МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АЛЕРГОЛОГИЯ

Д-Р КРЕМЕНА НИКОЛАЕВА НАЙДЕНОВА

Участие на болестите на горните дихателни пътища в диференциалната диагноза на бронхиалната астма

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Докторска програма: ИМУНОПАТОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ

Научни ръководители:

Проф. Д-р Васил Димитров Димитров, дм

Проф. Д-р Мария Тончева Стаевска, дм

СОФИЯ, 2023

Дисертационният труд е написан на 163 стандартни печатни страници, онагледен е с 33 фигури и 38 таблици. Библиографската справка съдържа 346 литературни източника, от които 2 на кирилица и 344 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 7 публикации и 1 участие в научен проект.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на научния съвет към Катедра по Алергология, Медицински Университет – София на 29.11.2022 г. и е насочен за официална защита пред научно жури в състав:

Официални рецензенти:

1. Проф. Д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм
2. Доц. Д-р Светлан Михов Дерменджиев, дмн

Становища:

1. Проф. Д-р Огнян Борисов Георгиев, дм
2. Доц. Д-р Георги Стоянов Николов, дм
3. Доц. Д-р Динко Генчев Вълев, дм

Резервни членове:

1. Проф. Д-р Евгени Стефанов Възелов, дм
2. Доц. Д-р Ваня Маринова Цветкова – Вичева, дм

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

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.04.2023 г. от 12 часа в Зала 1 на Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, УМБАЛ “Александровска“ , гр. София.

Използвани съкращения

АР – Алергичен ринит

НАР – Неалергичен ринит

ХРС – Хроничен риносинузит

БА – Бронхиална астма

КСГДП/UACS – Кашличен синдром на горни дихателни пътища

IL – Интерлевкин

ГДП – Горни дихателни пътища

ДДП – Долни дихателни пътища

ПНД/PND – Пост назален дрип

НБС – Неспецифична бронхиална свръхчувствителност

НХР – Назална хиперреактивност

МДП – Малки дихателни пътища

АПК – Антиген – представящи клетки

САР – Сезонен алергичен ринит

ЦАР – Целогодишен алергичен ринит

ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

VCD – Vocal Cord Dysfunction

PBMCs - Peripheral Blood Mononuclear Cells

TSLP – Thymic Stromal Lymphopoietin

ILC2 - Innate Lymphoid Cells 2

NK - Natural Killer

TGFb – Transforming Growth Factor beta

MPI - Minimal Persistent Inflammation

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....6
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....7
1. Клиничен материал.....7
2. Методи на изследване.....9
3. Статистически методи.....11
IV. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....11
1. Първа група пациенти, оценени посредством изследване на цитокинов профил.....11
1.1. Демографски характеристики.....11
1.2. Определяне на сенсибилизация.....12
1.3. Функционално изследване на дишането.....13
1.4. Оценка на алергичното възпаление чрез изследване на цитокинов профил в периферна кръв и назален лаваж.....14
1.5. Корелационен анализ сред изследваните пациенти с цитокинов профил.....23
2. Втора група пациенти, представящи връзката между двата дихателни пътя, оценени на базата на хронична кашлица.....23
2.1. Характеризиране на пациентите с хронична кашлица.....23
2.2. Проучване и характеризиране на заболяванията от горни дихателни пътища.....26
3. Оценка на задно носно стичане посредством изследване на зависимостта му с други показатели.....28
4. Давност на кашлицата и на възпалителните заболявания от ГДП.....32
5. Идентифициране на най-честите причини за хронична кашлица.....36
6. Характеризиране на пациентите с хронична кашлица според вида на ринита.....40
V. ОБСЪЖДАНЕ.....43
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....61
VII. ИЗВОДИ.....62
VIII. ПРИНОСИ.....63
IX. Публикации и участия в научни прояви във връзка с дисертационния труд.....65

I. Въведение

Алергичните заболявания са значим социален проблем. Едно от най-честите алергични заболявания – алергичният ринит (АР), засяга 25% и 40% от децата и възрастните в света (Skoner P. 2001). Заедно с други възпалителни заболявания на горните дихателни пътища (ГДП) се разглежда като рисков фактор за засягане на долните дихателни пътища (ДДП) и развитие на бронхиална астма (БА) (Licari A, et al. 2019; Feng H, et al. 2012).

АР може да се наблюдава като първа стъпка в прогресията на респираторната алергия към астма (Leynaert B, et al. 2000). БА е често срещано, хронично респираторно заболяване, засягащо около 334 милиона в световен мащаб (Global Asthma Report, 2014; Enilari O, et al. 2019). През последното десетилетие астмата се разглежда, като **хетерогенна болест**, обхващаща пациенти с различни *фенотипи,* между които се наблюдава припокриване в различна степен. Обект на дисертационният труд е леката БА, като засегнатите от нея пациенти представляват най-голямата група, около 70% от всички астматици (Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018). При пациентите с БА носът може да се разглежда като „*отворен прозорец*“ към бронхите, тъй като съществуват доказателства за тясната връзка между назалната цитология и бронхиалното възпаление (Amorim M, et al. 2010; Sorbello V, et al. 2015). През последните години многобройни проучвания подчертаха факта, че дихателната система е едно цяло не само на анатомично, но и на системно ниво и концепцията за „Единен Дихателен Път“ е една от съвременните теории, обясняващи връзката на болестите на ГДП с ДДП (Ciprandi G, et al. 2012).

Асоциацията между двата дихателни пътя може да съществува и когато не е налице атопия, като при неалергичната астма, ХОББ или хроничен ринит. По този начин представена, единната концепция за дихателните пътища се простира и отвъд границите на алергията (Hens G, et al. 2008).

Възпалителните промени на дихателните пътища, често са причина за друг значим проблем – кашлицата. Този симптом е сред най-честите клинични проблеми и може да се дължи на патологични промени от ГДП и/или ДДП. Заболяванията на ГДП самостоятелно или в съчетание с други състояния са честа причина за хронична кашлица (Pratter R. 2006).

II. Цел и Задачи

1. Цел

Настоящият дисертационен труд има за цел да представи тясната връзка и взаимодействие между горните и долните дихателни пътища в респираторната алергична патология. Търсено е участие на заболяванията на горните дихателни пътища в кашличния синдром и диференциалната диагноза между АР и леката БА, както и патофизиологичния механизъм за възникването на алергичното възпаление в основата на причинно-следствената връзка между ГДП и ДДП.

2. Задачи

За постигане целта на дисертационния труд бяха поставени следните задачи:

1/ Да се характеризират пациентите с алергични респираторни заболявания – алергичен ринит и бронхиална астма

2/ Да се характеризира патофизиологичната връзка между горните и долни дихателни пътища, посредством изследване на цитокинов профил в системното кръвообращение и назален лаваж посредством участието на:

- 2.1. възпалителните цитокини: ***IL-5, IL-6, IL-13, IL-17A, IL-23, IL-33***
- 2.2. регулаторните (инхибиторни) цитокини: ***IL-10, IL-27, IL-35*** при респираторните алергични заболявания

3/ Доказване или отхвърляне на кашлицата като симптом на (търсим най-честата причина за хронична кашлица от ГДП и ДДП) :

- 3.1 болестите на горните дихателни пътища (алергичен ринит; неалергичен ринит; синузит с/без полипоза; синдром на задно носно стичане)
- 3.2 новодиагностицирана бронхиална астма, предшествана от дългогодишен персистиращ ринит/риносинузит
- 3.3 други болестни състояния – ларингеална дисфункция, ГЕРБ, ятрогенно индуцирана кашлица (АСЕ - инхибитори)

4/ Характеризиране на пациентите с хронична кашлица според разликите между пациентите с АР и НАР чрез клинични, инструментални и лабораторни методи

III. Материали и методи

1. Клиничен материал

1.1 Изследвани лица

Общ брой включени в дисертационния труд лица – **181 болни** и **50 здрави контроли.** Изследвани са пациенти с **хронична кашлица**, заболявания на горните дихателни пътища (ГДП) – **алергичен ринит**, разделен според протичането на *сезонен* и *целогодишен;* **риносинузит с** или **без полипоза.** Пациенти със засягане на долните дихателни пътища (ДДП) – новодиагностицирана **атопична бронхиална астма**. За целите на дисертацията са използвани анамнестични, клинични, лабораторни, инструментални методи и биологични проби, проведени с предварително подписано информирано съгласие на изследваните пациенти.

За да се оцени влиянието на болестите на ГДП върху ДДП, пациентите са разделени в две групи:

Първа група (състои се от три подгрупи):

- **1.** подгрупа пациенти с алергичен ринит **(АР)** без кашлица и бронхиална астма
- **2.** подгрупа пациенти с алергичен ринит и новодиагностицирана алергична бронхиална астма с леко (сезонно) протичане **(АР+БА)**
- **3.** подгрупа от здрави контроли, които в дисертационният труд ще бъдат означавани като „ здрави“

  Изследваните групи пациенти са оценени чрез нивата на цитокинов профил изследвани в кръвен серум и назален лаваж.

Втора група (състои се от две подгрупи):

- **1.** подгрупа пациенти с хронична кашлица (с продължителност повече от 8 седмици, диагностицирана като такава според препоръките на Европейското Респираторно Дружество, ERS)
- **2.** подгрупа от здрави контроли

  Изследваните групи пациенти са оценени посредством възпалителните заболявания на ГДП, PND и зависимостта му с други показатели.

1.2. Критерии за включване на пациентите в изследваните групи

Включва двете групи пациенти

- възраст на изследваните пациенти ≥ 18 години;
- непушачи през последната 1 година;

Заболявания на ГДП

- умерено тежък/тежък алергичен ринит } според класификацията на ARIA
- сезонен / целогодишен }
- риносинузит с / без полипоза според класификацията на EPOS
- сенсибилизация към инхалаторни алергени (тревни, дървесни полени, акари от домашен прах, домашни любимци, плесени)

Към първа група пациенти

- новодиагностицирана алергична бронхиална астма с леко протичане по класификацията на GINA

Към втора група пациенти

- хронична кашлица над 8 седмици

1.3. Изключващи критерии за пациентите в изследваните групи

Включва двете групи пациенти

- възраст на пациентите ≤ 18 години
- пушачи
- дългогодишна бронхиална астма със средно-тежко и тежко протичане

Към първа група пациенти

- пациенти провеждали алерген специфична имунотерапия
- употреба на назални и перорални кортикостероиди / антихистамини, през последните 3 месеца
- пациенти след назална полипектомия

В дисертационния труд са включени проспективни данни на пациенти хоспитализирани в клиниката по Алергология на УМБАЛ „Александровска“ и

преминали през амбулаторната практика на ДКЦ “Александровска“. Участващите в изследването пациенти са събрани в периода **15.12.2017 – 15.12.2020** г.

Всички участници в изследванията са подписали 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 са съхранявани в съответствие с действащия в момента Кодекс на професионалната етика - Раздел IV - Лекарска тайна - чл.51-чл.55.

2. Методи на изследване

За провеждане на изследването бяха използвани следните методи:

2.1. Лабораторни изследвания – беше взета венозна кръв от периферен венозен източник (10-20мл). Проведе се изследване на пълна кръвна картина (ПКК), Диференциално кръвно броене (ДКК), С – реактивен протеин (CRP), Скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) - за да се изключи възпалителен процес.

2.2. Серумни проби – за получаването им взехме венозна кръв в епруветки, центрофугираха се на 1200 оборота за 15 минути, разпределихме изолирания серум в 6 отделни епендорф епруветки и се съхраниха при температура минус 20 - минус 70 •С. Преди провеждане на изследването пробите бяха размразени напълно на стайна температура.

2.3. Назален смив/лаваж – във всяка ноздра се впръсква по 10 мл стерилен изотоничен физиологичен разтвор. Главата на пациента се наклонява леко назад и затваря хипофаринкса с мекото небце. След 10 секунди доброволецът издухва със сила носа си в контейнерче за съхранение на пробата. Назалните смивове се центруфугираха на 1200 оборота за 15 минути и последващо съхраняване в отделни епендорф епруветки на темпертура минус 20 •С.

2.4. Риноскопия **–** извърши се посредством твърда ендоскопия (назален спекулум). Предната риноскопия е преглед на носните кухини, позволяващ да се опердели проходимосттта на носните ходове, наличие и цвят на носните секрети, наличие на оток на носните конхи, състояние на повърхността на лигавицата, положение

на носната преграда, улцерации или наличие на чужди тела и други патологични изменения.

2.5. Индиректна ларингоскопия **-** най-често използвания диагностичен метод за наблюдение на ларинкса. Включва използването на огледало за глава за насочване на светлината, така и на ларингеално огледало. С огледалото се оглежда фаринкса и ларинкса. Гласните връзки се оглеждат докато са в покой, последвано от издаване на силен звук от пациента и наблюдаване дейността на гласните връзки.

2.6. Кожно - алергични проби (КАП) **–** проведе се кожен тест с убождане (skin prick test, SPT) за установяване на сенсибилизация. Търси се ранна реакция, отчетена на 20 минута. За положителен резултат се приема диаметър на еритема и папулата ≥ 3 мм. Прилагат се и контролни тестове: отрицателна и положителна контрола.

2.7. Функционално изследване на дишането (ФИД) **–** е златен стандартен тест за обективизиране на бронхиалната обструкция, която е задължителен критерий при бронхиалната астма. Основните спирометричните параметри, които проследяваме при изследваните пациенти - FEV1 (форсиран експираторен обем за 1 секунда) служи за определяне на бронхиалната обструкция, а FEF_{25-75} (форсиран експираторен поток между 25% и 75% от форсирания витален капацитет - FVC), се приема като ранен маркер за увреждане на дихателните пътища. При пациентите с бронхиална обструкция, определена при стойности на FEV1 < 80% се проведе бронходилататорен тест (БДТ).

2.8. Рентгенография на синуси за изключване на патологични изменения от максиларни и фронтални синуси и ***рентгенография на бял дроб*** за изключване на паренхимно белодробно заболяване, скелетни деформации или кардиомиопатия.

2.9. Имунологични изследвания проведени от серум и назален лаваж на първа група пациенти

За количествено определяне на IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, IL-23, IL-27, IL-33, IL-35 в серуми и назален лаваж при някои от пациентите, използвахме търговски китове: Human ELISA kit (Gene probe, Diaclone, France; R & D systems, USA и Legend), специфични за отделните цитокини.

Изследваните биологични проби (кръвен серум и назален лаваж) бяха събирани извън поленовия сезон и при липса на активна симптоматика на пациентите с алергичен ринит и бронхиална астма.

3. Статистически методи

3.1. Методи за проверка на хипотези

3.1.1. Непараметрични методи: **Метод хи-квадрат** или неговия вариант **точен тест на Фишер** – търсене на връзка между две качествени променливи; **Методи на Колмогоров-Смирнов** и **Шапиро-Уилк** – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива; **U тестът на Ман-Уитни** за сравняване на разликите между две независими групи на качествена зависима променлива, когато независимата променлива е количествена, но не е нормално разпределена; **Тестът на Крускъл-Уолис** е обобщение на теста на Ман-Уитни за повече от две групи на качествена променлива.

3.1.2. Парметрични методи: **Т-критерий на Стюдент** за независими извадки. Сравнява средните стойности на нормално разпределена количествена променлива в две групи на една качествена променлива; Еднофакторен дисперсионен анализ (**Oneway ANOVA** – независими извадки) – проверка за равенство на повече от две средни стойности с използване на Post Hoc Tests за множествени сравнения.

3.2. Други методи: Корелационен анализ - параметричен (Пирсън) и непараметричен (Спирман) коефициент на линейна корелация

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, бяха използвани версиите на SPSS – SPSS for Windows 13.0 и IBM SPSS Statistics Version 25 .

IV. Собствени проучвания

1. Първа група изследвани пациенти, оценени посредством изследване на цитокинов профил в кръвен серум и назален лаваж

1.1. Демографски характеристики

Представяне на разпределението на изследваните подгрупи пациенти с АР и АР+БА и подгрупата здрави контроли по демографски данни на Таблица 1.

Таблица 1. Възрастово-полови характеристики на изследваните подгрупи лица

Характеристики	Пациенти с АР (брой = 37)	Пациенти АР + БА (брой = 34)	Здрави контроли (брой = 20)	Значимост, p
Възраст (години)	33.17 ± 7.92	33.43 ± 8.56	31.90 ± 6.86	ns
Пол				
Мъже	26 (70.3%)	32 (72.7%)	8 (40%)	ns
Жени	11 (29.7%)	12 (27.3%)	12 (60%)	ns

Средната възраст на пациентите в двете подгрупи е 33 години, а на здравите контроли 31 години. Не се установи статистически значима разлика по отношение на възрастта между изследваните подгрупи.

В подгрупата на пациентите с АР разпределението по пол е съответно: n=26 мъжки пол, n=11 женски пол, което в процентно разпределение е съответно 70.3% на 29.7%. В подгрупата на АР+БА – от мъжки пол са 32 (72.7%), а от женски пол 12 (27.3%). При здравите контроли преобладава женския пол 12 (60%).

Не се установява значима разлика по пол и възраст между изследваните подгрупи пациенти с АР, АР+БА и здрави контроли.

1.2. Определяне вида на сенсибилизация

За установяване вида сенсибилизация при пациентите с алергични респираторни заболявания (АР и АР+БА), се проведе кожно-алергично изследване с инхалаторни алергени посредством тест с убождане (SPT). На таблица 2 са представени най-честите алергени, към които са чувствителни изследваните пациенти.

Таблица 2. Свръхчувствителност към аероалергени при изследваните пациенти

Алергени	Брой	Процент	Средна стойност	Медиана	Разлика (max-min)
Акари	41	61.19%	5.23	5	8.00
Дървесни полени	56	83.58%	5.53	4	11.00
Куче и котка	43	64.18%	6.09	5.75	10.50
Плевели	51	76.12%	5.65	5	9.30
Плесени	16	23.88%	5.19	5	3.25
Тревни полени	48	71.64%	7.57	7	11.00

Най-голям брой пациенти са със сенсибилизация към **дървесни полени** (56 човека, 83.58%) следвани от пациенти със сенсибилизация към **плевели** (51 човека, 76.12%) и **тревни полени** (48 човека, 71.64%). Разликата между максималната и минималната стойност на измерването е осреднена.

Установена е сенсибилизация едновременно към два до 12 алергена, като най-много са пациентите с доказана сенсибилизация към 5 алергена (14 пациенти, 20.89%) следвани от пациенти с два алергена (13 човека, 19.46%) и 6 алергена (11 човека, 16.42%).

