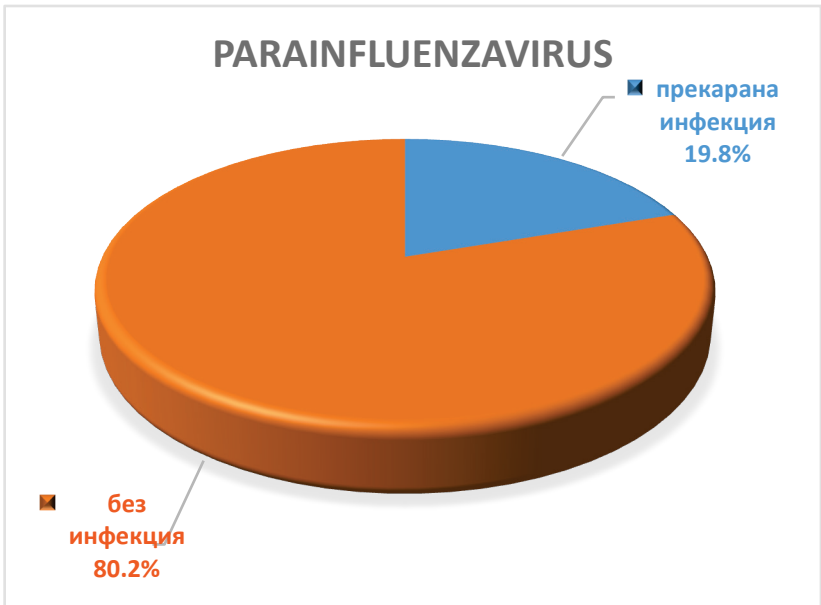
Резултатите за *Mycoplasma pneumoniae* показаха остра инфекция при 1 дете, което е 0.8% и прекарана такава в 3.2% (положителни IgG).

q21 M. Pneum - IgG

		Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност	.00 не	122	85.3	96.8	96.8
	1.00 да	4	2.8	3.2	100.0
	Тотал	126	88.1	100.0	
Липсващи в системата		17	11.9		
Тотал		143	100.0		

Табл. 40 – IgG за *Mycoplasma pneumoniae*

При Parainfluenzavirus се откри прекарана инфекция в 19.8%, липса на остри случаи (100% отрицателни IgM антитела).



Фиг. 23 – Графично изображение на данните за прекарана парагрипна инфекция

Следователно водещ етиологичен агент от изследваните серологично микроорганизми е RSV, при който в близо 10% се установиха IgM антитела и в над 42% положителни IgG антитела. Следва като възможен причинител на астматичния пристъп: прекарана Adenovirus-на инфекция в 22.8% и Parainfluenzavirus IgG в 19.8%.

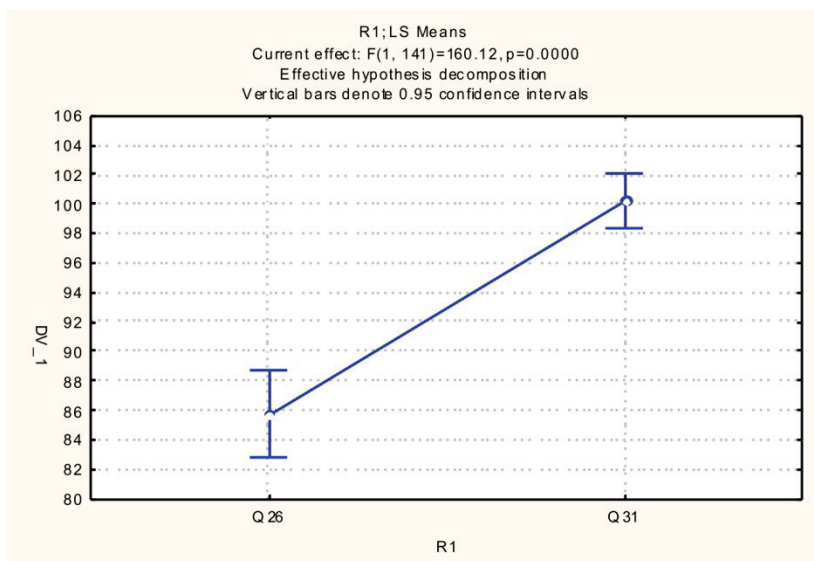
16. Зависимост между FeNO и показателите от ФИД: ФЕО1, ВЕД, МСЕД 25-75

Функционалното изследване на дишането (спирометрия, ФИД) е основен апаратен метод на оценка и проследяване на децата с астма и тяхната белодробна функция. Интерес представлява изследването на зависимост между двата метода – ФИД и FeNO като неинвазивни методики, оценяващи различни аспекти на бронхиалната астма. Спазвайки изискванията на ERS/ATS спирометрията е винаги последваща методика на изследването на FeNO. От ФИД са използвани няколко динамични показатели за оценка на белодробната функция: ФЕО1, ВЕД, МСЕД 25/75%. При анализ на промените във ФЕО1 се установява значимо нарастване на показателя след лечение.