1.3. Функционално изследване на дишането

Проведохме функционално изследване на дишането сред изследваните пациенти. При пациентите с АР, за да изключим засягане на долните дихателни пътища, както и в подгрупата пациенти с АР+БА, за да определим степента на бронхиалната обструкция.

Резултати от показателите на функционалното изследване на дишането сред изследваните групи пациенти са представени на Таблица 3.

Таблица 3. Параметри от функционалното изследване на дишането при всички пациенти и сравнение между двете подгрупи АР и АР+БА

Данните са представени като средна стойност ± SD

Показатели, %	**Всички болни**	**АР**	**АР+БА**	**АР спрямо АР+БА, p-value**
FVC	95.71±11.13	98.89±9.54	92.35±11.82	p=0.013
FEV_1	93.30±14.91	100.56±10.99	85.62±14.79	p=0.001
FEV_1/FVC	99.73±10.39	103.94±8.23	95.28±10.69	p=0.001
FEF_{25-75}	83.69±27.25	96.82±25.31	69.71±22.01	p=0.001
FEF 25	88.79±25.56	96.56±26.86	80.77±21.77	p=0.013
FEF 50	83.06±27.85	96.55±25.66	68.71±22.66	p=0.001
PEF	91.75±21.14	99.06±18.13	84.22±21.63	p=0.004

От представените в табличен вид параметри на функционалното изследване на дишането, се установява сигнификантна разлика между изследваните подгрупи пациенти с алергични респираторни заболявания.

В подгрупата пациенти с АР+БА средната стойност на FEF_{25-75}% е (69.71±22.01) под 70%, което показва засягане на малките дихателни пътища в тази подгрупа пациенти, докато стойностите на FEV1 (85.62±14.79) е над 80%, което може да се обясни с липсата на клинична симптоматика от ДДП, тъй-като измерването на функционалните показатели на белия дроб се извърши извън поленов сезон.

1.4. Оценка на алергичното възпаление чрез изследване на цитокинов профил от кръвен серум и назален лаваж

Разпределение на пациентите от Първа група (брой/процент)

Изследвани са цитокини при 91 лица. От тях - 71 пациенти и 20 здрави контроли, разпределени в следните подгрупи:

- Пациенти с алергичен ринит (АР) – 37 (40.65%) възрастни болни
- Пациенти с алергичен ринит и симптоми от долни дихателни пътища (АР+БА) – 34 (37.36 %) възрастни болни
- Контролна група от здрави лица без алергичен ринит и бронхиална астма и други придружаващи заболявания – 20 (21.97%) лица

Таблица 4. Цитокини (pg/ml) в серумни проби от здрави контроли, всички пациенти и двете подгрупи отделно АР, АР + БА. Данните са представени като средна стойност ± SD

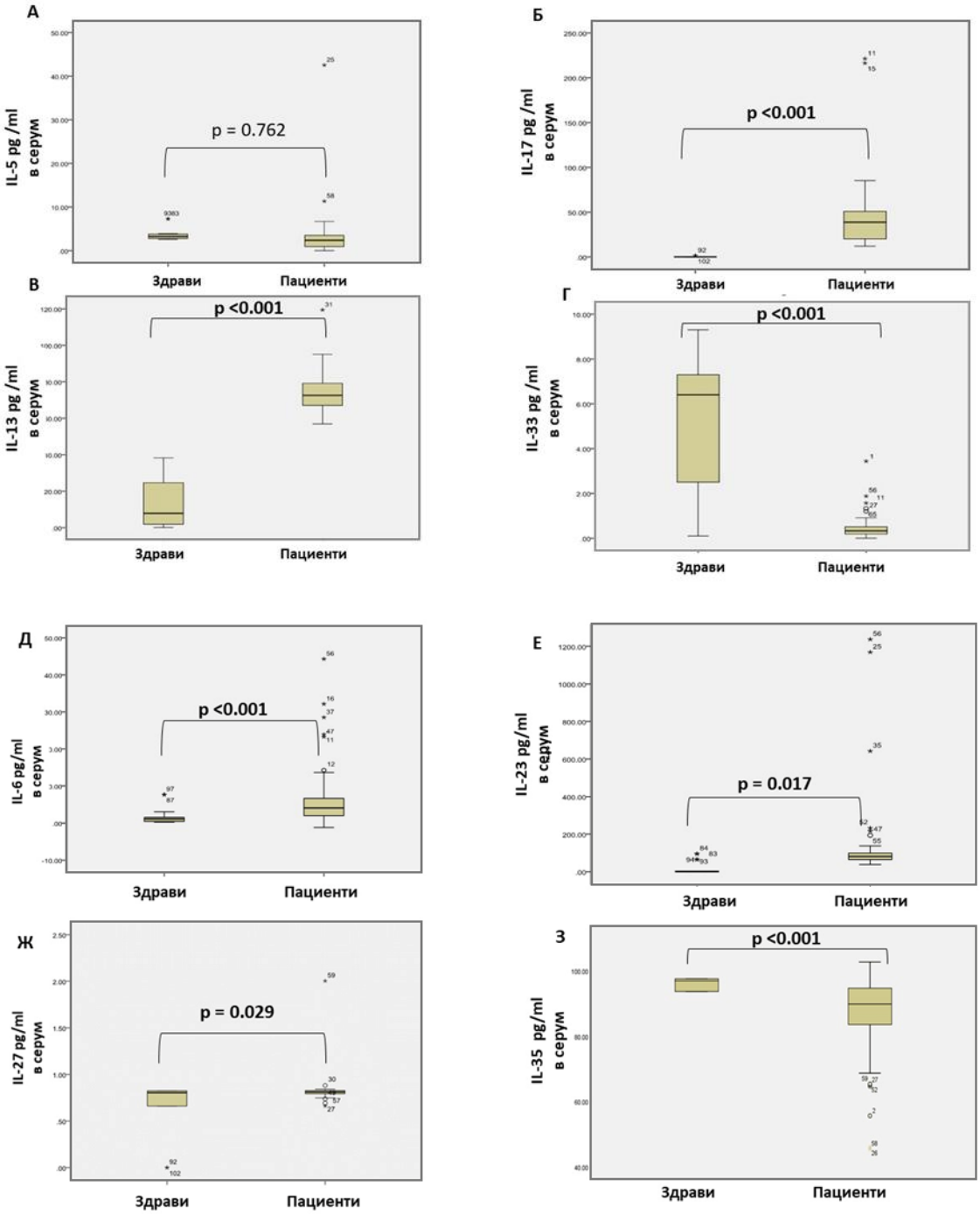
Цитокини	**Здрави лица**	**Пациенти – цитокини в серум**			**Здрави спрямо цялата група пациенти, p=value**	**Здрави спрямо АР+БА спрямо АР (ANOVA) p=value**	**АР+БА спрямо АР p=value**
		Всички	**АР+БА**	**АР**			
IL-5,pg/ml	3.58±1.35	3.21±5.31	2.56±1.67	3.67±1.19	p=0.762	p=0.584	p=0.391
IL-17A, pg/ml	0.26±0.38	43.85±36.45	48.20±37.00	38.50±35.26	p<0.001	p<0.001	***p=0.056**
IL-13, pg/ml	13.43±14.20	74.07±10.62	74.96±12.63	73.71±9.38	p<0.001	p<0.001	p=0.645
IL-33, pg/ml	5.05±3.11	0.45±0.51	0.48±0.62	0.42±0.39	p<0.001	p<0.001	p=0.627
IL-6, pg/ml	1.77±0.48	6.29±0.91	6.53±7.07	6.07±8.38	p<0.001	p=0.041	p=0.804
IL-23, pg/ml	16.25±7.43	125.5±23.66	107.44±101.14	142.07±259.46	p=0.017	p=0.042	p=0.469
IL-27, pg/ml	0.68±0.24	0.82±0.15	0.84±0.20	0.80±0.04	p=0.029	p=0.07	p=0.239
IL-35, pg/ml	96.12 ± 1.79	88.20± 11.57	88.55 ± 8.29	85.94 ± 14.45	p <0.001	p = 0.057	p = 0.350
IL-10, pg/ml	111.56± 65.03	39.40 ± 37.01	32.76 ± 18.01	27.96 ± 17.04	p = 0.006	p <0.001	p = 0.254

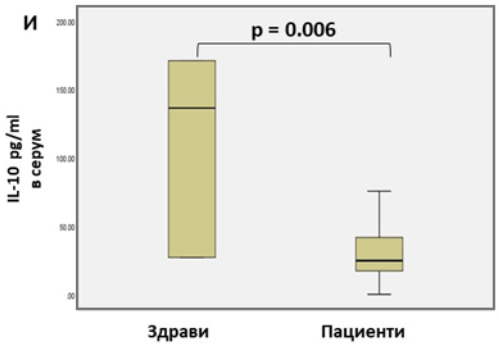
- По отношение нивата на IL-5 в серума на изследваните пациенти, не установихме значими разлики между серумните нива на здрави лица и пациентите включени в изследането (фиг. 1А).
- Установихме значимо по-високи нива на IL-17A в серума на всички пациенти (43.85±36.45 pg/ml) спрямо здрави лица (0.26±0.38 pg/ml) (p<0.001), включени в дисертационния труд (фиг. 1Б).
- В двете отделни подгрупи средните стойности на IL-17A са многократно по-високи отколкото при здрави лица (38.50±35.26 pg/ml АР; 48.20±37.00 pg/ml АР+БА; 0.26±0.38 pg/ml контроли), (фиг. 2Б).
- При използване на непараметрични тестове (Mann - Whitney) се установи тенденция за по-високи нива на IL-17A при пациентите с АР+БА, спрямо тези само с АР (гранично ниво на значимост, p=0.056).
- Установихме трикратно повишени нива на IL-6 (p<0.001), IL-13 (p<0.001) и многократно по-високи нива на IL-23 (p=0.017) при всички пациенти спрямо

здрави лица (фиг. 1Д, В, Е, Ж). Докато нивата на IL-33 са значимо по-високи при здрави отколкото при всички (фиг.1, Г) и двете подгрупи пациенти с АР+БА и АР ($p<0.001$) (фиг.2, Г). Не установихме значима разлика в нивата на IL-5, IL-13, IL-33, IL-6, IL-23 и IL-27 между двете подгрупи пациенти.

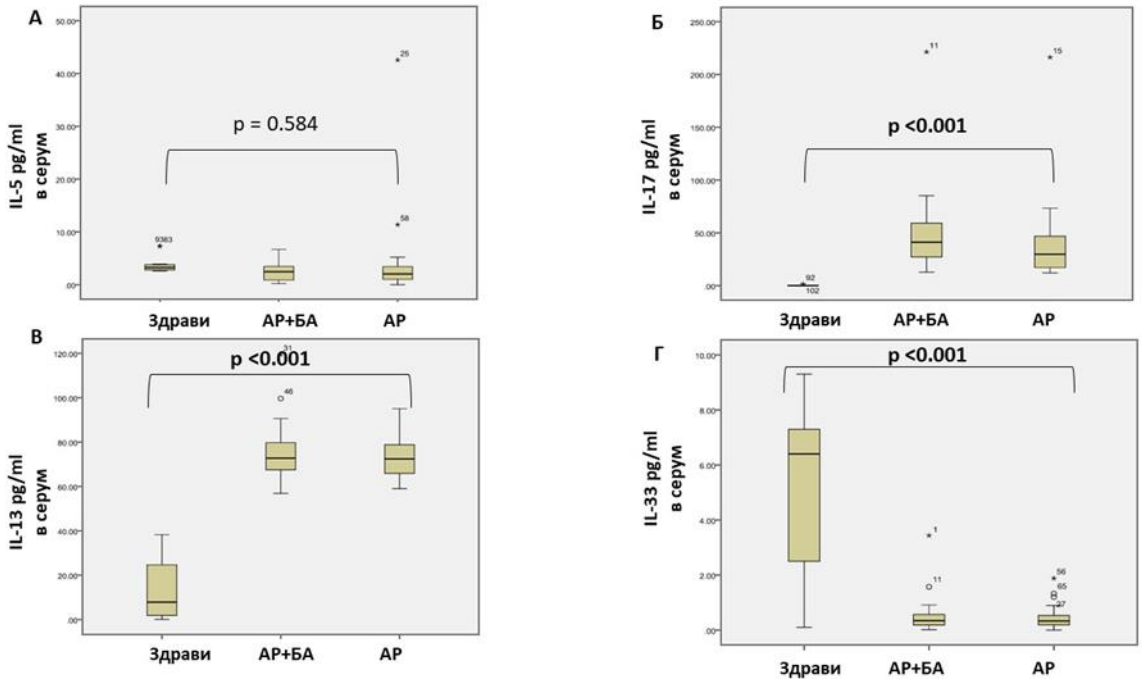
- По отношение нивата на IL-35 и IL-10 в серума на изследваните лица, установихме значими разлики между серумните нива на здрави лица и всички пациенти включени в изследването ($p<0.001$; $p=0.006$, съответно), (фиг. 1 З, И). Относно стойностите на IL-10 се установиха почти трикратно по-високи нива в серума на здрави лица, спрямо всички пациенти в проведеното изследване (фиг.1,И).
- При използване на ANOVA анализ се установиха разлики между трите подгрупи: здрави лица и пациенти с АР и АР+БА по отношение на цитокините IL-35 ($p=0.057$) и IL-10 ($p<0.001$). Графично представени на фигура 2.
- Не се установяват значими разлики в нивата на IL-10 и IL-35 между двете подгрупи пациенти АР+БА спрямо АР. Това може да се тълкува, като сходно ниво на алергичното възпаление в двете подгрупи болни.

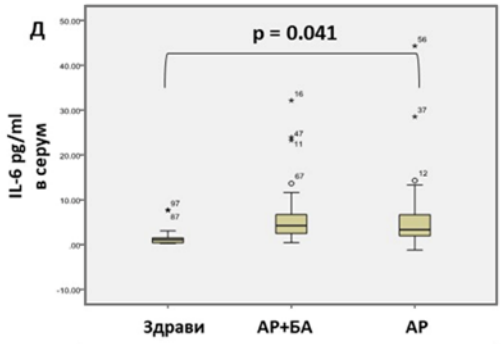
Фигура 1. Нива на цитокините IL-5, IL-13, IL-17A, IL-33, IL-6, IL-23, IL-27, IL-10, IL-35 при здрави контроли и всички пациенти представени на фигури А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, З, И.

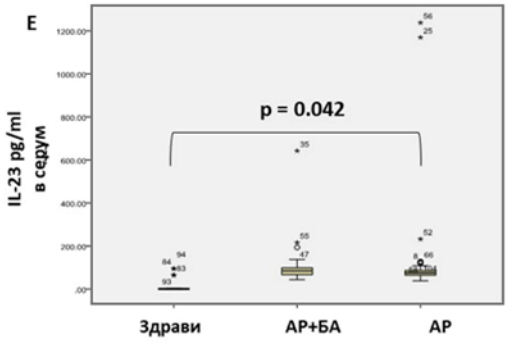


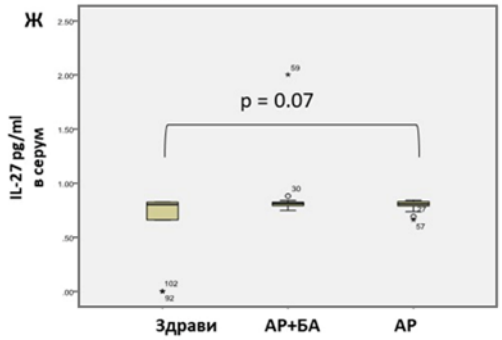


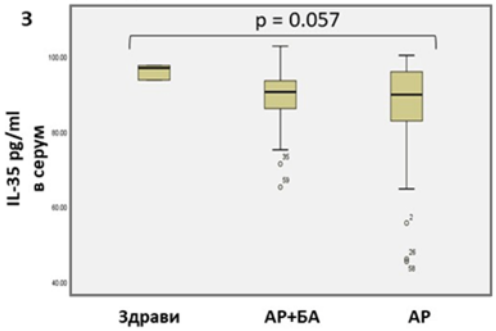
Фигура 2. Нива на цитокините IL-5, IL-17A, IL-13,IL-33, IL-6, IL-23, IL-27, IL-35, IL-10 при здрави контроли в сравнение с двете подгрупи пациенти – АР+БА и АР, на фигури А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, З, И.




Д
p = 0.041
IL-6 pg/ml в серум
Здрави
АР+БА
АР


Е
p = 0.042
IL-23 pg/ml в серум
Здрави
АР+БА
АР


Ж
p = 0.07
IL-27 pg/ml в серум
Здрави
АР+БА
АР


З
p = 0.057
IL-35 pg/ml в серум
Здрави
АР+БА
АР

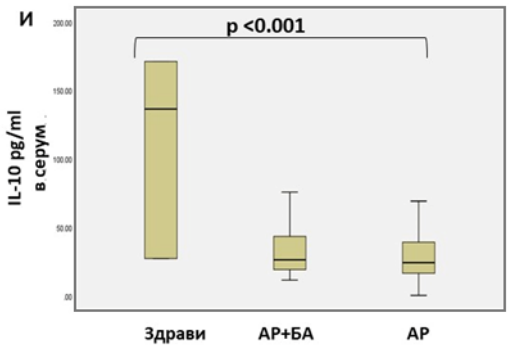

И
p <0.001
IL-10 pg/ml в серум
Здрави
АР+БА
АР

Таблица 5. Цитокини (pg/ml) в серумни проби и назален лаваж от всички пациенти, пациенти с АР и АР + БА. Данните са представени като средна стойност ± SD

Цитокини pg/ml	**Всички болни, серум** ±	**Всички болни, лаваж**	**Всички болни, серум спрямо лаваж, p**	**АР+БА, серум**	**АР+БА, лаваж**	**АР+БА, Серум спрямо лаваж, p**	**АР, серум**	**АР, лаваж**	**АР, серум спрямо лаваж, p**	**АР+БА спрямо АР в лаваж, p**
IL-5	3.21±5.31	2.58±0.62	p=0.686	2.56±1.67	2.35±0.24	p=0.795	3.67±1.19	2.70±0.73	p=0.670	p=0.346
IL-17A	43.85±36.45	9.10±0.90	p<0.001	48.20±37.00	8.82±0.98	p=0.024	38.50±35.26	9.23±0.88	p=0.013	p=0.426
IL-13	74.07±10.62	66.43±6.77	p=0.09	74.96±12.63	63.60±6.15	p=0.058	73.71±9.38	67.84±6.91	p=0.073	p=0.269
IL-33	0.45±0.51	0.70±0.42	p=0.82	0.48±0.62	0.86±0.21	p=0.194	0.42±0.39	0.62±0.48	p=0.184	p=0.323
IL-6	6.30±0.91	31.30±13.45	p=0.83	6.53±1.21	68.33±85.21	p=0.180	6.07±1.37	15.32±21.94	p=0.221	p=0.239
IL-23	125.50±23.66	130.28±22.84	p=0.92	107.44±101.14	143.69±21.41	p=0.434	142.07±42.65	122.76±22.25	p=0.817	p=0.106
IL-27	0.82±0.14	0.85±0.01	p=0.37	0.84±0.20	0.85±0.02	p=0.919	0.80±0.03	0.85±0.01	p<0.001	p=0.794
IL-35	88.20 ± 11.57	100.35±20.81	p=0.001	88.55±8.29	102.37±28.30	p=0.338	85.94±14.45	100.02±18.94	p=0.014	p=0.850
IL-10	39.40 ± 37.01	185.44±40.31	p<0.001	32.76±18.01	152.9±24.38	p=0.001	27.96±17.04	205.13±34.27	p<0.001	p=0.020

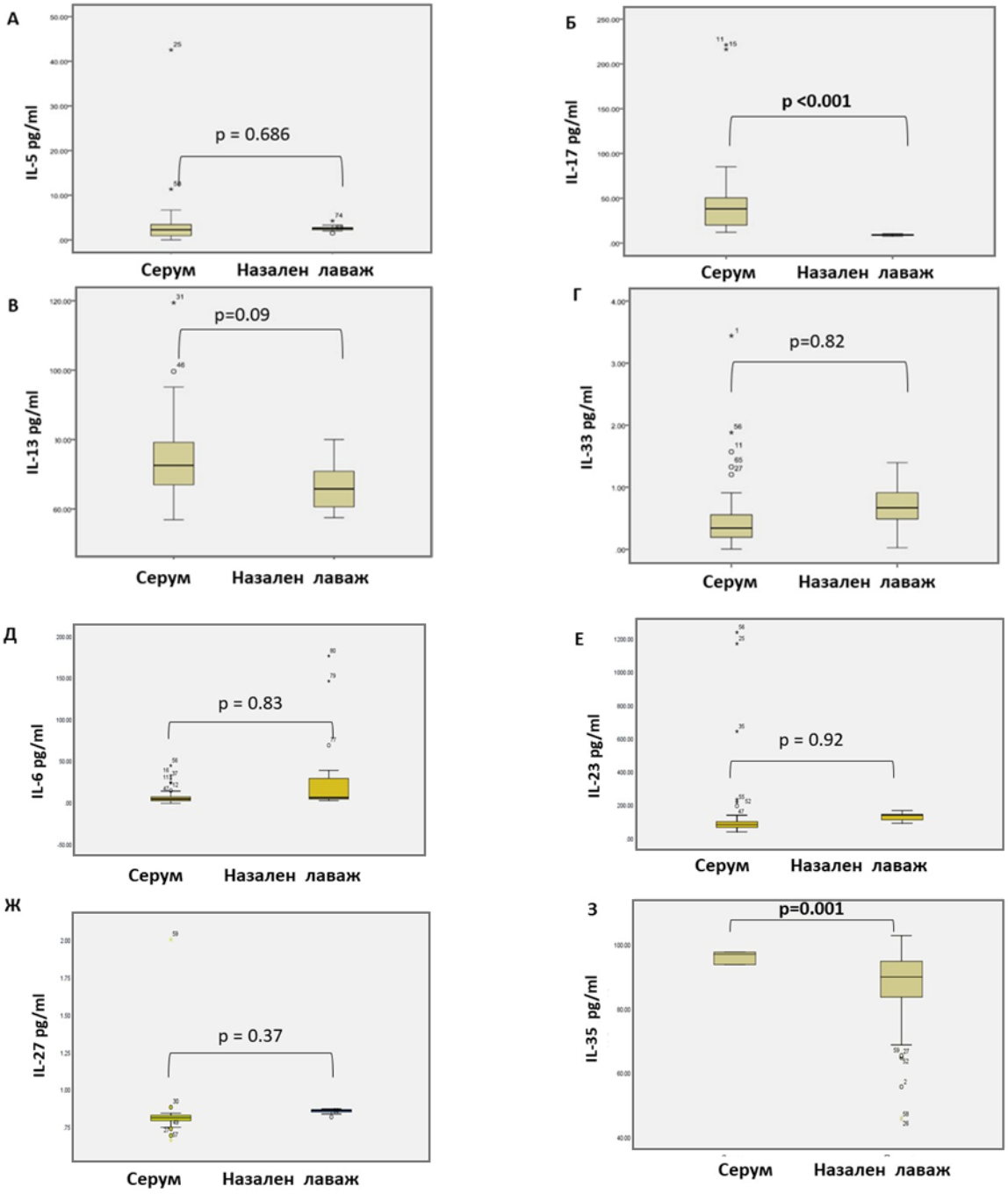
Проведохме изследване и на цитокините в назален лаваж при 15 (22.38%) от изследваните болни.

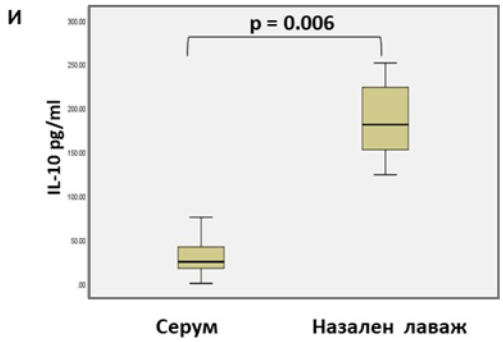
- Нивата на IL-5, IL-17A, IL-13, бяха повишени в серума на всички болни спрямо назален лаваж. Прави впечатление, че в серума на общата група болни се откриват сигнификантно по-високи нива на IL-17A (p<0.001), спрямо нивата в изследвания назален лаваж (фиг. 3Б). Нивата на IL-5 бяха незначително повишени в серум спрямо лаваж, а IL-13 показа тенденция за по-високи концентрации в серум спрямо назален лаваж, макар и да не достигна статистическа значимост (p=0.09), (фиг. 3В).
- Относно концентрацията на IL-6, IL-10, IL-23, IL-33 и IL-35 установихме, че за разлика от останалите интерлевкини е по-висока в изследвания назален лаваж, отколкото в серума на пациентите (фиг. 3Г, Д, Е, З ,И). Дори нивата на IL-6 и IL-10 са пет пъти по-високи в назален лаваж спрямо серумната концентрация. От всички изследвани цитокини значима разлика между нивата в назален лаваж спрямо серум се установи при IL-10 (p<0.001), IL-17A (p<0.001) и IL-35 (p=0.001), (фиг. 3Б, З, И).

Когато сравнявахме нивата на цитокините в *серум* и *назален лаваж* при една и съща подгрупа пациенти, наблюдавахме следните резултати:

- Нивата на IL-17A в серума на пациенти с АР+БА бяха 6 пъти по-високи от измерените в лаваж нива (p=0.024), подобно на IL-13 с гранично ниво на значимост (p=0.058). Нямаше разлика в нивата на IL-5 в двата материала от болните с АР+БА, а нивата на IL-33 бяха по-ниски в серум спрямо лаваж, но несигнификантно (p=0.194).
- Когато сравнихме нивата на изследваните цитокини в серум спрямо назален лаваж при болните с **АР**, установихме значима разлика при IL-10 (p<0.001), IL-17 (p=0.013), IL-27 (p<0.001) и IL-35 (p=0.014). Наблюдавахме по-високи нива на IL-5, IL-17A, IL-13 и IL-23 в серум, а по-ниски нива на IL-6, IL-10, IL-27, IL-33 и IL-35 в серум спрямо лаваж в подгрупата болни с АР.
- Нивата на IL-27 в лаваж и серум при **всички болни** бяха приблизително еднакви и не установихме значима разлика, p=0.37. Подобна липса на разлика наблюдавахме и в подгрупата пациенти с **АР+БА**, но установихме по-високи нива в лаваж при пациенти с **АР** (p< 0.001).

Фигура 3. Графично представяне нивата на цитокините IL-5, IL-17A, IL-13, IL-33, IL-6, IL-23, IL-27, IL-35, IL-10 измерени в серум и назален лаваж при всички пациенти, представени на фигури А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, З, И.

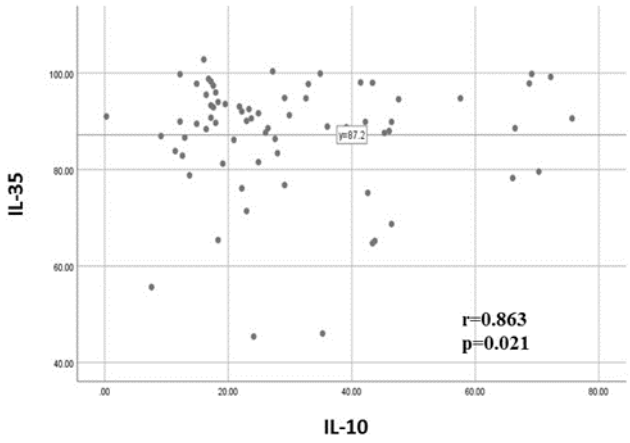




1.5. Корелационен анализ сред изследваните пациенти с цитокинов профил

Изследваните **регулаторни цитокини** IL-35 и IL-10 сред пациентите с респираторна алергия се очаква да търпят синергични изменения. Потърси се корелация между тях в серум. Установихме, че съществува силна и статистически значима корелация (r=0.863, p=0.021), представена на фигура 4.

Фигура 4. Зависимост между нивата на цитокините IL-35 и IL-10 в серум. Корелацията е представена с коефицента на Pearson при съответното ниво на значимост (p)



2. Втора група изследвани пациенти, представящи връзката между двата дихателни пътя, оценени на базата на хронична кашлица

2.1. Характеризиране на пациентите с хронична кашлица

2.1.1. Извърши се разпределение на пациентите и здрави контроли по пол и възраст

Резултатите от възрастово-половото разпределение на изследваните лица с кашлица са представени на таблица 6.

Таблица 6. Разпределение на пациентите с хронична кашлица и здрави контроли по пол и възраст

	ХК пациенти	Здрави лица	p-value
Брой	110 (78.6%)	30 (21.4%)	
Мъже	29 (26.4%)	11(36.7%)	p=0.266
Жени	81 (73.6%)	19 (63.3%)	
Възраст ± SD	41.03±15.01	39.43±7.75	p=0.904

От изследваните 110 пациента (болни) с кашлица и 30 здрави (контроли) лица, установихме, че болните и здравите не се различават статистически значимо по пол (точен критерий на Фишер, p=0.226) и възраст (Тест на Ман-Уитни, p=0.904). Средната възраст на пациентите с кашлица е 41.03 години със стандартно отклонение 15.012, а медианата е 39 години.

2.1.2. Параклинични изследвания при пациентите с хронична кашлица

При пациентите с хронична кашлица проведохме изследване на хематологични и биохимични показатели. Потърси се зависимост между всички пациенти с хронична кашлица и здрави контроли, представени на таблица 7.

Таблица 7. Зависимост между някои лабораторни показатели при пациентите с хронична кашлица и здрави контроли

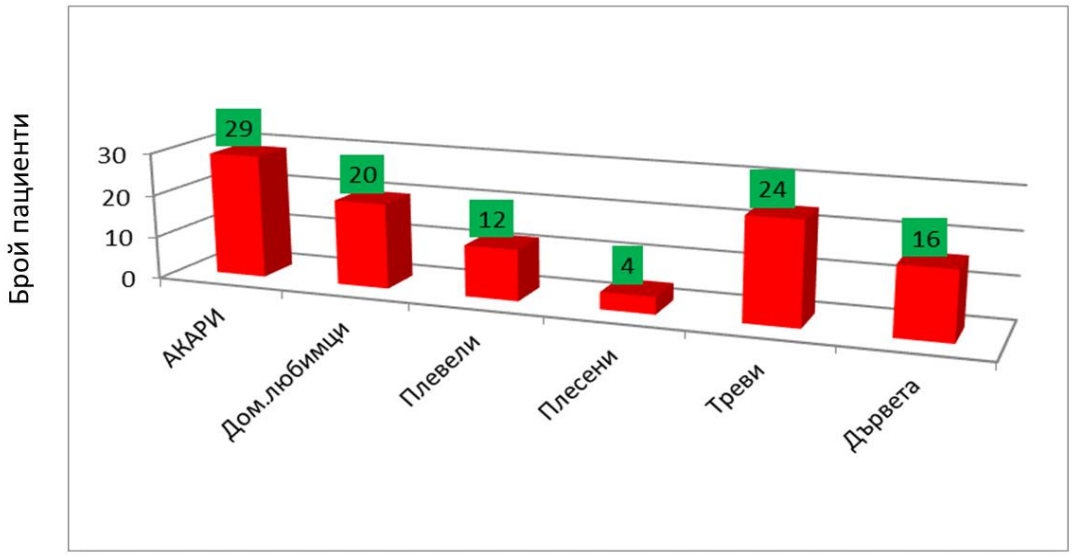
Показатели	Здрави	Пациенти	p-value
С - реактивен протеин, mg/dl	1.71±1.24	3.10±5.62	p=0.563
СУЕ, mm/h	7.51±3.88	7.57±6.85	p=0.968
Левкоцити $x10^9$/l	6.73±1.62	7.10±2.27	p=0.931
Еозинофили $x10^9$/l	0.09±0.09	28.37±168.82	p<0.0001
Хемоглобин, G/l	141.30±10.17	139.86±12.49	p=0.890
Глюкоза, mmol/l	4.645±0.60	5.30±0.67	p<0.0001

От проведените параклинични изследвания се установи значима разлика между двете подгрупи по отношение броя на еозинофилите (**p<0.0001**) и глюкоза (**p<0.0001**). Поради статистически значимо повишените еозинофили в кръвта при пациентите с кашлица, резултатът е с висока специфичност като маркер за еозинофилно възпаление, но броят им не е достатъчен за приемане на критерия като показател за системна еозинофилия.

2.1.3. Установяване на сенсибилизация към инхалаторни алергени

За установяване на сенсибилизация при пациентите с алергичен ринит, се проведе кожно-алергично изследване с инхалаторни алергени посредством тест с убождане (SPT). На фигура 5 са представени най-честите алергени към които са чувствителни изследваните пациенти с хронична кашлица и алергичен ринит.

Фигура 5. Свръхчувствителност към аероалергени при пациенти с алергичен ринит



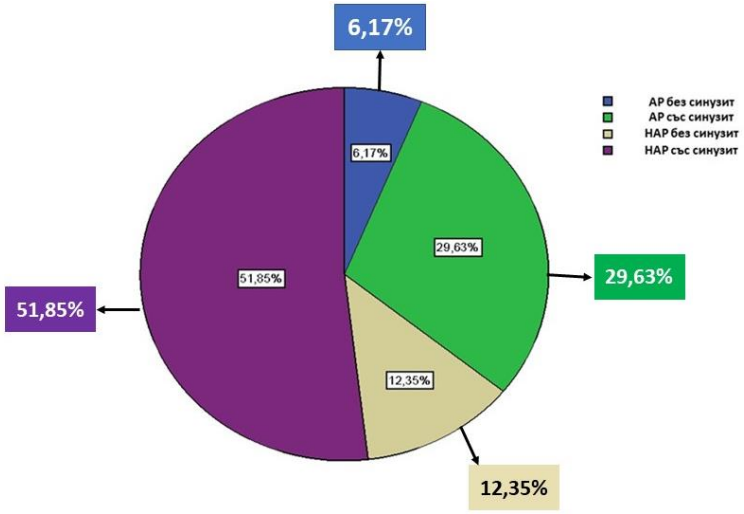
При определяне на атопичния статус, сред пациентите с хронична кашлица най-честата сенсибилизация беше установена към акари от домашен прах (D.pteronyssinus и D.farinae) - 29 (9.7%) и тревни полени - 24 (8%), както и сенсибилизация към други алергени представени на фигура 5.

2.2. Проучване и характеризиране на заболяванията от горните дихателни пътища при болни с хронична кашлица

2.2.1. Описание на най-честите заболявания от горните дихателни пътища

При изследваната от нас група пациенти с хронична кашлица, подлежащите заболявания обхващат предимно засягане на горните дихателни пътища. Алергичният ринит се диагностицира при **29 пациента (27.4%),** неалергичен ринит - **52 (49.1%)**, докато **хроничен риносинузит** се установи при **93 (84.5%)**, като голяма част от тях са и с придружаващ НАР – **42 (51.9%)**, по-малка част имат и АР – **24 (29.6%)**. Сред възпалителните заболявания на ГДП потърсихме и полипоза. При изследване на нашата група пациенти се установи, че при пациентите с НАР, преобладава полипоза в максиларните синуси - **10 (19.2%)**, при **2 души (3.8%)** полипите засягат носната лигавица, докато при пациентите с АР само при **4 (13.8%)** се открива полипоза в максиларни синуси.

На фигура 6 са представени пациентите с хронична кашлица, разпределени според възпалителното заболяване на ГДП: АР без придружаващ синузит – 5(6.2%), при 24 (29.6%) се установява коморбидитет между АР с ХРС, докато НАР без синузит се наблюдава при 10 (12.3%), а 42 пациента (51.9%) са с НАР+ ХРС.

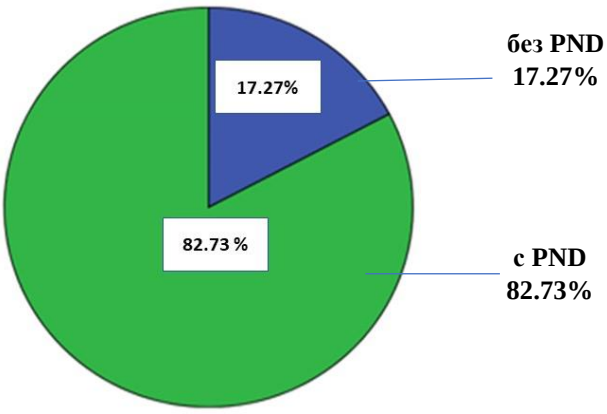


Фигура 6. Относително разпределение на пациентите с алергичен ринит (АР), неалергичен ринит (НАР) и хроничен риносинузит (ХРС) в изследваната група с хронична кашлица

2.2.2. Описание на най-честите симптоми сред изследваните пациенти с хронична кашлица

Най-често съобщените оплаквания при изследваните пациенти бяха кашлица, усещане за задно-носно стичане на секрет, запушване на носа, ринорея и експекторация. При провеждане на физикален и консултативен преглед с УНГ специалист, установихме че от 110 пациента всичките 100% са проявили кашлица през повече от последните 8 седмици, което е било основната причина за консултация. Обективизирани са: задно носно стичане (post nasal drip – PND) - 91 души (82.7%) – фиг. 7, от тях усещане за PND са съобщили 62 (73.8%) от пациентите, назална обструкция се установи при 83 души (77.6%), предна ринорея - 79 души (71.8%), експекторация - 23 (20.9%).