ФЕО1	Средна аритметична	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал		Брой
			Долна граница	Горна граница	
Исходно измерване	85.76	1.52	82.76	88.77	142
Проследяване (3 м)	100.27	0.93	98.43	102.11	142
p	0.000				

Табл. 41 – Промени във ФЕО1 при хоспитализация на пациентите с астма и след тримесечно проследяване

При изследване на показателите на функционално изследване на дишането при пациентите с бронхиална астма се определи средната стойност на форсирания експираторен обем за една секунда (ФЕО1) - **85.76%** при хоспитализация (при пристъп) и след 3 месечен период на проследяване – **100.27%**. Статистическата преценка за промяната на този показател е за значимо нарастване в периода на проследяване и изследване в състояние на клинична ремисия на астмата (фиг. 23).



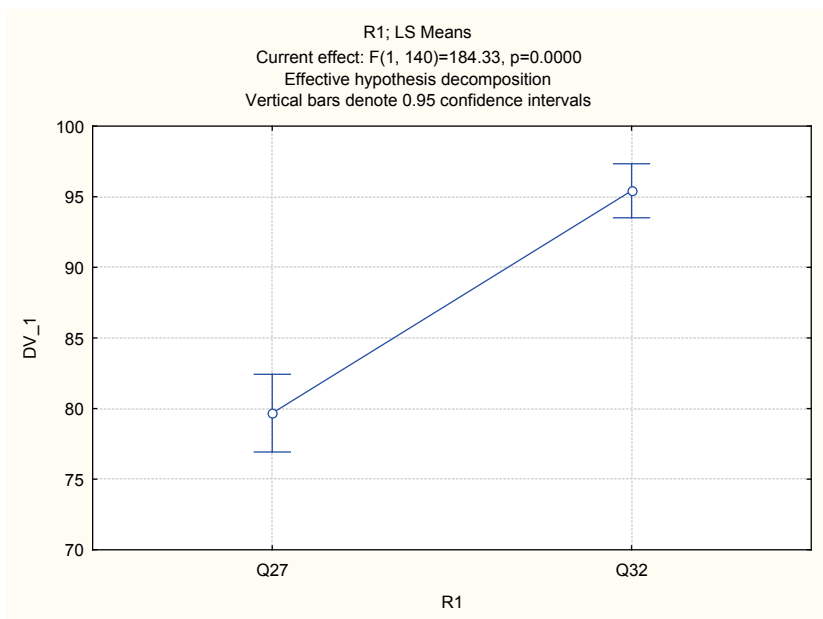
Фиг. 24 – Графично изображение на промените във ФЕО1 при астматици – изходни и след тримесечно проследяване

При анализ на друг показател от ФИД: върхов експираторен дебит (ВЕД) – промените са аналогични (табл. 42):

ВЕД	Средна аритметична	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал		Брой
			Долна граница	Горна граница	
Изходно измерване	79.68	1.39	76.93	82.43	141
Проследяване (3 м)	95.43	0.97	93.51	97.34	141
p	0.000				

Табл. 42 – Промени във ВЕД при хоспитализация на пациентите с астма и след тримесечно проследяване

Възходяща промяна се установява при проследяване на върховия експираторен обем (ВЕД, PEF), при който също се регистрира нарастване от **79.68%** на **95.43%** в 3 месечен период (фиг. 24).

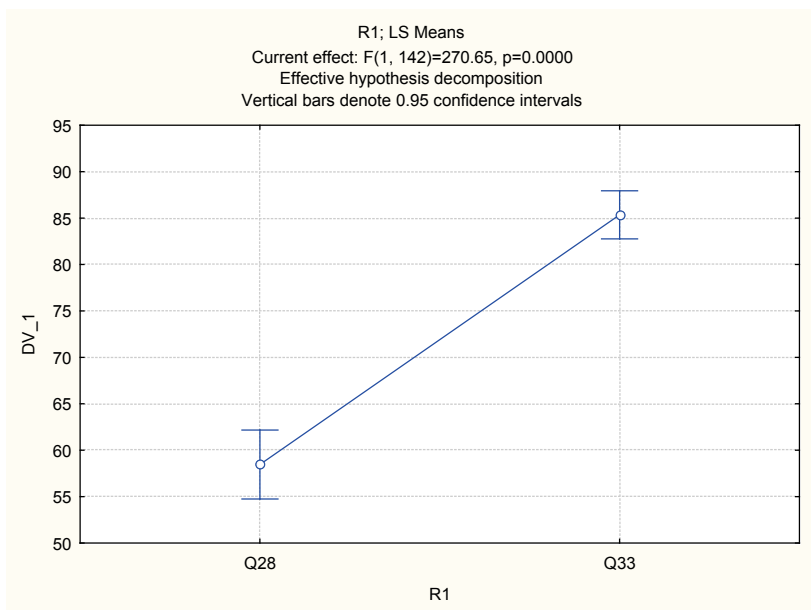


Фиг. 25 – Графично изображение на промените във ВЕД – изходни и след три месеца

Най-значими са промените в периферните показатели на ФИД – нарастването на максималния среден експираторен дебит (МСЕД) МСЕД 25/75% е от **58.46%** на **85.35%** в рамките на 3 месечното проследяване на дихателната функция и клиничното състояние на пациентите с астма (табл. 43 и фиг. 25).