Фигура 7. Разпределение на пациентите според наличието на задно носно стичане (PND)



От получените данни става ясно, че сред водещите признаци на възпаление от ГДП, най-често установените са PND и назалната обструкция.

2.2.3. Резултати от физикален преглед на горните дихателни пътища от УНГ специалист

От проведената клинична консултация с УНГ специалист за оценка състоянието на лигавицата на носа и фаринкса при пациентите с хронична кашлица и засягане на ГДП, се установиха следните патологични изменения съответстващи на възпалителните заболявания на ГДП (фиг. 8). При 83 пациента (77.6%) се установи оток на долна носна конха, при 40 (39.6%) се наблюдава стеснение на носните ходове, а според интензитета на PND – при 23 души (20.9%) интензивно стичащ се обилен секрет по носоглътката, при

68 (61.8%) секретът по задна фарингеална стена е в по-малко количество и леко стичащ се, а при 19 (17.3%) – не се установява стичане на секрет.

Фигура 8. Представяне на най-честите изменения на лигавицата на носа и фаринкса при пациентите с хронична кашлица

3. Оценка на задно носно стичане посредством изследване на зависимостта му с други показатели

3.1. Вида на ринита и PND

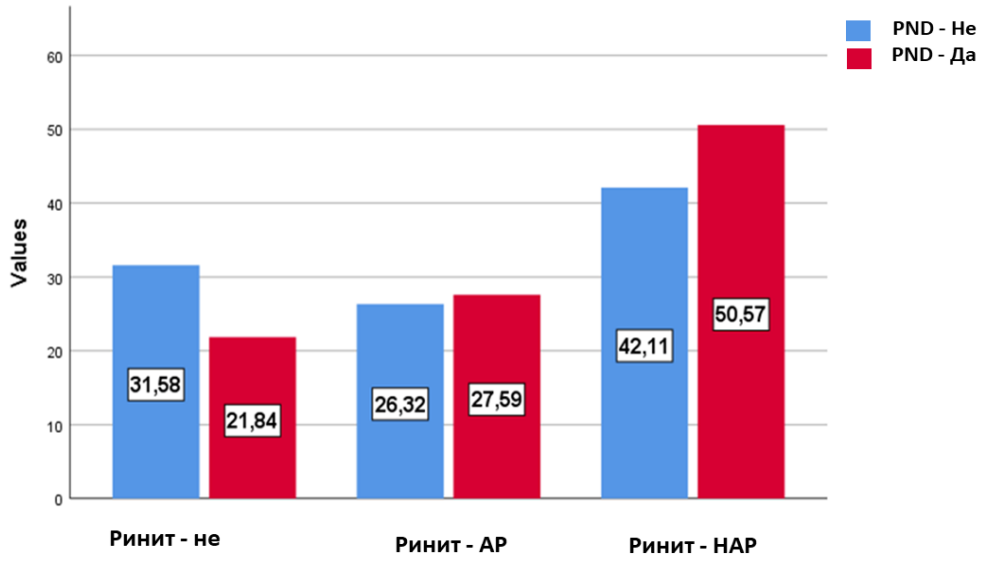
Сред пациентите с хронична кашлица и заболяванията на ГДП, потърсихме зависимост между вида на ринита и PND, представени на таблица 8 и фигура 9.

Таблица 8. Разпределение и зависимост между вида на ринита и PND сред пациентите с хронична кашлица, представени в брой (%)

Показател	Ринит-не	АР	НАР	Общо	p-value
PND - не	6 (31.6 %)	5 (26.3%)	8 (42.1%)	19(100%)	
PND - да	19 (21.8 %)	24 (27.6%)	44 (50.6%)	87(100%)	p= 0.649
Общо	25 (23.6 %)	29 (27.4%)	52 (49.1 %)	106(100%)	

За да анализираме данните с цел оценка на зависимостта между липсата на ринит, вида на ринита и PND, се използва Chi-square (χ^2) тест. Стойността на полученото p=0.649 показва, че липсва зависимост между променливите.

Фигура 9. Представяне разпределението на пациентите според вида на ринита и PND



3.2. Зависимост между ХРС и PND

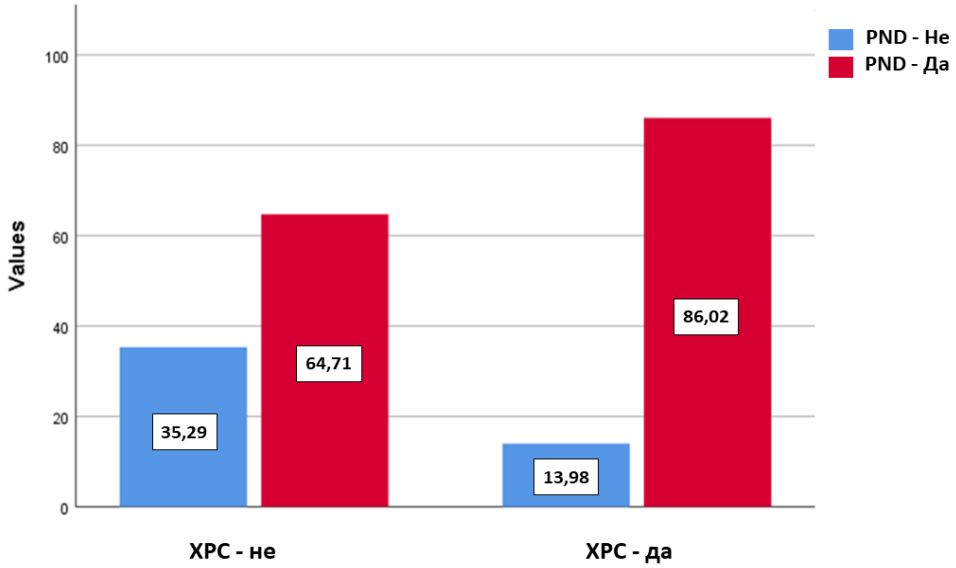
От всички изследвани пациенти с хронична кашлица - 93 души (84.5%) се диагностицирани с ХРС, който не се установи при 17 пациента (15.5%). Потърсихме зависимост между ХРС и PND. Данните са представени на таблица 9 и фигура 10.

Таблица 9. Разпределение и зависимост между ХРС и PND сред пациентите с хронична кашлица, представени в брой (%)

Показател	**ХРС - не**	**ХРС - да**	**Общо**	**p-value**
PND - не	6 (35.3%)	13 (14%)	19 (17.3%)	
PND - да	11 (64.7%)	80 (86%)	91 (82.7%)	p= 0.073
Общо	17 (100 %)	93 (100%)	110 (100%)	

При по-голям брой от пациентите 80 (86%) с ХРС се установява PND. Посредством точния критерий на Фишер не се установява статистически значима зависимост между двете променливи: ХРС и PND сред изследваните пациенти(p= 0.073).

Фигура 10. Представяне разпределението на пациентите според ХРС и PND



3.3. PND и FEV1 (< 80% и ≥ 80%)

Разпределихме пациентите с хронична кашлица според функционалния показател - форсиран експираторен обем за 1 секунда (FEV1 < 80% и ≥ 80%). От таблица 10 се вижда, че при 14 пациента (12.7%) с хронична кашлица е измерен FEV1 < 80%, които са били с бронхообструкция, докато при 96 (87.3%) не се установява такава.

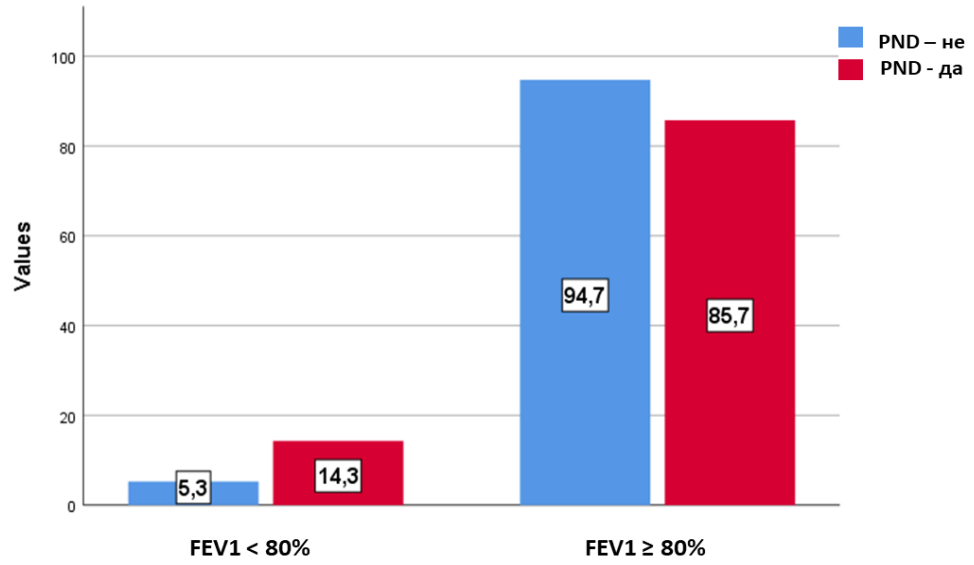
Потърсихме зависимост между PND и FEV1 (< 80% и ≥ 80%) сред пациентите с хронична кашлица в подкрепа на връзката между двата дихателни пътя (ГДП и ДДП).

Таблица 10. Разпределение и зависимост между променливите PND и FEV1 (< 80% и ≥ 80%), представени в брой (%)

Показател	**FEV1< 80%**	**FEV1≥80%**	**Общо**	**p-value**
PND - не	1 (5.3%)	18 (94.7%)	19 (100%)	
PND - да	13 (14.3%)	78 (85.7%)	91 (100%)	p= 0.457
Общо	14 (12.7 %)	96 (87.3 %)	110 (100%)	

При 13 пациента (14.3%) се установява PND и бронхиална обструкция FEV1< 80%, докато по-голям е броят на пациентите без бронхиална обструкция (FEV1≥80%) и PND 78 (85.7%), (табл. 10, фиг. 11). В популацията от която е направена извадката не се очаква тези честоти да се различават статистически значимо. При използване на точния критерий на Фишер не се установява значима зависимост между PND и FEV1.

Фигура 11. Представяне разпределението на пациентите според PND и FEV1



3.4. PND и FEF_{25-75} (≤ 65% и >65%)

Функционалният показател **FEF_{25-75}** се разглежда, като ранен маркер за увреждане на дихателните пътища. Доказано е, че FEF_{25-75} е надежден маркер за определяне хиперреактивност на МДП и ранно бронхиално засягане при алергичен ринит.

От таблица 11 се вижда, че при 26 пациента (23.6%) с хронична кашлица е измерен FEF_{25-75} ≤ 65% което е показател за засягане на МДП, докато при 84 (76.4%) не се установява такова засягане.

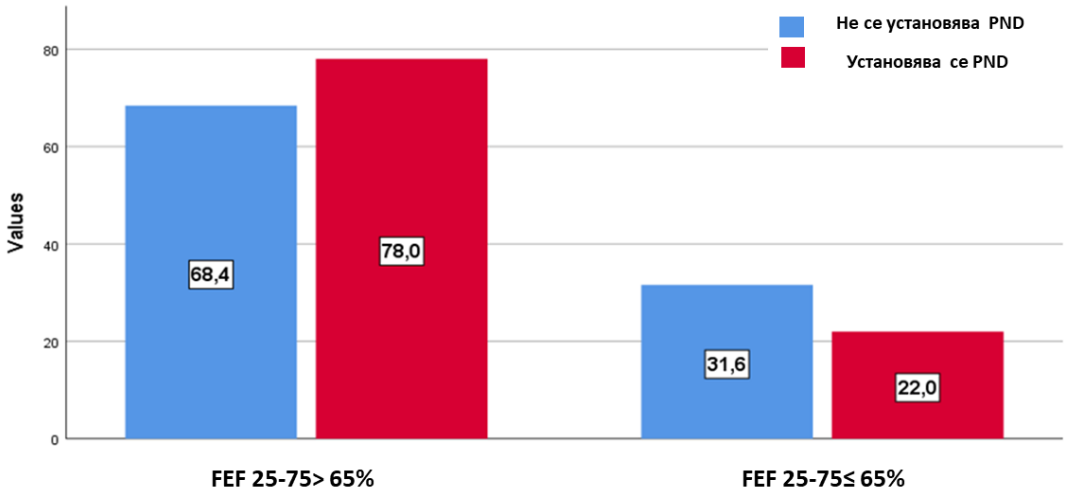
Потърсихме зависимост между PND и FEF_{25-75} (≤ 65% и > 65%) сред изследваните пациентите с хронична кашлица (табл. 11, фиг. 12).

Таблица 11. Разпределение и зависимост между променливите PND и FEF_{25-75} (≤ 65% и > 65%)

Показател	FEF_{25-75} > 65%	FEF_{25-75} ≤65%	Общо	p-value
PND - не	13 (68.4%)	6 (31.6%)	19 (100%)	
PND - да	71 (78 %)	20 (22 %)	91 (100%)	p= 0.383
Общо	84(76.4 %)	26 (23.6%)	110 (100%)	

При 20 пациента (22%) се установява PND и FEF_{25-75} ≤65%, докато по-голям е броят на пациентите без засягане на МДП и PND - 71 (78%). Не открихме зависимост между двете променливи (p= 0.383).

Фигура 12. Представяне разпределението на пациентите според PND и FEF_{25-75}



4. Давност на кашлицата и на възпалителните заболявания от ГДП

Давността на кашлицата и на възпалителните заболявания от ГДП, определихме като времеви интервал от началото на симптомите до момента на включване на пациентите в изследването. По този показател обособихме четири групи пациенти, представени на таблица 12.

Таблица 12. Представяне на давността по месеци на възпалителните заболявания на ГДП и хронична кашлица. Данните са представени в брой (%)

Давност	Възпаление на ГДП	Кашлица
3 месеца	2 (1.8%)	10 (9.1%)
3-6 месеца	5 (4.5%)	14 (12.7%)
6-9 месеца	7 (6.4%)	8 (7.3%)
Над 12 месеца	96 (87.3%)	78 (70.9%)
Общо	110 (100%)	110 (100%)

В проведеното клинично изследване преобладават пациентите с възпалителни заболявания от ГДП с давност над 12 месеца - 96 болни (87.3%) и хронична кашлица над 12 месеца - 78 болни (70.9%). За давността на двете състояния, извършихме корелационен статистически анализ. Между двете променливи се установи слаба, но статистическа значима положителна корелация **r=0.299, p=0.002** .

За целите на статистическия анализ данните на отделните четири групи по давност на протичане по месеци обединихме и представихме в две групи – **1 група** включва пациентите с давност на състоянието (възпаление на ГДП и кашлица) от 3-9 месеца и **2 група** – над 12 месеца, (табл. 13).

Таблица 13. Представяне на зависимост между възпалителните заболявания на ГДП и хронична кашлица, според давността на състоянието. Данните са представени в брой (%), оценени чрез ниво на значимост p

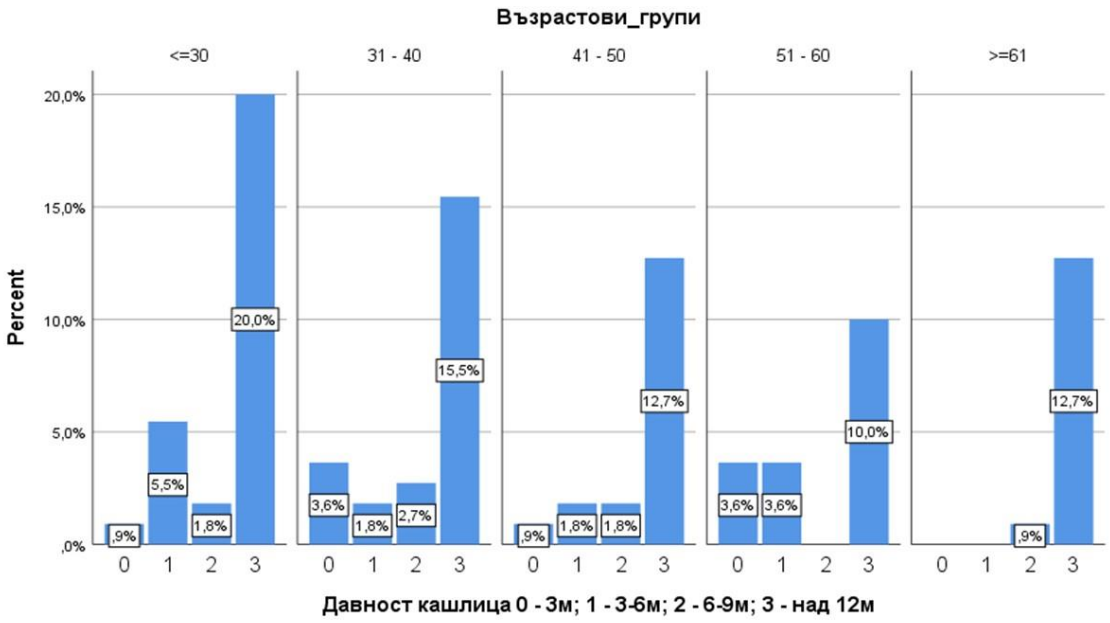
			Давност на възпалението на ГДП		Общо	p-value
			Група 1	**Група 2**		
Давност на кашлицата	**Група 1 (3-9 м)**	Брой	8	24	32	**p= 0.024**
		%	57.1%	25.0%	29.1%	
	Група 2 (≥ 12 м)	Брой	6	72	78	
		%	42.9%	75.0%	70.9%	
Общо		Брой/%	14 (100%)	96 (100%)	110 (100%)	

Потърсихме зависимост между двете променливи и установихме, че между тях има статистически значима разлика (**p=0.024)**, което показва силната връзка на хроничния процес на кашлицата с по-голямата давност на възпалението на ГДП.