МСЕД 25/75	Средна аритметична	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал		Брой
			Долна граница	Горна граница	
Изходно измерване	58.46	1.88	54.74	62.18	143
Проследяване (3 м)	85.35	1.31	82.76	87.94	143
p	0.000				

Табл. 43 – Промени в МСЕД25/75 – изходни и след 3 месеца



Фиг. 26 – Графично изображение на промените в МСЕД 25/75 за астматици (изходни и след 3 месеца)

Потърси се зависимост между промените в издишания азотен окис и показателите от ФИД – изходни и след проследяване и клинично-функционална ремисия на децата с астма:

Корелации

			Промяна на азотния окис	Промяна на ФЕО1	Промяна на ВЕД	Промяна на МСЕД 25/27
Коефициент на Спирърман	Промяна на азотния окис	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed)	1.000	-.212*	-.105	-.059
	Брой пациенти		.	.011	.217	.483
Промяна на ФЕО1	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed)		-.212*	1.000	.578**	.694**
	Брой пациенти		.011	.	.000	.000
Промяна на ВЕД	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed)		-.105	.578**	1.000	.422**
	Брой пациенти		.217	.000	.	.000
Промяна на МСЕД 25/27	Коефициент на корелация Sig. (2-tailed)		-.059	.694**	.422**	1.000
	Брой пациенти		.483	.000	.000	.
			143	142	141	143

* Корелацията е значима на 0.05 ниво

** Корелацията е значима на 0.01 ниво

Табл. 44 – Статистически корелационни зависимости между FeNO и показателите от ФИД

Анализирана е динамиката в стойностите на азотния окис, като тя е съпоставена с промените в изследваните величини: ФЕО1, ВЕД и МСЕД 25/75%. Получени са **негативни корелации**, т.е. нарастването на стойностите на динамичните показатели от ФИД е свързано с намаляване на стойностите на издишан азотен окис. Обаче единствено за ФЕО1 тази негативна корелация е значима – което означава, че **увеличаване на ФЕО1 води до значимо намаляване на азотния окис**. За другите два показателя не се потвърждава значима корелационна връзка.

17. Зависимост на FeNO от типа на астмоконтролиращото лечение

Децата с бронхиална астма се разпределиха според провеждането на лечение на астмата и типа на използвания медикамент за контрол в следните групи:

- без контролиращо лечение – 58 деца
- с левкотриенов модулатор – 17 деца
- инхалаторен кортикостероид – 38 деца
- комбиниран препарат (ICS+LABA) – 10 деца
- комбинация ЛТА+ИКС – 20 деца

При проследяване на средните величини на FeNO се установяват по-високи стойности в групата на децата на ИКС и комбинирана терапия – ИКС+ЛТА, съответно **38.8 ppb** и **35.6 ppb**, което не е статистически значима разлика с останалите групи астматици. Следователно, не се установява зависимост между стойностите на азотен окис и типа на медикаментозен контрол на бронхиалната астма (табл. 45 и 46).

Определящи параметри

q13 FeNO ppb

	Брой пациенти	Средно отклонение	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% доверителен интервал за средна величина		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
.00 без	58	25.7414	20.84072	2.73652	20.2816	31.2212	4.00	92.00
1.00 АЛТ	17	25.2941	29.02534	7.03968	10.3707	40.2176	5.00	125.00
2.00 ИКС	38	38.8421	34.40579	5.58136	27.5332	50.1510	4.00	148.00
3.00 Комбиниран препарат	10	27.0000	27.56810	8.71780	7.2790	46.7210	6.00	98.00
4.00 АЛТ+ИКС	20	35.8500	42.75546	9.56041	15.8398	55.8602	5.00	204.00
Тотал	143	30.6434	30.10274	2.51732	25.6671	35.6196	4.00	204.00

Табл. 45 – Стойности на FeNO при астматици според вида на контролиращия медикамент

Това се потвърждава и от проведените допълнителни статистически тестове – чрез проведения тест ANOVA не се установява значима разлика в средните величини на азотния окис според вида на контролиращия препарат:

ANOVA

q13 FeNO ppb

	Сума от квадрати	Разлика	Среден квадрат	F	Sig.
Между групите	5068.558	4	1267.140	1.415	.232
В групите	123608.3	138	895.712		
Тотал	128676.8	142			

Табл. 46 – Статистическа зависимост между FeNO стойностите и вида на контролиращия медикамент за астма

V. ОБСЪЖДАНЕ

За последните няколко десетилетия неинвазивните методи за оценка на състоянието и възпалителните процеси в дихателните пътища претърпяха бурно развитие. Те се наложиха като лесни, удобни и максимално безопасни за пациентите с астма методи за диагноза и контрол на заболяването. Изследването на издишания азотен окис е безспорно един от основните наложили се диагностично-терапевтични мониторинг – методи. Самостоятелното му използване крие опасност от погрешни диагностични заключения. Би следвало методиката да се прилага в рамките на комплекс от диагностични подходи към заболяването „бронхиална астма“ заедно с клинични, анамнестични и функционални параметри, свързани с диагнозата и контрола на заболяването.

За едноетапното on-line измерване на FeNO е желателно възрастта на пациентите да бъде над 5 години, за да се осигури активно съдействие при провеждане на изследването. В проведеното популационно изследване не се установиха странични и негативни последствия от техническото изпълнение на метода.