4.1. Разпределение на пациентите по възрастови групи според давността на кашлицата

При давност на кашлицата над 12 месеца, 20% от пациентите са във възрастовата група **18-30г**., като най-малко са в групата **над 60 г. - 12%**. Разпределението на възрастовите групи по проценти е представено на фигура 13.

Фигура 13. Разпределение на пациентите според давността на кашлицата по възрастови групи



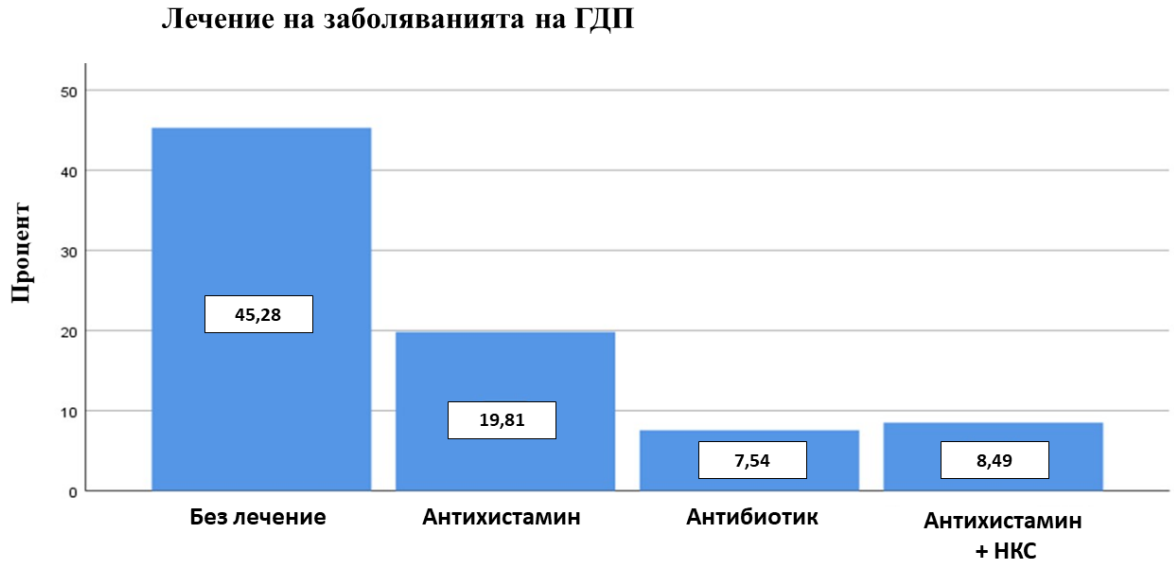
Разпределение на пациентите според терапевтичното им поведение, преди диагностициране на хроничната кашлица

Представяне на най-често провежданото лечение при пациентите със симптоми от ГДП и кашлица до постъпването им в клинична обстановка за диагностично уточняване. Установено беше, че до диагностициране на хроничната кашлица голяма част от пациентите не са провеждали лечение.

4.2. Терапевтично поведение на възпалителните заболявания от ГДП преди постъпване на пациентите в клинична обстановка за диагностика и лечение

Сред пациентите постъпили в Клиниката по Алергология за диагностично уточняване на кашлицата най-често са провеждали следното лечение по повод на оплакванията от ГДП: с антихистамин са лекувани – 21(19.8%) души; антибиотик са приемали - 8 (7.5%); комбинация от антихистамин с локален назален кортикостероид - 9 от пациентите (8.5%), а без лечение са били - 48 от пациентите (45.3%), (фиг. 14).

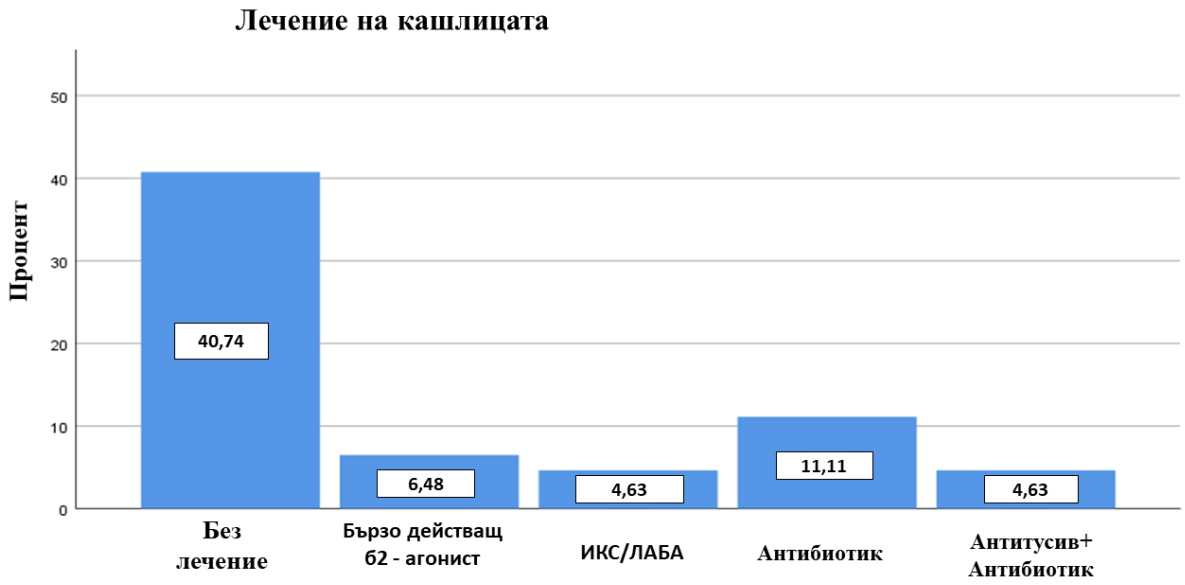
Фигура 14. Представяне на лечението на заболяванията от ГДП при изследваните пациенти преди хоспитализация



4.3. Терапевтично поведение на кашлицата преди постъпване на пациентите в клинична обстановка за диагностика и лечение

Сред пациентите с кашлица най-често провежданото лечение: с антибиотик са се лекували - 12 пациента (11.1%); бързо действащ б-2 агонист са прилагали - 7 души (6.5%); комбинацията инхалаторен кортикостероид / дългодействащ б-2 агонист - 5 пациента (4.6%); антитусивни средства с антибиотик - 5(4.6%) от болните постъпили за диагностично уточняване, а без лечение са били 44 от пациентите (40.7%), (фиг. 15).

Фигура 15. Представяне на лечението на кашлицата при изследваните пациенти преди хоспитализация



5. Идентифициране на най-честите причини за хронична кашлица сред изследваните пациенти

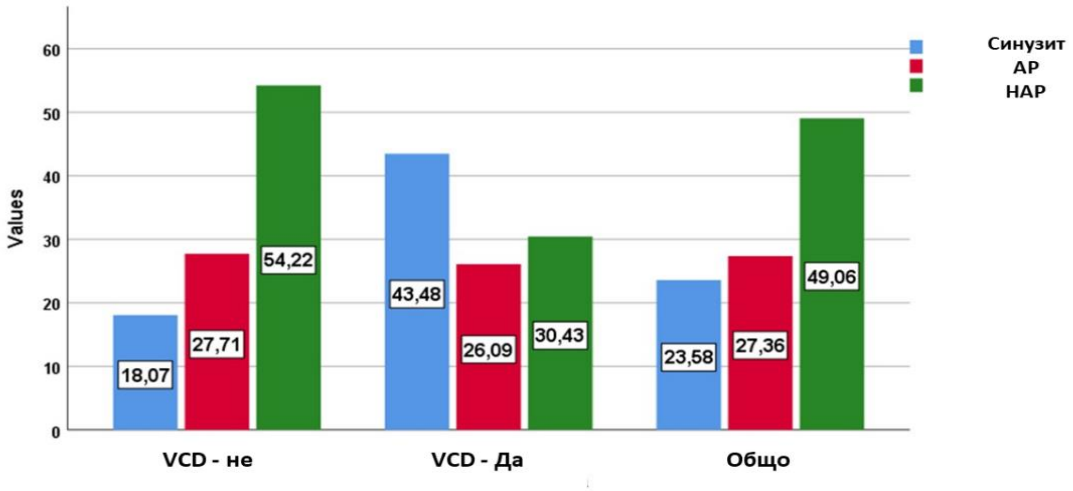
5.1. Дисфункция на гласните връзки (Vocal Cord Disfunction - VCD)

От изследваните 110 пациента с кашлица, посредством физикален преглед, консултация с УНГ специалист се установи при 23 (20.9%) души ларингеална дисфункция на гласните връзки (VCD). При по-голямата част от тези пациенти 21 (91.3%) се установи PND по задна фарингеална стена. От всички пациенти с VCD с възпалителни заболявания на ГДП са: 10 (43.5%) със синузит, с придружаващ АР са 6 (20.7%), а с НАР 7 (13.5%). Потърсихме зависимост между VCD и възпалителното заболяване от ГДП - синузит, вида на ринита. Точният критерий на Фишер показва, че се установява статистическа зависимост между показателите – p=0.030. Данните са представени на табл. 14 и фиг. 16.

Таблица 14. Разпределение и зависимост между VCD и възпалителното заболяване от ГДП

Възпаление на ГДП	**VCD - не**	**VCD - да**	**Общо**	**p-value**
Синузит	15 (18.1%)	10 (43.5%)	25 (23.6%)	**p= 0.030**
АР	23 (27.7 %)	6 (26.1%)	29 (27.4 %)	
НАР	45 (54.2 %)	7 (30.4%)	52 (49.1 %)	
Общо	83 (100%)	23 (100%)	106 (100%)	

Фигура 16. Представяне на пациентите с VCD и възпалителните заболявания от ГДП



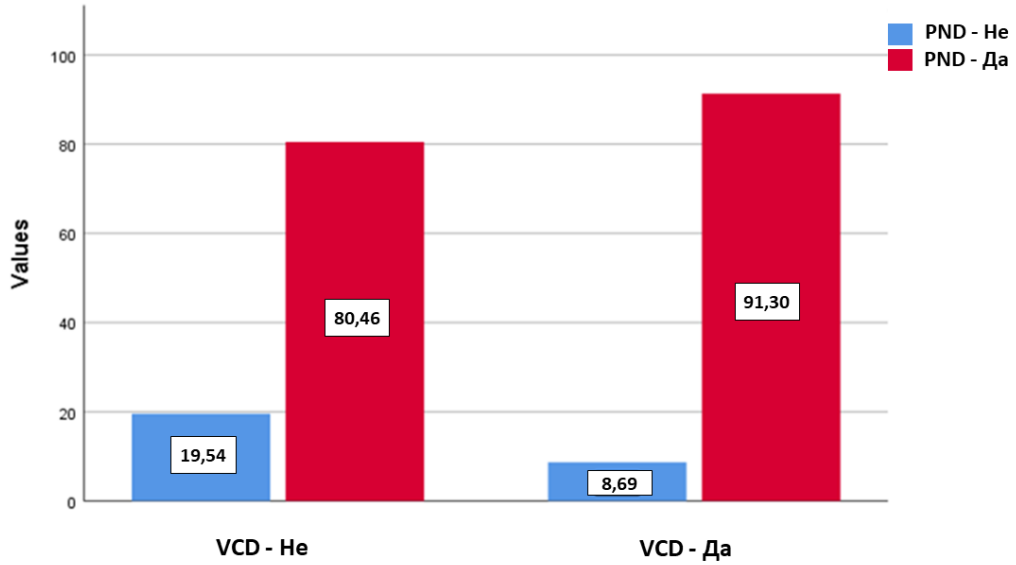
Сред пациентите с VCD потърсихме има ли значение за кашлицата симптомът на задно носно стичане (табл. 15).

Таблица 15. Разпределение и зависимост между VCD и PND сред пациентите с хронична кашлица, представени в брой (%)

Показател	VCD - не	VCD - да	Общо	p-value
PND - не	17 (19.5%)	2 (8.7%)	19 (17.3%)	
PND - да	70 (80.5%)	21 (91.3%)	91 (82.7%)	p= 0.353
Общо	87 (100%)	23 (100%)	110 (100%)	

В изследваната популация с хронична кашлица, от които 23 души са с VCD, при 21 (91.3%) от тях се установява PND по задна фарингеална стена. Не се открива PND при 2 (8.7%) от пациентите с VCD. Точният критерий на Фишер показва, че не се установява статистически значима зависимост между променливите – p=0.353. Въпреки липсата на значима разлика, в по-големият процент от пациенти с VCD се открива PND (фиг. 17), който е една от причините за директното дразнене на гласните връзки.

Фигура 17. Представяне на пациентите с VCD и PND



5.2. Други причини за хронична кашлица

На базата на подробни анамнестични данни, инструментални методи - провеждане на ФИД при пациентите с хронична кашлица за изключване на бронхиална астма, рентгенография на гръден кош, консултация с кардиолог при пациенти с

артериална хипертония приемащи АСЕ - инхибитор, при малък брой пациенти се установи по-рядка причина за кашлицата в изследваната популация - при 3 души (2.7%) – кашлица индуцирана от прием на АСЕ - инхибитор. При други 3 души (2.7%) - ГЕРБ, поради анамнестични данни за пирозис и след консултация с гастроентеролог, от УНГ специалист се установи промяна в долната част на лигавицата на фаринкса от рефлукса на киселинно стомашно съдържимо.

5.3. Новодиагностицирана бронхиална астма

5.3.1. Асоциация между ринит и бронхиална астма

От всички пациенти с хронична кашлица - 110, при **24 (21.8%)** от тях се установи новодиагностицирана бронхиална астма (табл. 16, фиг. 18).

Потърсихме зависимост между вида на ринита и развитието на бронхиална астма.

Таблица 16. Разпределение и зависимост между вида на ринита и новодиагностицирана бронхиална астма

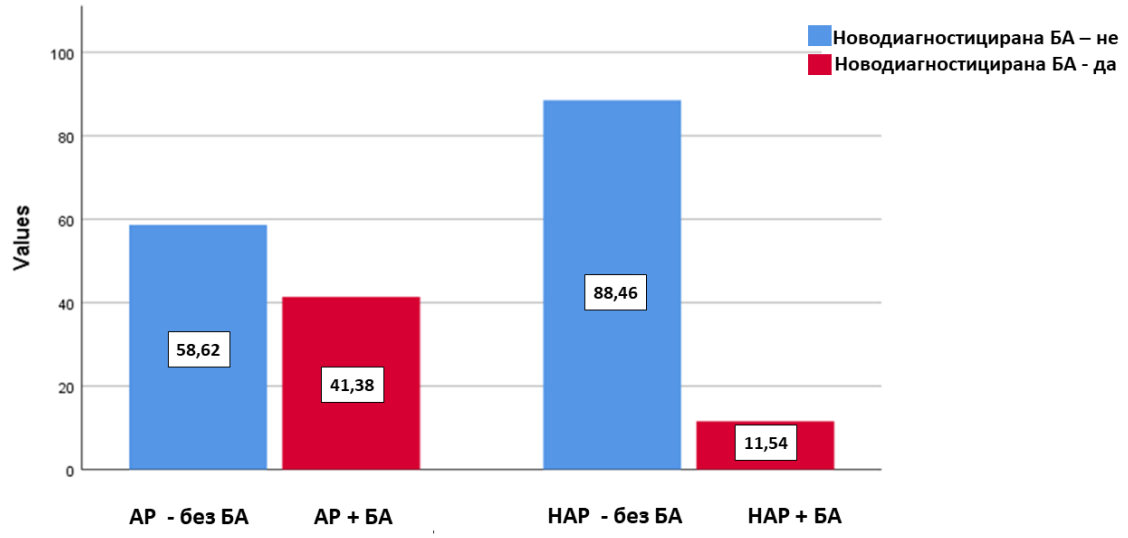
Показател	**АР**	**НАР**	**Общо**	**p-value**
Новодиагностицирана БА - не	17 (58.6%)	46 (88.5%)	63 (77.8%)	
Новодиагностицирана БА - да	12 (41.4%)	6 (11.5%)	18 (22.2%)	**p= 0.004**
Общо	29 (100%)	52 (100%)	81(100%)	

Сред изследваните пациенти се открива статистически значима зависимост между вида на ринита и новодиагностицирана бронхиална астма. Алергичният ринит се асоциира с висок коморбидитет с бронхиална астма, спрямо пациентите с неалергичен ринит - **12 (41.4%)** спрямо **6 (11.5%), p=0.004** (табл. 16).

От пациентите с риносинузит при **18 души (19.4%)** от тях се диагностицира бронхиална астма, като при пациентите само със синузит (без АР или НАР),

новодиагностицирана БА се установява при 6 души. Тези данни са в подкрепа на доказателство за връзката между възпалителните заболявания на горните и долни дихателни пътища.

Фигура 18. Представяне на пациентите с ринит и новодиагностицирана бронхиална астма



6. Характеризиране на пациентите с хронична кашлица според вида на ринита - алергичен и неалергичен ринит

Потърсихме зависимост между вида на ринита и някои характеристики – давност на кашлицата, пол, функционални показатели.

6.1. Вида на ринита и давност на кашлицата

Потърсихме зависимост между вида на ринита и давност на кашлицата сред пациентите участващи в изследването, представени на таблица 17.

Таблица 17. Определяне зависимостта между вида на ринита и продължителност на кашлицата. Показателите са представени в брой (%)

Продължителност на кашлицата	**Алергичен ринит брой (%)**	**Неалергичен ринит брой (%)**	**p - value**
3 месеца	1(3.4)	5(9.6)	
3-6 месеца	2(6.9)	7(13.5)	p=0.587
6-9 месеца	2(6.9)	5(9.6)	
Над 12 месеца	24(82.8)	35(67.3)	

Не се установи статистическа значима зависимост между вида на ринита и давността на кашлицата, изчислена посредством Точния критерий на Фишер, p=0.587. Това показва, че вида на ринита не влияе върху продължителността на кашлицата.