Преобладаването на **мъжкия пол** при астматиците е в съответствие с литературните данни за по-чести бронхообструктивни епизоди и изява на астма при момчета [81]. Рискът от астма при момчетата остава по-висок до 10-годишна

възраст, изравнява се с този при момичетата към 15-годишна възраст, а след 15-тата година е по-висок при женския пол [43].

При оценка на ролята на **фамилната обремененост** за астма установихме, че сред астматиците над половината от пациентите са фамилно обременени анамнестично: при 95 от 143 пациенти, което е **66.4%** относителен дял на децата с астма и фамилна обремененост. Това е в подкрепа на данните на редица други изследователи, разглеждащи генетичната предиспозиция към атопия и астма като главен рисков фактор за изявата на заболяването в детска възраст [41,58,71].

Собственият атопичен терен е друг основен рисков фактор за астма. При нашите резултати е налице водеща роля на този фактор за групата на астматиците, като при 91 от общо 143 деца с астма се установява наличие на алергични заболявания (в **63.6%**). От алергичната патология основно място заема алергичният риносинуит. Ние установихме алергични прояви от страна на горните дихателни пътища при 67 деца (**46.9%** от болните с бронхиална астма).

Интересни данни се получиха в групата на астматиците. При анализ на корелационните зависимости между **нивата на FeNO и антропометрични показатели** като: ръст, тегло и ИТМ (BMI). Резултатите показаха значима и положителна зависимост, която е умерена по сила за ръста и теглото (с коефициент на корелация съответно $r = 0.44$ и $r = 0.36$) и слаба по сила за ИТМ (корелационен коефициент на Pearson $r = 0.193$). Получените резултати съответстват на изводи в литературата,

сочещи положителна връзка между издишания азотен окис и стойностите на ръста и теглото [90,31].

В проведеното изследване се направи разпределение на децата по **давност на заболяването „бронхиална астма“**, като давността се определи като интервал между поставяне на диагнозата и провеждане на първото изследване на FeNO. При обособените три групи по давност, с най-голям относителен дял – **50.3%**, n=72 се оказва групата с давност на заболяването над 5 години.

Анализът на провежданото **контролиращо лечение** преди и след болничното лечение показва интересни данни. По-голямата част от хоспитализираните пациенти с пристъп на бронхиална астма не са приемали медикаменти за контрол на заболяването преди приема в болница – **40.6%** са нелекувани. От останалите с провеждана терапия основен дял заемат децата, приемащи с ИКС: **26.6%**, следвани от антилевкотриенови антагонисти: **11.9%**. След дехоспитализация децата имат променена последваща терапия на основното заболяване с нарастване на относителния дял на ЛТА група от 11.9% на 35.9%, както и на децата с ИКС от 26.6% на 35.2%. Наблюдава се значително и сигнификантно понижение на дела на нелекуваните деца от **40.6%** на **10.6%**. Ние не установихме връзка между стойностите на FeNO и типа на провеждана контролираща терапия.

Общият серумен IgE се използва като лабораторен маркер за атопия. Нивото на общите IgE сред атопици корелира с

размера на таргетния орган. Най-ниски стойности се отчитат при лица с алергичен ринит, най-високи стойности при тези с атопичен дерматит и междинни при астматици [29]. В направеното от нас изследване при 91 болни от групата на астматиците бяха проучени общи IgE (с нормална стойност до 100 IU/mL). Установи се минимална стойност 5 IU/mL, максимална стойност - 900 IU/mL, средна стойност **252.69** IU/mL и голямо стандартно отклонение на изследвания показател: 250.345 IU/mL. Следователно общите IgE са сигнификантно по-високи при пациентите с астма.

Наблюдаваната тенденция за **нарастване на нивото на общия IgE с възрастта** е в съответствие с резултатите и на други автори и е статистически значима: изчислен е по-скоро слаб корелационен коефициент от 0.23, който е статистически значим и положителен [39,94]. Според Saarinen UM и сътр. [102] общият серумен IgE е полезен тест с висока специфичност, но ниска сензитивност за отдиференциране на атопици от неатопици – високите нива предполагат атопия, докато ниските са малко информативни. Нормалните стойности на общия IgE през първите години от живота не могат да изключат по-късна клинична манифестация. Освен това, голямото припокриване между IgE нивата при атопици и неатопици намалява клиничната тежест на този показател.

От останалите показатели, които са изследвани в дисертационния труд внимание заслужава да се отдели на **периферната (кръвна) еозинофилия**, която се явява

неспецифичен маркер на алергично (еозинофилно) възпаление. В групата на децата с бронхиална астма **средната стойност на кръвните еозинофили е 3.52%**, като се установи голяма вариабилност на този показател (стандартно отклонение 3.89). Не се установи статистически значимо завишение на еозинофилите в кръвта при астматици в сравнение със здравите и болните контроли. Следователно показателят е с **ниска специфичност** като маркер на еозинофилно възпаление.

Чрез прилагането на корелационен анализ се установи наличие на **връзка между кръвната еозинофилия и FeNO**. Връзката между двете променливи е положителна и умерена по сила с корелационен коефициент на Pearson $r=0.277$, т.е. можем да твърдим, че при **нарастване на еозинофилията в кръвта се повишават и стойностите на FeNO**. Установената зависимост между двата показателя е важна, поради връзката им с алергичното възпаление на дихателните пътища.

С по-голямо значение за **локалното алергично възпаление** е установяването на **еозинофилия в назален секрет или хрчка на астматици**. При децата с астма се изследва назален секрет за еозинофили чрез натривка от среден носен ход и последващо микроскопиране. При тези, които отделиха спонтанно хрчка се проведе цитологично изследване на хрчка (при 19 деца от групата на астматиците). Средната стойност на **назалната еозинофилия е 4.26%**, с индекс на стандартно отклонение 3.49%. Чрез корелационен анализ се установи наличие на **положителна и умерена по сила**

корелационна връзка между изследваните променливи – FeNO и назална еозинофилия.

Установи се синергично отклонение на три променливи, свързани с алергичното възпаление на дихателните пътища: **периферна еозинофилия, назална еозинофилия и издишан азотен окис**, което показва наличие на системен и локален алергичен отговор при децата с бронхиална астма.

Подобна зависимост **не** се установи при изследване на еозинофилите в хрчка, вероятно поради малкия брой пациенти в тази група (19 бр.) и относително високото разсейване на стойностите на наблюдаваната променлива.

Не се установи зависимост между стойностите на FeNO и на общите IgE, т.е. няма нарастване на стойностите на FeNO при астматици с високи общи IgE (корелационен коефициент 0.068).

Основна цел на представената работа е да се **проучат нивата на издишания азотен окис при деца с астма** при хоспитализацията им при **обостряне** на основното заболяване (пристъп) и в **извън пристъпен период**. Получените резултати се съпоставиха с тези на контролните групи. Контролните групи са две: здрави контроли – при които се очакват нормални стойности на азотния окис, и болни контроли – с кистична фиброза, при които се очаква стойностите на издишания азотен окис да са под нормалните [46].

При изследваните 171 деца се установяват средни стойности на FeNO от **26.84 ppb**. При групата деца с астма те са **30.64 ppb**, което е приблизително два пъти над нормата (5-15 ppb). Нивата на издишания азотен окис за болните с бронхиална астма са статистически значимо по-високи в сравнение с тези при двете използвани контролни групи (здравите и болните контроли), което се потвърждава и от други автори [24,110,32,47].

Подобна разлика не се открива при сравняването на двете контролни групи: при **здравите контроли средната стойност на азотния окис е 8.33 ppb**, а при **болните с муковисцидоза: 6.75 ppb**. Съпоставянето на двете контролни групи не показва статистически значими разлики в средните величини на тествания параметър, за разлика от литературни данни, които отчитат сигнификантно по-ниски нива на FeNO при болни с муковисцидоза.

При анализ на данните за децата с астма и тяхното проследяване в три месечен период, се установи статистически значимо намаляване на средните стойности на азотния окис. При 143 деца с астма от първоначални средни стойности на азотен окис от **30.64 ppb** се регистрира понижение до **16.82 ppb**, което е статистически достоверно намаляване на тествания параметър. Получените резултати демонстрират, че стойностите на азотния окис при деца с астма корелират с контрола на заболяването, т.е. липсата на контрол (обостряне на заболяването) води до нарастване на стойностите на FeNO [110].

Приложението на **парентерален кортикостероид** води до сигнификантно понижение на стойностите на азотния окис в рамките на 24 часа от изследването. Ако при децата без приложен стероид средните нива на FeNO са **33.05 ppb**, то в групата пациенти с приложен кортикостероид те са **18.7 ppb**, т. е. значимо по-ниски [37].

Групирането на пациентите с астма в пристъп по оценка на **тежестта на пристъпа** – средно-тежък и тежък и изследването на FeNO в двете групи не показва статистически значими разлики в тествания параметър в зависимост от тежестта на пристъпа.

Изследването на стойностите на FeNO в отделните **възрастови групи** показва тенденция за нарастване на стойностите с възрастта. Установи се наличие на умерена по сила корелационна зависимост с корелационен коефициент $r = 0.443$. Получените резултати са еднопосочни със заключения на други автори по отношение на нарастване на FeNO с възрастта [91].

Етиологичните аспекти на екзацербацията при децата с астма от гледна точка на възможна вирусна и микоплазмено – хламидиална етиология според нашите данни имат следната структура: най-честа причина за екзацербацията на астмата е **RSV** инфекция (данни за остра инфекция се установиха при **9.52%** от астматиците с положителни (+) IgM, а данни за прекарана RSV инфекция с (+) положителни IgG при **42.1%**),

следвана от прекарана аденовирусна инфекция (в **22.8%** (+) положителни IgG) и такава, предизвикана от **Parainfluenzavirus** (прекарана инфекция при **19.8%** от астматиците). Случаите на инфектирани с грип, микоплазма и хламидия пневмоние са единични.

Следователно възможен водещ етиологичен агент от изследваните серологично агенти е RSV, при който в близо 10% се установиха IgM антитела и в над 42% положителни IgG антитела. Следва като възможен причинител на астматичния пристъп: прекарана аденовироза в 22.8% и парагрипна инфекция с IgG в 19.8%.