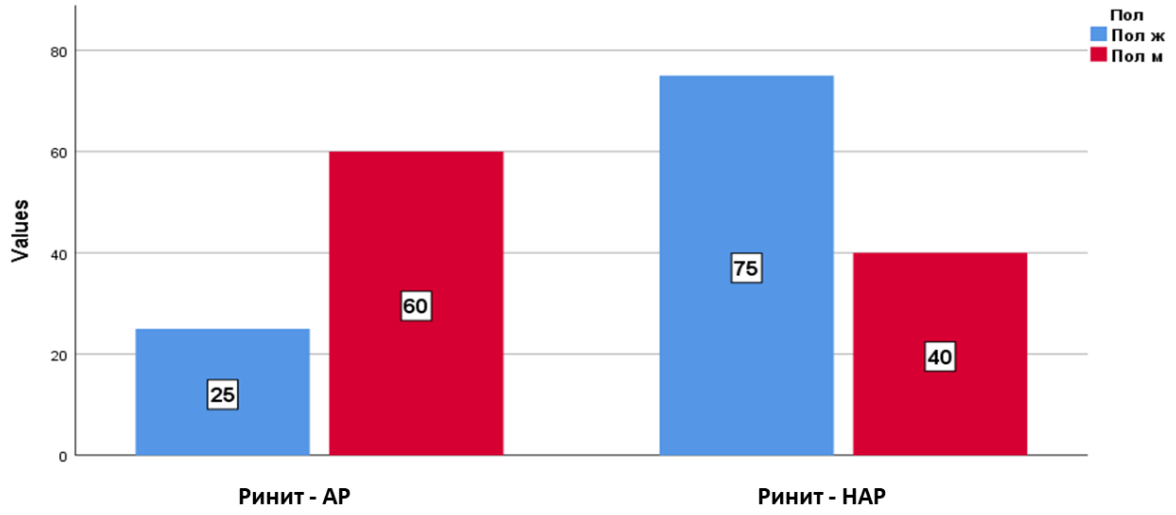
6.2. Потърсихме зависимост между пола на пациентите с хронична кашлица и вида на ринита

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между пола и вида на ринита (АР – НАР, **p=0.005**). От таблица 18 се вижда, че 75% от жените имат НАР, докато при мъжете този процент е 40%. Това до голяма степен определя установената зависимост (различна честота на НАР – по-голяма при жените), докато при мъжете по-голяма е честотата на АР – 60% срещу 25% при жените (фиг.19).

Таблица 18. Разпределение и зависимост между пола и вида на ринита сред пациентите с хронична кашлица, представени в брой (%)

Пол	**Алергичен ринит** Брой/процент	**Неалергичен ринит** Брой/процент	**p=value**
женски	14 (25%)	42 (75%)	**p=0.005**
мъжки	15 (60%)	10 (40%)	

Фигура 19. Разпределение на пациентите по пол и вида на ринита



6.3. Зависимост между вида на ринита и показатели от функционалното изследване на дишането

За да анализираме данните с цел оценка на зависимостта между вида на ринита (АР или НАР) и засягане на дихателните пътища, оценени чрез FEF_{25-75} , използвахме Chi-square (χ^2) тест.

6.3.1. Вид на ринита и FEF_{25-75}

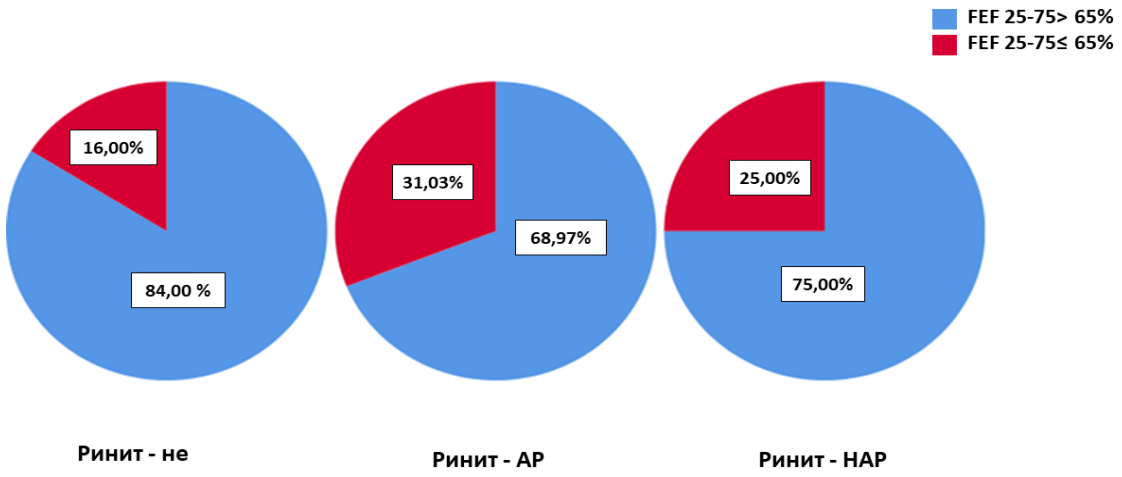
Потърсихме зависимост между вида на ринита и засягане на малките дихателни пътища в бронхиалното дърво, оценено посредством функционалния показател FEF_{25-75} (табл. 19, фиг. 20).

Таблица 19. Разпределение и зависимост между вида на ринита и $FEF_{25-75\%}$ сред пациентите с хронична кашлица, представени в брой (%)

Показател	**Ринит - не**	**АР**	**НАР**	**Общо**	**p-value**
FEF_{25-75} > 65%	21(84%)	20 (69%)	39 (75%)	80 (75.5%)	
$FEF_{25-75} \leq 65\%$	4 (16%)	9 (31%)	13 (25%)	26 (24.5%)	p = 0.438
Общо	25 (100 %)	29 (100 %)	52 (100%)	106(100%)	

Не се установява статистически значима зависимост между вида на ринита (АР и НАР) и FEF $_{25-75}$ (p = 0.438).

Фигура 20. Графично представяне разпределението на пациентите според вида на ринита и FEF$_{25-75}$



V. Обсъждане

В проучванията си изследвахме две групи – ***първата*** с алергично възпалително заболяване на ГДП и ДДП, проявяващо се с АР и лека атопична БА и ***втора група***, включва болни с хронична кашлица и водещо възпалително заболяване на ГДП. При всяка една от групите пациенти имаше контролна група от здрави лица.

При първата група пациенти с алергично възпаление на респираторния тракт, проведохме изследване на цитокинов профил от назален лаваж и кръвен серум за оценка на локалното алергично възпаление на носната лигавица както и в системното кръвообращение, за да се оцени влиянието на възпалителния процес на системно ниво в целият дихателен път.

1. Обсъждане на резултатите от първа група пациенти с изследван цитокинов профил

За да оценим алергичното възпаление на локално и системно ниво, изследвахме цитокинов профил при пациенти с алергични респираторни заболявания засягащи дихателния път.

Проучването имаше за цел да оцени и опише връзката между АР и БА по отношение на участието на възпалителни и регулаторни цитокини, някои с плейотропно действие в алергичното възпаление при засягане на единния дихателен път. Изследването на ключовите протеини се осъществи от назален лаваж и кръвен серум, които са събирани извън поленов сезон, с което се очакват по-ниски нива спрямо изследването им при повишена алергенна концентрация в околната среда, както е описано в литературата (Wosinska-Becler K, et al. 2004). Вземането на назален лаваж е лесно достъпно и безопасно за пациента за изпълнение в клиничната практика. Може да се разгледа като методологичен подход за рутинно изпълнение.

1.1. Демографски характеристики

В проведеното разпределение на изследваните лица по демографски характеристики, средната възраст на изследваните подгрупи пациенти с АР и АР+БА е 33 години, а на здравите контроли 31 години. Преобладаващият пол сред пациентите е мъжки (АР -70.3%, АР+БА – 72.7%), а сред изследваните здрави контроли – женски пол (60%). При проведения статистически анализ, не установихме значима разлика на показателите пол и възраст между изследваните подгрупи.

Въз основа на проведен системен анализ сред пациенти от цял свят, преобладава мъжкият пол при разпространението на съпътстващи АР и астма в детска възраст. При подрастващите се наблюдава изместване към женския пол. Такава промяна е по-слабо изразена за АР. Въпреки това, специфичните за пола данни за над 14-годишна възраст са оскъдни, поради което са необходими допълнителни проучвания относно алергичната коморбидност в различни популации, особено при възрастни (Almqvist C, et al. 2008).

1.2. Вид на сенсибилизацията

Според вида сенсибилизация, определихме **атопичния статус** на пациентите с алергични респираторни заболявания, засягащи ГДП и ДДП установихме, че водещите алергени към които са сенсибилизирани изследваните от нас пациенти са със сезонна характеристика. Най-голям брой пациенти са със сенсибилизация към дървесни полени (83.58%) следвани от пациенти със сенсибилизация към плевели (76.12%) и тревни полени (71.64%).

1.3. Функционално изследване на дишането

А по отношение на функционалното изследване на дишането, установихме статистически значима разлика за всички функционални показатели (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF25, FEF50, FEF25-75, PEF) между двете изследвани подгрупи (АР и АР+БА). Получените след статистическа обработка резултати на функционалните показатели са по-високи в подгрупата пациенти с АР спрямо подгрупата с АР+БА което показва, че въпреки леката по тежест БА има засягане на ДДП в подгрупата с АР+БА. Последното се доказва и с установените стойности на $FEF_{25-75\%}$ (69.71±22.01) **под 70%**, показател за засягане на МДП. Подобни данни се съобщават и в други проучвания. Ciprandi G. и сътр. 2011 показват, че намаляването на FEF_{25-75} с повече от 70%, може да се приеме като *маркер за ранна бронхиална патология* при пациенти страдащи от АР.

Пациентите с АР и липсващи клинични данни за астма, често проявяват неспецифична БХР, което показва засягане на ДДП (Borish L. 2003). При тези пациенти когато астмата се прояви, БХР може да се оцени посредством нарушения функционален FEF_{25-75} при измерени нормални FEV1 и FEV1/FVC (Raji H, et al. 2018).

1.4. Определяне на цитокинов профил в периферна кръв и назален лаваж

За нас беше важно да изследваме набор от цитокини в периферна кръв, за да установим системното им влияние върху отделните анатомични компоненти лежащи в основата на единния дихателния път, а за да установим и алергичното възпаление на локално ниво изследвахме цитокинов профил в назален лаваж.

Цитокините представляват разнообразна група имуномодулиращи, сигнални молекули с широк спектър на действие. Първоначално е установено, че произхождат от

лимфоцитите, а днес е известно, че се произвеждат от много различни типове клетки включително имунни, структурни и органоспецифични. Те организират отговорите на гостоприемника към инфекция и травма, както и потенциално увреждащите реакции, наблюдавани при алергични, възпалителни и автоимунни заболявания. Цитокините играят съществена роля в медиирането на алергичното възпаление (Scadding G. 2014).

Участието на Th2 клетките и цитокини се открива в дихателните пътища на пациентите с алергична БА и броят на инфилтриращите Th2 клетки положително корелира с тежестта на заболяването (Larché M, et al. 2003). Известно е, че АР и един от фенотипите на БА са Th2-доминиращи нарушения с главна роля на цитокините IL-4, IL-5, IL-13. Участие в Th2 възпалителния отговор в патогенезата на АР и БА намира и IL-33 (Rogala B, Glück J, 2013).

Участието на цитокините от други подгрупи на Т-клетки също представляват интерес в нашето изследване. През последните години се заговори за участие на Th17 и освободените от тях интерлевкини - IL-17A при алергичното възпаление. Някои автори откриват повишени нива на IL-17 сред пациентите с АР и връзка с тежестта на протичането му (Ciprandi G, et al. 2013), но ролята им все още се оспорва. IL-23 е в тясна връзка и са необходими за пълното придобиване на ефекторна функция на Th17 клетките (McGeachy MJ, et al. 2007), докато IL-27 е **регулаторен цитокин**, инхибиращ Th2 и Th17 възпалителния отговор (Ouyang H, et al. 2020). IL-6 повлиява CD4 T - клетъчна съдба, като стимулира производството на IL-4 по време на Th2 диференциацията, инхибиране на Th1 диференциацията и заедно с TGFβ, стимулира Th17 клетъчна диференциация (Dienz O, et al. 2009).

Проведохме изследване на цитокините: **IL-5, IL-6, IL-13, IL-17A, IL-23, IL-27, IL-33, IL-10, IL-35** при пациенти с АР и новодиагностицирана алергична БА с леко протичане.

В нашето изследване, с изключение на IL-5 се установи статистчески значима разлика в серумните нива на останалите цитокини **IL-6, IL-13, IL-17A, IL-23, IL-27** при всички пациенти спрямо здрави контроли. При сравнение нивата на изследваните цитокини в **кръвен серум** спрямо **назален лаваж** на всички болни, нивата на **IL-5, IL-17A и IL-13** са по-високи в серум, докато нивата на **IL-6, IL-10, IL-23, IL-27, IL-33, IL-35** са повишени в назален лаваж.

Относно резултатите между отделните подгрупи пациенти с алергични респираторни заболявания (**АР** и **АР+БА**), статистическа значима разлика се установи за IL-17A в подгрупата АР+БА (серум спрямо назален лаваж, p=0.024) и подгрупата пациенти с АР (серум спрямо назален лаваж, p=0.013) и IL-27 в подгрупата на АР (серум спрямо назален лаваж, p< 0.001).

Не установихме значима разлика в нивата на цитокините измерени в **кръвен серум** и **назален лаваж** между двете подгрупи болни с АР и АР+БА, което може да се обясни с лекото и сезонно протичане на БА, както и с Единния дихателен път – еднакво възпаление в ГДП и ДДП (възпалението на назалната лигавица отразява възпалителния модел в бронхите) и вероятно поради събиране на изследвания материал извън поленов сезон. Извършихме събиране на пробите извън поленов сезон, за да покажем, че въпреки не достатъчно високото ниво на алергени в естествената среда (което да провокира изобилно производство на възпалителни медиатори), алергичното възпаление продължава да персистира в респираторния тракт (minimal persistent inflammation - MPI)(Canonica GW, et al. 2009).

В нашето оригинално изследване нивата на IL-5 измерени в серума на здрави лица са по-високи спрямо групата на всички пациенти, както и между отделните групи, като този резултат не достигна значима разлика. Подобни резултати описват и Benson M. и сътр. 1999, по-ниски нива на IL-5 извън поленовия сезон и значително повишени нива на IL-5 и относителния брой на еозинофилите в назален смив при пациенти с АР по време на поленовия сезон, и значително намаление след лечение с будезонид. Установяват и тенденция към по-високи нива на IL-5 в контролите отколкото при алергичните пациенти.

За разлика от по-ниско измерените нива на IL-5, в нашето изследване установихме трикратно повишени нива в серум и значимост на резултата относно други Th2 цитокини **- IL-6 (p<0.001)** и **IL-13 (p<0.001)**, при всички пациенти спрямо здрави лица. За сметка на това, разликата между двете подгрупи (АР и АР+БА) е незначима.

Нивата на **IL-13** показат тенденция за по-висока концентрация **в серум** спрямо назален лаваж, макар и да не достигна статистическа значимост (p=0.09). Докато в изследване на König K. и сътр. 2015, подобно на измерените ниски нива на IL-5 в нашето изследване, не установяват повишени нива на маркерите на индуцирана от Th2, B-клетъчна стимулация IL-4 и IL-13.

За разлика от останалите интерлевкини, нивата на **IL-6** са **пет пъти по-високи в серум** и **назален лаваж** при всички болни. Това е един от цитокините, който се произвежда от белодробните епителни клетки и е увеличен при пациенти с астма в сравнение със здрави контроли (Marini M, et al. 1992). Установихме многократно по-високи нива на IL-6 в назален лаваж спрямо серумната концентрация, въпреки липсата на значима разлика (p=0.83). Тези резултати предполагат роля на локално произведения IL-6 в патогенезата на алергичното възпаление от ГДП. Измерени са повишени нива на цитокина в назален лаваж и при респираторна инфекция с грипен вирус (Gentile D, et al. 1998), както и при алергични заболявания и се наблюдава нарастване на концентрацията с прогресия на АР (Gao S, et al. 2021; Ferreira MA. 2003). Подобни резултати за липсата на статистическа значимост на измерените нива на IL-6 в назален лаваж и някои други медиатори спрямо контролите е представено в изследване на König K. и сътр. 2015.

Говорейки за Th2 цитокини, друг с важна роля е **IL-33**, като член на IL-1 фамилията се освобождава след епителна увреда, поради което е наричан алармин. Има важна роля в Th2 – имунния отговор, като стимулира производството на свързаните с него цитокини. IL-33 и неговият рецептор - ST2 могат да участват в Th2-медиирания имунен отговор. За нас представляваше интерес изследването му поради участието му в алергичното възпаление. Получените от нас резултати са изненадващи, тъй-като измерените нива на цитокина са по-високи в **серума от здрави контроли**, отколкото в серума на всички изследвани болни. Получените резултати достигнаха статистически значима разлика (p<0.001). Посредством ANOVA анализ и между трите подгрупи (здрави/АР/ АР+БА, p<0.001) достигна статистическа значимост. В нашето проучване не се установи такава между двете подгрупи АР спрямо АР+БА, p=0.627.

От проведеното изследване на епител-освобождаващия цитокин (IL-33) в **назален лаваж** се откриват по-високи нива при всички болни и всяка подгрупа поотделно спрямо измерените нива в серума на същите болни. Получените резултати не достигнаха статистическа значимост в **серум** спрямо **лаваж** при всички болни (p=0.82), между изследваните подгрупи (АР+БА спрямо АР, p=0.323) и при всяка подгрупа поотделно. Подобни резултати описват и други автори, за сравнително високо измерени нива на цитокина от назален лаваж при пациенти с АР (сенсибилизирани към дом.прах и японски кедър), спрямо липсата на детекция в серума на двете групи болни (Asaka D, et al. 2012).

Въпреки това, данните за IL-33 са противоречиви и в литературата. Baumann и сътр. 2013, не откриват IL-33 в назален лаваж събран по време на поленов сезон и

повишена поленова концентрация, както и след назална провокация с алерген. В други проучвания нивата на цитокина са значително по-високи в серума на болните с АР спрямо неатопичните контроли (Glück J, et al. 2012).

Парадигмата Th1/Th2 през последните години се разви в новата парадигма - Th1/Th2/Th17 (Luo W, et al. 2022). Разглеждайки и участието на Th17 клетките с водещ инфламаторен цитокин **IL-17**, за който е известно, че играе основна роля при възпалителни и автоимунни заболявания, през последните години се публикуваха повече данни, изясняващи ролята му при алергичните заболявания. Представиха се редица доказателства за участието му в алергичното възпаление (Bayrak Degirmenci P, et al. 2018; Sheha D, et al. 2021; Tsvetkova-Vicheva VM, et al. 2014). Новите проучвания показват, че при потвърдено участие на IL-17, miRNA могат да служат като неинвазивни биомаркери за диагностициране, характеризиране и таргетна терапия (Naydenova K, et al. 2021).