Важно значение сред резултатите намират установените зависимости между FeNO и показателите от ФИД – ФЕО1, ВЕД и МСЕД 25/75. При последните, тримесечното проследяване в клинична ремисия показва тенденция към покачване и нормализиране, най-отчетливо установено като промяна за МСЕД 25/75, който нараства от **58.46%** на **85.35%** в рамките на 3 месеца. Налице е обратна корелационна зависимост (негативна корелация) със стойностите на FeNO, които намаляват при подобрене на показателите от ФИД. Най-отчетлива е тази корелация за ФЕО1.

Напредъкът в технологиите и стандартизацията направиха метода за измерване на FeNO много удобен и лесен, с възможност за ново измерение към традиционните клинични похвати на оценка и контрол на дихателните заболявания. Създаването на **алгоритми** за интерпретация на стойностите на

NO и техните динамични промени е с цел подобряване на клиничната ефективност на метода.

Важно значение има въпросът за т.нар **cut off** стойност на FeNO – **стойност на тествания параметър, над която с голяма вероятност може да се твърди, че при пациента се касае за бронхиална астма.**

Към момента категорично е известно, че е налице припокриване между средните нива на FeNO при здрави хора и при популацията на пациенти със стабилна астма.

При статистическата обработка чрез метода на т.н. ROC (receiver – operating curve), чиято цел е да се дефинират два показателя: **чувствителност (sensitivity)** - е шансът за коректна класификация на болните (т.е. наистина болен пациент да бъде класифициран на база на FeNO за болен); и **1-специфичност (1-specificity)** – е шансът за грешна класификация на болните (т.е. здрав пациент да бъде класифициран на база на FeNO за болен). Целта е да намерим такива нива на FeNO, за които чувствителността е голяма (над 80%) и 1-специфичността – малка (под 20% например).

Анализът на нашите данни показва следните закономерности (табл. 47):

На табл. 47 според стойностите на азотния окис е направено разпределение на групите пациенти с астма: до 20 ppb, 21-35 ppb и над 35 ppb.

FeNO с корекция

	Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Стойност до 20 ppb	65	45.5	45.5	45.5
21-35 ppb	37	25.9	25.9	71.3
36+ ppb	41	28.7	28.7	100.0
Тотал	143	100.0	100.0	

Табл. 47 – Разпределение според стойностите на FeNO в три групи при пациентите с астма: до 20 ppb, 21-35 ppb и над 35 ppb

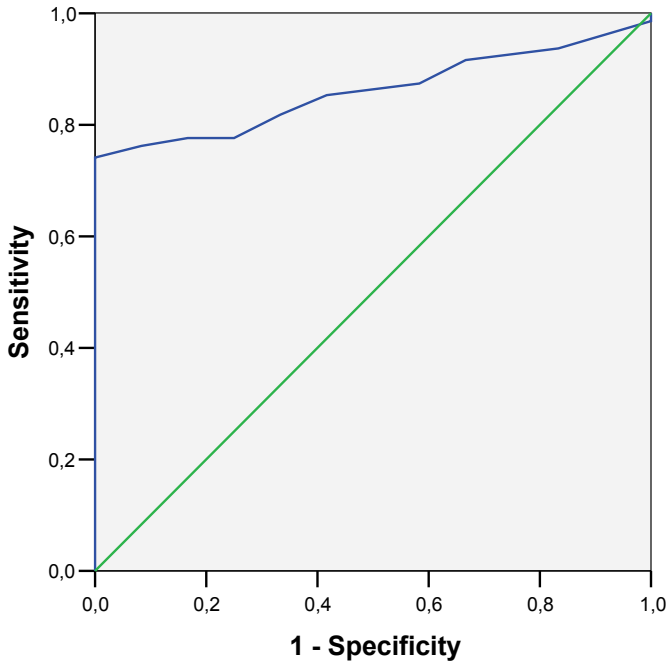
Анализът има за цел да установи такива стойности на FeNO, за които бихме могли да имаме добра класификация на пациентите към групи болни с астма или здрави.

	Брой	Средно отклонение	Медиана	Мода	Макс.	Мин.	Персентил	Персентил	Персентил	Персентил	Стандартна грешка на средно отклонение
Група болни FeNO	143	30.64	22.00	5.00	4.00	4.00	5.00	13.00	37.00	91.80	2.52
Контрола FeNO	12	8.33	8.00	5.00	13.00	5.00	5.00	6.00	10.75		0.78

Табл.48 – Разпределение на стойностите на азотния окис в групата на децата с астма и здравата контролна група

Ако на случаен принцип се диагностицират пациентите, бихме очаквали около 50% шанс да сме точни. В такъв случай на графиката, която е дадена бихме били на диагоналната зелена линия – под и над нея имаме 50% от цялата площ на графиката.

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Синята линия дава по-добра представа, защото под нея имаме повече от 50% от площта – в случая 86.1%, което е дадено на таблицата под графиката.

Площ под кривата

Резултати на променливите от теста: FeNO ppb

Площ	Стандартна грешка ^a	Безсимптомна Sig ^b	95% Безсимптомен доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
.861	.032	.000	.799	.923

Резултати на променливите от теста: FeNO ppb има поне една взаимовръзка между позитивната и негативната величина при равна или по-голяма стойност. Статистиката може и да е повлияна:

- a. При непараметрични допускания
- b. Нулева хипотеза: истинска площ =0.5

Табл. 48 – Резултати на променливите от теста: FeNO ppb

На табл. 48 са дадени различните нива на чувствителност и 1-специфичност за всяка стойност на FeNO. Като се увеличава прагът за FeNO може да се видят различните нива за диагностична стойност. При ниво FeNO **19.5 ppb** - всички пациенти над тази стойност ще са болни и под нея - здрави. Тук бихме имали 100% коректна класификация на здравите (като здрави) и около 60% коректна класификация на болните.

Нива от около FeNO = 12.5 дават 76.2% коректна класификация на болните като болни и около 8.3% грешна класификация на здравите като болни.

Клиничен алгоритъм и практическо приложение на метода:

Диагностичен аспект при симптоматични пациенти, нетретирани с КС:

	Ниски	Нормални	Средно-високи	Високи
Еозинофилно възпаление	Малко вероятно	Малко вероятно	Налично, но в умерена степен	Значимо (сигнификантно)
FeNO (ppb) Деца <12г.	< 5 ppb	5-20 ppb	20-35 ppb	>35 ppb
Да се мисли за:	Първична пилиарна дискимезия, муковисцидоза, БПД	„Свиркац“ бронхит, GER, неутрофилна астма, дисфункция на гласните връзки, тревожност /хипервентилация, имунни дефицити, нарушения в ГДЦ	Интерпретация, базирана на клиничната симптоматика	При комбинация с обективизирана реверзибилна бронхиална обструкция астмата е много вероятна, добър ефект от инхалаторни или орални КС

Алгоритъм за интерпретация на FeNO стойностите при пациенти, третирани с противовъзпалителни медикаменти с /без клинична симптоматика:

	Ниски	Нормални	Средно-високи	Високи
Еозинофилно възпаление	Малко вероятно	Малко вероятно	Налично, но в умерена степен	Значимо (сигнификантно)
FeNO (ppb) Деца <12г.	< 5 ppb	5-20 ppb	20-35 ppb	>35 ppb (или нарастване с повече от 60% от предходното измерване)
Да се мисли за:	ВРД, СФ, хронично белодробно заболяване	При симптоматични пациенти – преценка на диагнозата: GER, „свиркац“ бронхит, заболявания на ГДЦ, неутрофилна астма, тревожност/хипервентилация, имунни дефицити, дисфункция на гласните връзки При асимптомни пациенти – търсене на добър комплайънс с лечението, намаляване на дозата на ИКС или спиране на лечението	При симптоматични пациенти: Неадекватно ИКС лечение (комплайънс или инхалаторна техника) При асимптомни пациенти – без промяна в дозата на ИКС при стабилен пациент	При симптоматични пациенти: Технически приспособления, оптимизиране на дозата, комбинирана терапия При асимптомни пациенти: без промяна в дозата на ИКС при стабилен пациент

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От направения литературен преглед и проучване на деца с бронхиална астма е видно, че няма един диагностичен тест с абсолютна диагностична или предсказваща стойност за заболяването. Водеща е клиничната преценка, проследяването на пациентите във времето, както и комплекс от лабораторни и инструментални методи на диагностика.

В настоящата работа основна цел е да се изследва и оцени една сравнително нова неинвазивна методика, свързана с проучване на стойностите на издишания азотен окис при деца с астма, съобразно тяхното клинично и функционално състояние. Направени са собствени измервания на FeNO при 143 деца с астма, които са съпоставени с две контролни групи. Изследването на издишан азотен окис е метод с безспорни предимства като неинвазивност и информативност и е подходящ, независимо от тежестта на пристъпа. Има отчетлива диагностична стойност при деца с обострена астма с установени сигнификантно повишени стойности при деца с астма в пристъп. Проследяването на децата с астма и на азотния окис показва значимо понижение при овладяване на клиничната симптоматика на тествания показател. Параметърът показва негативна промяна от парентерална КС терапия. Има синергична промяна с периферната и локална (назална) еозинофилия при децата с астма. Стойностите на азотния окис демонстрират нарастване с възрастта, без значими полови

различия в нашето изследване. Антропометричните показатели: ръст, тегло и ИТМ имат съществено влияние върху издишания азотен окис, като най-голямо значение има ръстът на пациентите с астма. Установи се завишение на общите IgE в настоящата работа при пациентите с астма. Намериха се данни за нарастване на IgE с възрастта. Не се установи зависимост между IgE тотал и промените на стойностите на FeNO.

Направи се оценка на етиологичния спектър на инфекциозно-индуцираните астматични пристъпи със серологични изследвания по ELISA методика, което установи водеща роля на RSV, последван от парагрип и аденовирус за астма-екзацербациите.

VII. ИЗВОДИ

В резултат на проведеното изследване могат да се направят следните изводи:

1. Стойностите на издишан азотен окис (FeNO) са сигнификантно по-високи при деца с астма, като показват зависимост от клиничната фаза на заболяването (пристъп или извънпристъпен стадий) и провеждането на контролиращо лечение.
2. Азотният окис показва повлияване от възрастта на астматиците, както и от антропометричните показатели ръст, тегло и ИТМ.
3. В наблюдаваните контролни групи в изследването FeNO е достоверно по-нисък. Не се открива значима разлика между здравите контроли и контролната група болни деца с муковисцидоза.
4. Изследването на лабораторни показатели като кръвна еозинофилия и локална (тъканна) еозинофилия – назална и в храчка имат своята диагностична стойност. Показателите са с голяма вариабилност, но се наблюдава положителна корелация между FeNO и кръвната, както и назална еозинофилия. Подобна връзка не се установява между FeNO и еозинофилите в храчка.
5. Установихме завишени общи IgE при децата с астма. Намерихме възходяща възрастова промяна на този показател. Не се установи корелация между FeNO и общите IgE.