Murdaca G. и сътр. 2011, предложиха IL-17A да се разглежда като нов биомаркер при прогресия на заболяването и алергия. При лека добре контролирана БА се наблюдава по-слабо повишение на IL-17F от бронхиална лигавица, което предполага по-лека изява на MPI, зависимо от IL-17. Тежката БА се характеризира с по-интензивно протичащо IL-17 възпаление в носната лигавица, сравнено с леката БА.

В резултатите от нашето изследване стойностите на IL-17A са сигнификантно по-високи в серума на всички изследвани пациенти спрямо здрави лица ($p<0.001$). В подгрупата пациенти АР+БА, средните стойности (48.20 pg/ml) са значително по-високи спрямо тези при здрави контроли (0.26 pg/ml), $p<0.001$. Можем да спекулираме, че това повишение се дължи на засягането на двата дихателни пътя. Серумният IL-17 може да бъде използван като индикатор за тежестта на астмата, но в нашата подгрупа изследваните лица са с лека БА и ние не сме изследвали връзката с тежестта на астмата, за разлика от други изследователи (Agache I, et al. 2010). Данните от литературата показват, че при различна по тежест астма, серумните нива на IL-17 са значително по-високи при пациенти с лека до тежка персистираща астма, отколкото при интермитентна астма или здрави контроли (Chien JW, et al. 2013).

Относно изследването на IL-17A в отделните подгрупи пациенти (АР и АР+БА) се установи тенденция за по-високи нива в **серума** при пациентите с **АР+БА**, спрямо тези само с АР (гранично ниво на значимост, $p=0.056$). И други проучвания потвърждават по-високите стойности на IL-17 измерени в серум при двете заболявания

АР и БА, отколкото само при едното. В проучване на Lv H и сътр. 2016 също се установяват сигнификантно повишени серумни нива на IL-17 ($p<0.05$) при пациенти с БА и АР сравнени със здрави контроли.

При **всички пациенти** в **серум** спрямо **лаваж** и в подгрупите пациенти с **АР** и **АР+БА** се измериха сигнификантно по-високи нива на IL-17A. В изследване на Xu G и сътр. 2010, са установили повишени нива на IL-17A и IL-17 F от назален лаваж при пациенти с АР и сенсибилизация към домашен прах. Има вероятност цитокиновите профили да се различават според вида на сенсибилизиращия алерген или според използвания метод на събиране на назалния лаваж.

Намирането на по-ниските нива на цитокина от назален лаваж в нашето изследване, вероятно се дължи на метода на пробовземане с добавяне на физиологичен разтвор към назалната лигавица, което води до разреждане на назалния секрет и съответно измерване на сравнително по-ниски нива (Riechelmann H, et al. 2003). Подобно на нашите резултати и в други проучвания установяват по-ниски нива на IL-17 в назален смив на 24ч след назален провокационен тест със сезонен алерген (Baumann R, et al. 2013) или липсващи нива при пациенти със CAP (Klemens C, et al. 2007).

Въпреки наличните публикации, относно връзката между IL-23 и Th17 в неутрофилното възпаление и автоимунните заболявания (Langrish CL, et al. 2005), съществуват по-малко публикации относно ролята на **IL-23** при алергичното възпаление на дихателните пътища при БА и АР (Nakajima H, et al. 2010; Huang X, et al. 2011). Смята се, че IL-23 играе важна роля в ранните етапи на алергичните възпалителни реакции, тъй като директно индуцира производството на IL-17, миграция и натрупването на неутрофили (Beadling C, et al. 2006). В действителност, IL-23 е важен за антиген-зависимото активиране както на Th2, така и на Th17 клетките, както и в активната фаза на алергично възпаление на дихателните пътища (Wakashin H, et al. 2009).

В нашето изследване установихме повишени нива на IL-23 в серум и назален лаваж при всички пациенти с алергични респираторни заболявания участващи в изследването спрямо здрави контроли. Този резултат може да се разглежда, като потвърждаване участието на IL-23 в алергичното възпаление и подкрепа на данните за засилване на медиираното от Th2 еозинофилно възпаление на дихателните пътища (Li Y, et al. 2014).

Серумните нива на IL-23 при всички болни (125.5 pg/ml) са сигнификантно по-високи спрямо здравите контроли (16.25 pg/ml),(p=0.017). Посредством проведения ANOVA анализ се установи статистически значима разлика между трите изследвани подгрупи – здрави лица, спрямо АР+БА, спрямо АР (p=0.042). От изследвания **назален лаваж**, има тенденция за по-високи нива на цитокина при всички болни (130.28 pg/ml), но липсва значима разлика спрямо измерените нива в кръвен серум, p=0.92. В отделните подгрупи, въпреки по-високите нива на IL-23 в назален лаваж в подгрупата на АР+БА, не се установи значима разлика спрямо същата подгрупа в серум (p=0.434). Липсва такава и в подгрупата на пациентите с АР, сравнявайки нивата в серум спрямо назален лаваж.

В проучване за определяне ендотипи на САР сред деца чрез клъстърен анализ на база изследвания цитокинов профил в назален лаваж, един от клъстърите показва по-високи нива на IL-17, IL-23 и IFN-γ и междинни нива на IL-5 (Malizia V, et al. 2022). С нашите резултати ние също потвърждаваме участието на **IL-23 / IL-17** в алергичното възпаление на дихателните пътища, оценени чрез локална и системна експресия на цитокините.

За разлика от другите изследвани цитокини, моноцит-свързания цитокин **IL-27** се разглежда като инхибиторен цитокин. Последните проучвания показват, че има голямо влияние върху Th1, Th2 и Th17 субпопулациите от Т клетки и Treg клетки. Има данни, че потиска имунните отговори чрез инхибиране развитието на Th17 и индуцира производството на IL-10 (Iwasaki Y, et al. 2015).

Съобщава се, че IL-27 повлиява Th2 имунния отговор при АР. В това изследване експресията на IL-27 серумния протеин при пациенти с АР е значително по-ниска в сравнение с контролите (Luo X, et al. 2020).

В нашето изследване в подгрупата пациенти с АР установихме по-високи нива в лаваж. Когато сравнихме нивата на IL-27 в **серум** спрямо **назален лаваж** при болните с АР, установихме значима разлика (p<0.001). Нивата на IL-27 в лаваж и серум при **всички болни** бяха приблизително еднакви p=0.37. Подобна липса на разлика наблюдавахме и при пациентите в подгрупата с АР+БА.

През последните години интерес представляват и други регулаторни цитокини IL-35 и IL-10. **IL-35** е новооткрит инхибиторен цитокин, който се произвежда от регулаторните В - и Т - лимфоцити и принадлежи към семейството на IL-12. **IL-10** е

основен регулаторен цитокин при възпалителни реакции. При провеждане на АСИТ се наблюдават повишени нива на регулаторните IL-10 и TGF-β. **Treg клетки** са отговорни за поддържане на имунната хомеостаза с регулаторни механизми и потискат цитокините участващи в Th1- и Th2 – медиираните имунни отговори (Vignali DA, et al. 2008). Последни данни подчертават ролята на регулаторните В клетки, произвеждащи IL-10 и „защитни“ антитела, които вероятно допринасят за дългосрочна толерантност (Shamji MH, et al. 2017).

В нашето изследване установихме сигнификантна разлика в нивата на IL-35 ($p<0.001$) и IL-10 ($p=0.006$) в серума на здрави лица спрямо всички пациенти. Нивата на IL-35, показват гранично ниво на значимост ($p=0.057$), посредством проведения ANOVA анализ между здрави лица и двете подгрупи пациенти. Измерените нива са с по-ниска стойност в двете подгрупи пациенти спрямо контролите. Има данни, че IL-35 потиска Th2-медиираното алергично възпаление на дихателните пътища и IL-17 медиирания имунен отговор, при пациенти с АР. Получените от нас резултати ни карат да мислим, че намалената секреция на IL-35 има роля в патогенезата на АР и БА.

Също така в нашето изследване **серумните нива** на IL-35 и IL-10 са повишени при здрави, като се забелязва повече от трикратно по-високи нива на IL-10, което показва активността на антиалергичния регулаторен механизъм на имуномудолиращия цитокин при лица без подлежащо алергично заболяване.

Обратно на това, нивата на двата регулаторни цитокина са значимо повишени в **назалния лаваж** на всички болни спрямо здрави контроли.

Установихме статистически значима разлика ($p=0.020$) в нивата на IL-10 измерени в **назален лаваж**, между двете подгрупи пациенти АР (205.13 pg/ml) и АР+БА (152.9 pg/ml). Такава разлика не се установи между двете подгрупи за IL-35 ($p=0.850$), но в подгрупата на пациентите с АР в назален лаваж нивата на IL-35 са значимо по-високи ($p=0.014$), отколкото в същата подгрупа измерени в серум. В проучване на Nie и сътр., 2021, при пациенти с АР след провокация с Dermatophagoides pteronyssinus и Aspergillus fumigatus, се установяват сигнификантно повишени нива на IL-35 в назални епителни клетки и инхибиране продукцията на IL-25, IL-33 и TSLP. Потискането на Th2 цитокините предполага важната роля на IL-35 при развитието на АР.

В серума на двете подгрупи пациенти с АР и АР+БА се установяват значително **по-ниски нива** на **IL-10** и **IL-35** спрямо здрави лица, което потвърждава регулаторната

им роля. Не открихме разлика в нивата на двата цитокина IL-35 и IL-10 в серума между двете подгрупи пациенти с АР и АР+БА, това може да се тълкува като сходно ниво на алергичното възпаление и антиалергичен механизъм в двете подгрупи болни.

Като се има предвид ограничения брой проучвания при хора, подобни данни за понижени серумни нива на IL-35 при болни спрямо здрави контроли се съобщават и в проучвания на Wang и сътр. 2015, които показаха, че IL-35 потиска секрецията на IL-4 при пациенти с алергична астма. В проучвания на Bayrak Degirmenci Pet и сътр. 2018 и Kouzaki H. и сътр. 2021, серумното ниво на IL-35 е по-ниско при пациенти с АР, отколкото при контролната група.

2. Обсъждане на резултати от втора група пациенти с хронична кашлица

2.1. Възрастово-полови характеристики

Сред изследваната група пациенти с хронична кашлица **110 (100%)** средната възраст е **41.03 години**. При извършения анализ на възрастово - половите показатели между пациенти и здрави контроли, не се установи значима разлика. Хроничната кашлица се проявява най-често при по-възрастни пациенти, като повечето от тях са на възраст над 50 години (Morice H, et al. 2014). Преобладаването на **женския пол** при **81 (73.6%)** от изследваните пациенти е в съответствие с литературните данни, че хроничната кашлица е по-чест проблем при жените (Kavalcikova-Bogdanova N, et al. 2016). Характерно за женския пол е повишената чувствителност на кашличния рефлекс (Bai H, et al. 2021). При разпределение на пациентите по възрастови групи според **давността на кашлицата** установихме, че най-висок е процента на пациентите с хронична кашлица във възрастовата категория **18-30 г. (20%)** с давност на кашлицата **над 12 месеца**, най-малък във възрастовата група **над 60 години – 13.6%**.

При постъпване в Клиниката по Алергология за диагностично уточняване на кашличния синдром, при проведените изследвания и според честотата на симптомите от страна на ГДП, се направи разпределение на пациентите по **давност на заболяването**, като давността се определи като времеви интервал от началото на симптомите до момента на включване на пациентите в изследването. При разпределение на пациентите в **четири групи (3м; 3-6м; 6-9м; над 12м)** според продължителността на **кашлицата** и **възпалителните заболявания на ГДП**, установихме че преобладават пациентите с по-голяма продължителност на **засягане на ГДП** с давност **над 12 месеца - 96 болни**

(87.3%) и **хронична кашлица над 12 месеца - 78 болни (70.9%)**. При анализ на корелационните зависимости между двете състояния, възпалението на ГДП и хроничната кашлица резултатите показаха **положителна зависимост**, слаба по сила с коефицент на корелация **r=0.299**, но статистическа значима **p=0.002**. За целите на статистическия анализ обособихме четирите групи в други две (**1 група** от 3-9 месеца; **2 група** над 12 месеца) по давност на протичане. С най-голям относителен дял остава групата с давност на заболяването **над 12 месеца**. Потърсихме зависимост между давността на двете променливи – възпаление на ГДП и хроничната кашлица. Връзката между хроничния процес на кашлицата с по-голяма давност на възпалението на ГДП е важна и се доказа посредством установената статистически значима зависимост между тях, **p = 0.024**.

2.2. Параклинични изследвания и атопичен статус при пациентите с хронична кашлица

За изключване на инфекциозна генеза на кашлицата, проведохме лабораторни изследвания. Получените резултати бяха в граници на нормата с изключение на кръвната захар и установената еозинофилия в подгрупата на болните. По литературни данни еозинофилното възпаление на дихателните пътища се наблюдава при 30-50% от пациентите с хронична кашлица при заболяванията: неастматичен еозинофилен бронхит, КВА и КСГДП (Diver S, et al. 2019). Относно установената статистическа разлика и по-високият абсолютен брой кръвни еозинофили ни насочва към наблюдението за еозинофилно възпаление на дихателните пътища сред изследваните от нас пациенти. Въпреки това, полученият резултат не е достатъчен, тъй като приетия референтент брой на еозинофилите в периферна кръв е над **300 кл/мкл** (Spanevello A, et al. 2000).

При определяне атопичния статус на пациентите с хронична кашлица най-често установената сенсибилизация беше към акари от домашен прах (D.pteronyssinus и D.farinae) и тревни полени.

2.3. Потърсихме най-честите заболявания от ГДП и зависимостта им с други показатели сред пациентите от нашето изследване

Най-често установените възпалителни заболявания от ГДП при изследваната група с хронична кашлица са: ХРС, алергичен, неалергичен ринит и полипоза. Установените от нас заболявания съответстват на няколко проучвания и обзори,

фокусирани върху заболяванията на ГДП в основата на патогенезата на КСГДП (Lucanska M, et al. 2020; Saleh H. 2009; Truba O, et al. 2017).

В изследване на Dabrowska и сътр. 2020, установяват че сред пациентите с КСГДП, водещ е НАР при 52% от изследваните пациенти, а по-малко от тях са засегнати от АР (36%). В нашето проучване също се установява висок процент на НАР, но най-честото заболяване на ГДП асоциирано с хроничната кашлица е **ХРС** при **84.5%** от пациентите, като според вида на придружаващия ринит по-голяма честота се пада на **НАР – 52 души (49.1%)**, спрямо пациентите с **АР** при **29 (27.4%)**.

Потърсихме зависимост между вида на ринита (АР/НАР) и някои показатели.

Според вида на ринита и давността на кашлицата се установи, че най-голям брой пациенти с **АР 24 (82.8%)** и **НАР 35 (67.3%)** има в групата с най-голяма давност на хроничната кашлица **над 12 месеца**. Съпоставянето на двата вида ринит с продължителността на кашлицата в отделните групи с различна давност на протичане, не показва статистически значима разлика (p=0.587). Докато по отношение **пола** на пациентите участващи в изследването и **вида на ринита**, се установи статистически значима зависимост между двете променливи (**p=0.005**). 75% от жените имат НАР, докато при мъжете този процент е 40%. При мъжете по-голяма е честотата на АР – **60%** спрямо **25%** при жените. Това не съответства на литературните данни, тъй като в детска възраст от АР и БА са засегнати предимно момчетата, а при подрастващите и в зряла възраст страда предимно женския пол (Fröhlich M, et al. 2017).

Известно е, че БА е обратимо бронхообструктивно заболяване и **FEV1** се използва, като златен стандарт за неговата оценка (Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014). Има данни, че измерването на **FEF_{25-75}** може да се разглежда, като по-чувствителен показател за хронична обструкция на въздушния поток отколкото FEV1 (Ferguson C, 1988). При пациентите с лека астма и нормален FEV1 може да се наблюдава промяна само в **FEF_{25-75}** (Lipworth J, et al. 1997). По литературни данни намалените стойности на **FEF_{25-75}** може да се разглеждат като маркер за ранно засягане на бронхите при пациенти с АР (Wallace V, et al. 2008). Simons и сътр. 2010, показват, че **$FEF_{25-75} \leq 65\%$** от предвидения може да покаже наличие на клинично значима обратима обструкция **при деца** с БА при нормални стойности на FEV1. Поради това потърсихме зависимост между вида на ринита и някои показатели от ФИД, за да установим дали при някои от пациентите с хронична кашлица не се касае

за БА, проявена предимно с кашлица (КВА). В получените от нас резултати не се установи клинично значима зависимост между вида на ринита (АР и НАР) и FEF_{25-75} (p=0.438). Вероятна причина за липсата на клинично значим резултат е малкия брой пациенти с АР и $FEF_{25-75} \leq 65\%$ - 9 души (31%).

В едно от проучванията е представено, че хроничния ринит или риносинузитът е независим рисков фактор за развитието на хронична кашлица (Guerra S, et al. 2005). Millqvist E. и сътр. 2006, разглеждат ХРС при 8-81% от пациентите, като първична етиологична причина за хронична кашлица. Други проучвания и доклади, свързани с патогенезата на КСГД, бяха насочени към АР и ХРС (Saleh H, 2009; Plevkova J, et al. 2013). Сред изследваните от нас пациенти с възпалителни заболявания от ГДП потърсихме и полипоза, като при пациентите с **НАР**, преобладава полипоза **в максиларните синуси - 10 (19.2%)**, при **2 души (3.8%)** полипите засягат носната лигавица, докато при пациентите с **АР** само при **4 (13.8%)** се открива **полипоза в максиларни синуси**. По данни от литературата хроничната кашлица е ключов симптом на асоциирана БА при АР и ХРС с назална полипоза (Watelet B, et al. 2010).

2.4. Възпалителни заболявания на ГДП и засягане на ДДП

Всички пациенти страдащи от хронични заболявания на ГДП и персистираща кашлица, трябва да бъдат системно изследвани за БА. Сред нашите пациенти се установи, че при **24 (21.8%)** от тях причина за хроничната кашлица е **новодиагностицирана БА**. Редица автори представят доказателства, че ринитът е рисков фактор за развитие на БА (Bousquet J, et al. 2001; Leynaert B, et al. 2004). Потърсихме зависимост между вида на ринита и новодиагностицираната БА. Установихме статистически значима зависимост между **АР** и новодиагностицирана БА. АР се асоциира с висок коморбидитет с БА - **12 души (41.4%)** спрямо пациентите с НАР - **6 души (11.5%), (p=0.004)**. От всички пациенти с новодиагностицирана БА - **18 души (19.4%)** от тях са с риносинузит, но в съчетание с АР или НАР, докато само **6 души** от изследваните пациенти със синузит без придружаващ ринит са с новодиагностицирана БА. Това е в подкрепа на доказателство за връзката между ГДП и ДДП (Cruz A, et al. 2007; Caimmi D, et al. 2012).