6. В етиологията на астматичния пристъп се доказва съществена роля на прекараната RSV инфекция.
7. Провеждането на функционално изследване на дишането е неотменно диагностично изследване с голяма роля за мониториране на лечението и контрол на бронхиалната астма. Търсенето на зависимост с FeNO като неинвазивен маркер показва тяхната разнопосочна промяна – т.е. подобреният контрол на астмата с тенденция за нарастване на тестваните динамични показатели от ФИД – ФЕО 1, ВЕД и МСЕД 25/75 има за следствие понижаване на FeNO в периода на проследяване. Най-изразена е тази зависимост за ФЕО1.
8. Методът на изследване на издишан азотен окис има голям бъдещ потенциал, но все още и много неизвестни по отношение на изразената вариабилност на стойностите и на ролята му при диференциране на фенотиповете на бронхиалната астма в детска възраст.
9. Астмата е **клинична диагноза** и няма еднозначен тест за нейното диагностициране и оценка. Интерпретацията на стойностите на FeNO би трябвало да бъде в съчетание с данните от клиничния преглед, образните, лабораторни и инструментални изследвания, а не самостоятелно.

VIII. Справка на приносите на дисертационния труд:

Приноси с оригинален характер:

1. Направено е обширно проучване на стойностите на FeNO при деца с астма в България, като децата са проследени и изследвани в динамика съобразно клиничната симптоматика на заболяването.
2. Изследвани са маркери на алергичното възпаление.
3. Изведени са важни корелации на FeNO с апаратни и лабораторни маркери.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Потвърждават се повишените нива на FeNO при деца с астма.
2. Потвърждава се понижението на FeNO в резултат от КС лечение.
3. Потвърждават се промените на FeNO (положителната динамика на показателя) с възрастта.
4. Потвърждава се корелацията на FeNO с антропометричните показатели ръст, тегло и ИТМ.
5. Потвърждава се синергичната промяна на FeNO с кръвната и назална еозинофилия.

Приноси с приложен характер:

1. Доказано е мястото на метода на изследване на FeNO като диагностичен маркер при пациенти с бронхиална астма
2. Представя се значението на метода при мониториране на заболяването и медикаментозния контрол.
3. Предложен е практически диагностично – терапевтичен алгоритъм.

IX. Списък с научните публикации и участие в научни форуми във връзка с дисертационния труд:

Публикации:

1. Периферна и назална еозинофилия при деца с астма и целогодишен алергичен ринит – Р. Маркова, Р. Кабакчиева, П. Переновска – сп. „Практическа педиатрия” – брой 4, година 2005
2. Приложение на издишания азотен окис в педиатричната практика за диагноза и контрол на бронхиалната астма – Р. Маркова, П. Переновска, сп. „Наука пулмология”, брой 1/2008, стр.24-28
3. Използване на метода за измерване на издишан азотен окис (FeNO) в амбулаторната практика за диагноза и контрол на деца с бронхиална астма – Р. Маркова, М. Янкова, сп. „Практическа педиатрия“, брой 5/2016
4. Exhaled nitric oxide (FeNO) among Bulgarian children with asthma exacerbation – R. Markova, P. Perenovska – Croatia Medical Journal 2016 (под печат)

Участия в научни форуми:

1. Периферна и назална еозинофилия при деца с астма и целогодишен алергичен ринит – Р. Маркова, Р. Кабакчиева, П. Переновска – постер 19- X-ти юбилеен конгрес по педиатрия – 02-04.06.2005г. – гр. София

2. Изследване на издишания азотен окис при деца с бронхиална астма – доклад: Р. Маркова, М. Янкова, П. Переновска, XII Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг 22-24.05.2011 г.
3. Неинвазивни методи за оценка на алергичното възпаление при деца с бронхиална астма – доклад - Р. Маркова: XII Национален педиатричен конгрес с международно участие – 31.05 – 02.06.2012 г., гр. Пловдив
4. Етиологични аспекти на астматичния пристъп при деца над 5 годишна възраст – Р. Маркова, М. Янкова, П. Переновска, Кр. Мекушинов – постер 35 - IV Конгрес на Българското дружество по белодробни болести – 14-17.06.2012 г., гр. София
5. Инхалаторни, имунологични и цитологични маркери на алергичното възпаление при деца с бронхиална астма – Р. Маркова, доклад, XIII конгрес по Педиатрия с международно участие – Несебър, 28-31.05.2015 г.
6. Влияние на антропометричните показатели – ръст, тегло и индекс на телесна маса (ИТМ) върху стойностите на издишания азотен окис (FeNO) при деца с астма – Р. Маркова, М. Янкова, П. Переновска – постер – XIII-ти конгрес по Педиатрия с международно участие – Несебър, 28-31.05.2015 г.