Понастоящем се приема, че патомеханизмът на КСГДП е по-сложен и включва постназално стичане, хронично възпаление на дихателните пътища и сензорна невронна

свръхчувствителност (Watelet JB, et al. 2010; Tatar M, et al. 2009). В други проучвания се приема, че водеща причина за хронична кашлица в до **81%** от пациентите е PND (French T, et al. 2005). PND се диагностицира често при голяма част от пациентите със заболявания на ГДП, както и в наше изследване от 2018 г. (Найденова К, сътр. 2018). В популацията от нашето оригинално изследване обект на част от дисертационния труд, от 110 души сред **91** (**82.7%)** от изследваните пациенти се установи PND съответстващо на резултати от други проучвания определящи PND, като най-чест симптом (Nakajima T, et al. 2021; Dąbrowska M, et al. 2020; Watelet B, et al. 2010).

Най-често съобщените оплаквания при изследваните от нас пациенти бяха: кашлица, задно носно стичане, назална обструкция, ринорея, експекторация.

От 110 пациента всичките 100% са проявили кашлица през повече от последните 8 седмици, което е било основната причина за консултация. Усещане за секрет по задна фарингеална стена са съобщили 62 (73.8%) от изследваните пациенти. Подобно на други проучвания свързани с хроничната кашлица Watelet и сътр. 2010, Dąbrowska и сътр. 2020, назалната обструкция, ринорея и PND са били водещите симптоми сред изследваните пациенти. Посредством проведената от УНГ консултация сред изследваните от нас болни: чрез фарингоскопия PND се обективизира при **91 души (82.7%)**, назална обструкция се установи при 83 души (77.6%), предна ринорея - 79 души (71.8%), експекторация - 23 (20.9%).

Основна цел на представената работа е да се проучи зависимостта на заболяванията от ГДП и свързания с тях PND, спрямо други показатели имащи отношение към хроничната кашлица.

При определяне влиянието на PND спрямо засягане на ДДП посредством показатели от ФИД, представено чрез FEV1 отразяващ засягане на големите дихателни пътища и FEF_{25-75} показател отразяващ засягане на МДП, не установихме сигнификантно различие. При **13 пациента (14.3%)** се установи PND и бронхиална обструкция FEV1< 80%, при **20 (22%)** - PND и $FEF_{25-75} \leq 65\%$. По-голям е броят на изследваните пациенти с PND и нормална белодробна функция. При използване на точния критерий на Фишер не се установява значима зависимост между PND и изследваните функционални показатели. Този резултат показва, че PND в изследваната от нас подгрупа пациенти не е фактор, влияещ върху засягането на белодробното дърво.

Тъй-като PND е резултат от възпалителните заболявания на ГДП, потърсихме връзката му с най-честите възпалителни заболявания от горния респираторен тракт. По данни на Irwin и сътр.1990, етиологични причини за PNDS са хроничен синузит (39%) и АР (23%), (Irwin RS, et al. 1990). Има данни, че PND води до хиперреактивност на дихателните пътища, особено при пациенти с риносинузит. Чести болестни състояния свързани с PND, включват АР и НАР, инфекции на синусите и риносинузит (Bucca C, et al. 1995). От анализираната зависимост на PND спрямо възпалението на назалната лигавица, оценено посредством **вида на ринита** – АР и НАР и възпалението на параназалната лигавица - **ХРС**, получихме следните резултати: пациентите с АР бяха **24 (27.6%)**, повече от тях са тези с НАР **44 (50.6%)** и **19 (21.8%)** пациента при които не се установява ринит, но се визуализира PND по задна фарингеална стена. Между вида ринит и PND не беше установена зависимост (**p = 0.649)** което показва, че PND не зависи от **вида възпаление** на назалната лигавица, проявяващо се с различно етиологично обусловен ринит. Относно пациентите с ХРС се диагностицира при **93 души (84.5%)**, докато сред тях при **80 (86%)** се установи PND по задна фарингеална стена. Въпреки, че PND се установи при по-голяма част от пациентите с възпалителни заболявания на ГДП, не се установява значима разлика между тах.

КСГДП не е свързан само със заболявания засягащи назалната лигавица, може да бъде повлиян и от хронично възпаление засягащо фаринкс или ларинкс. Те могат да възникнат в резултат на продължителен контакт със секрети от носа или синусите, стимулиращи продължително хронично възпаление на фаринкс или ларинкс, което да доведе до локализирани възпалителни прояви като еритемна и оточна лигавица (Yu L, et al. 2015). В тази връзка проведохме анализ относно влиянието на PND сред пациентите с VCD, тъй като стичането на секрета по задна фарингеална стена може да причини директно дразнене на гласните връзки, което да инициира или обостри VCD (Rothe B, et al. 1998; Shusterman D. 2002). В повечето случаи VCD не може да се демонстрира с помощта на обичайни диагностични методи, поради самоограничаващи се симптоми за по-малко от една до две минути (Kenn K, et al. 2011). Ларинксът изпълнява защитна роля на трахеята и белите дробове от инхалиране на вредни причинители поради което се приема, че хроничното задно носно стичане може да доведе до повишена чувствителност на ларинкса и последваща хиперреактивност.

Сред изследваните от нас пациенти, при **23 (20.9%) души** се диагностицира VCD. От тях със **синузит** са **10 пациента (43.5%)**, с **АР - 6 пациента (20.7%)**, а с **НАР 7**

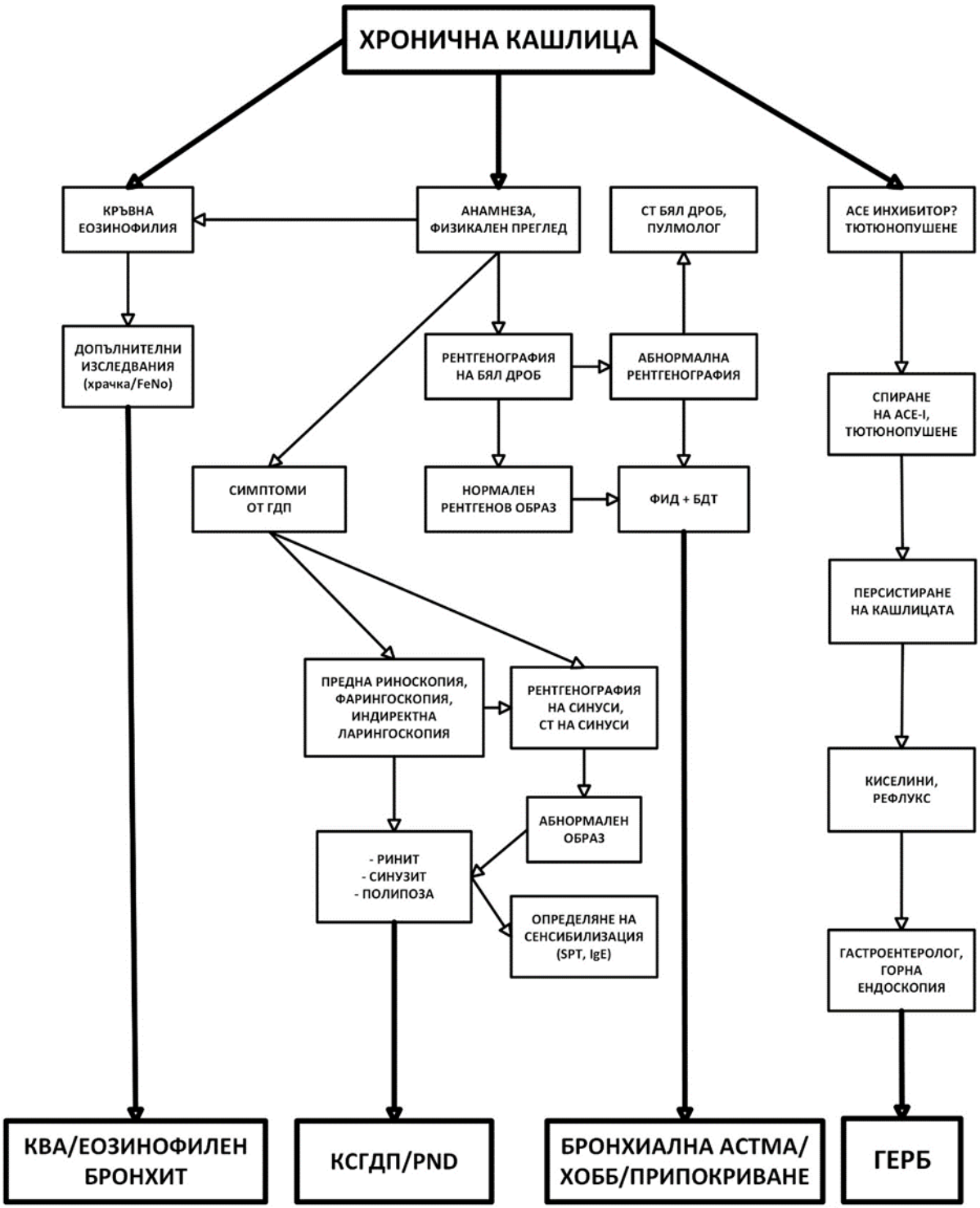
(13.5%). Потърсихме зависимост между възпалението на ГДП и VCD. Точният критерий на Фишер показа статистически значима разлика (**p=0.030)** между изследваните променливи, което ни показва, че VCD се влияе от вида възпаление на ГДП. Подобна връзка на този етап не открихме описана в литературата.

При по-голямата част от тези пациенти **21 (91.3%)** се установи PND по задна фарингеална стена. По отношение връзката "**PND-VCD**" не намерихме публикувано проучване при пациентите с хронична кашлица и VCD. От нашите данни установихме, че липсва сигнификантна разлика между двата показателя (p= 0.353), което може да се разгледа, като липса на влияние на PND върху VCD. Въпреки, че патофизиологията на VCD не е напълно изяснена се подозира негативно влияние на ГЕРБ, PND, както и вдишване на неспцифични дразнители от околната среда, които водят до неадекватна реакция за защита на дихателни пътища с парадоксална аддукция на гласните връзки при инспириум (Mikita JA, et al. 2006). Друга етиологична причина при VCD е повишеният тонус на вегитативната нервна система, както и психичното състояние на пациента. Вероятен водещ патогенетичен механизъм е инервацията на гласните връзки и повишената чувствителност под влияние на неспецифични дразнители от околната среда (Weinberger M, et al. 2017).

Обобщено на гореизложените резултати и обсъждане на най-честите причини за хронична кашлица, беше предложен клинично-диагностичен алгоритъм, който би дал насоки в клиничната практика посредством стъпаловиден подход за диагностициране на хроничната кашлица в контекста на ,, Единния дихателен път ".

Изготвеният алгоритъм включва достъпни и най-често използвани методи за диагностика. Алгоритъмът е съобразен с възможността за използването му в ежедневната клинична практика и е представен на фигура 21.

Фигура 21. Кратък клинико - диагностичен алгоритъм за поведение при диагностично уточняване етиологията на хроничната кашлица при възрастни пациенти



КВА - кашличен вариант на астма, КСГДП - кашличен синдром на горни дихателни пътища, PND - postnasal drip, ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест, ГЕРБ - гастроезофагеална рефлуксна болест, ACE-I – инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, СТ – компютърна томография, FeNO – фракция на издишания азотен оксид, SPT – кожен тест с убождане

VI. Заключение

Редица са публикуваните статии относно връзката между двата дихателни пътя. Възпалителните заболявания на носа са път към засягане на белия дроб и заболяванията на ДДП във висок процент са коморбидни с назалната патология. Концепцията за Единен Дихателен Път е разглеждана в основата на алергичното възпаление, докато през последните години доказателства се откриват и в сложната патогенетична мрежа на неалергичното възпаление.

С поглед към хроничната кашлица, която е многофакторна, в комбинация с редица утежняващи фактори в допълнение към повишения кашличен рефлекс, все още е предизвикателвство в диагностично и терапевтично отношение.

Много са и изследванията относно ролята на PND за хроничната кашлица, който изследователите определят като една от водещите етиологични причини след изключване на белодробна патология. Разгледаният проблем е противоречив и все още се оспорва. Поради тази причина е включен и обобщен като КСГДП.

КСГДП е преди всичко клинична диагноза, за която липсва чувствителен или специфичен тест. Затова може да се приеме като етиологична причина за хроничната кашлица при някои пациенти, разглеждайки се като тригер за кашлична свръхчувствителност.

С настоящият дисертационен труд и проведените от нас изследвания, оценяващи възпалителните заболявания на ГДП във връзка с хроничната кашлица, както и изследвания цитокинов профил на системно и локално ниво, леко „приповдигнахме завесата“ и прибавяме допълнителни данни в подкрепа на сложната патогенеза за Единния Дихателен Път. Установихме важна, статистически значима връзка между по-продължителното възпаление на ГДП с по-голямата давност на хроничната кашлица. Потвърдихме повишената честота на коморбидитет на АР с БА спрямо НАР. Сред изследваната от нас българска популация с хронична кашлица обективизирахме висока честота на PND - 91(82.7%).

Посредством изследвния цитокинов профил, за да потвърдим връзката между двата дихателни пътя на имунологично ниво, чрез нашите резултати установихме повишени серумни нива на водещи инфламаторни интерлевкини при всички пациенти

спрямо здрави лица. Подкрепихме участието на оспорваната Th17 клетъчната линия в алергичното възпаление с главен представител IL-17A и установихме наличието му дори и при леко протичаща БА.

Изследвахме и потвърдихме участието и на инхибиторните цитокини (IL-10, IL-27 и IL-35), показващи статистически значими по-високи нива в серума на здравите лица спрямо цялата група пациенти с алергични респираторни заболявания. Този резултат ни насочва към разсъжденията, че този тип имуносупресивни цитокини могат да играят важна роля за намаляване активността на подлежащото алергично възпаление.

Поради гореизложеното може да разглеждаме възпалението на дихателния път, като локализирана проява на системен възпалителен отговор.

VII. Изводи

В резултат на проведеното проучване на изследваните групи пациенти могат да се направят следните изводи :

1. Сред изследваните пациенти с хронична кашлица, най-често установеният и водещ симптом при **91 души** (**82.7%**) е PND. Не установихме зависимост с други показатели.
2. Водещите заболявания сред изследваната група пациенти с хронична кашлица са свързани предимно със засягане на ГДП – ХРС, НАР, АР, полипоза.
3. Най-често установената сенсибилизация сред пациентите с хронична кашлица е към акари от домашен прах, а сред сезонните към тревни полени.
4. Установихме положителна корелация и статистическа значимост между по-голямата давност (над 12 месеца) на възпалителните заболявания от ГДП и кашлицата.
5. Причина за кашлицата от страна на белия дроб - при 24 души (21.8%) диагностицирахме БА. Като доказателство за връзката между двата дихателни пътя и водещо участие на алергичното възпаление от ГДП, установихме зависимост между алергичен ринит с новодиагностицирана БА.
6. По-рядко установени причини за кашлицата бяха ГЕРБ и ятроген - индуцирана от АСЕ инхибитори.

7. Друга причина за кашлицата е VCD (20.9%). Не се установи зависимост с PND, но при по-голямата част от пациентите с VCD се открива PND. В нашето изследване установихме зависимост на VCD с възпалителните заболявания от ГДП.
8. Представихме участието на цитокините свързани с Th2, Th17 и Treg клетъчни линии в алергичното възпаление на системно (в серум) и локално ниво (назален лаваж) в подкрепа на концепцията за Единен Дихателен Път.
9. Сред пациентите със сезонно протичащи алергични респираторни заболявания установихме, персистиране на алергичното възпаление извън поленов сезон. Посредством получената статистически значима разлика в нивата на Th2 цитокините изследвани в серума (събиран извън поленов сезон), между всички пациенти (АР и АР+БА) и здрави лица.
10. Участието на IL-17A се свързва с тежестта на протичане на алергичните респираторни заболявания, в нашето изследване установихме повишени нива на IL-17A сред пациентите с лека по тежест атопична БА спрямо подгрупата с АР.
11. Статистически значимо повишените нива на регулаторните цитокини IL-35 и IL-10 (pg/ml) в серума на здрави контроли спрямо всички пациенти, както и установената силна корелация между двата цитокина, могат да играят важна роля за намаляване активността на подлежащото алергично възпаление при алергични респираторни заболявания.

VIII. Приноси

Теоретични приноси

1. За пръв път в страната беше направено проучване на възпалителните заболявания на горните дихателни пътища сред българската популация пациенти с хронична кашлица.
2. Потвърди се значимостта на **по-голямата давност на възпалението на ГДП** относно **по-голямата продължителност** на хроничната кашлица – над 12 месеца.
3. За пръв път сред изследваната популация български пациенти се установи като най-чест симптом сред пациентите с хронична кашлица – **задно носно стичане (post nasal drip - PND).**

4. Беше проведено подробно проучване на влиянието на PND спрямо други показатели от ГДП и ДДП сред пациентите с хронична кашлица, непубликувано досега в медицинската литература.
5. Сред изследваните от нашата популация пациенти, най-често установените заболявания водещи до кашлица са: заболявания на ГДП, новодиагностицирана БА, VCD, ГЕРБ, ятрогенна кашлица от приема на АСЕ инхибитор.
6. Чрез настоящия дисертационен труд беше реализирано оригинално изследване на клинично и имунологично ниво посредством цитокинов профил – изследван от назален лаваж, оценяващ локалното алергично възпаление на ГДП и от периферна кръв – определящ влиянието му на системно ниво.
7. Според нас за пръв път в страната беше проведено изследване на **регулаторни цитокини – IL-10, IL-27 и IL-35** сред пациенти с алергични респираторни заболявания, проявяващи се с АР и АР + лека атопична БА.
8. Представихме участието на оспорвания **IL-17A** в алергичното възпаление, установявайки **повишените му нива** в **серумни проби** при всички пациенти и в отделните подгрупи с **алергични респираторни заболявания (АР и АР+БА)**. По-високи нива на цитокина измерихме при **леко протичаща БА**.

Приложни приноси

1. Извърши се проучване на най-често установеният сред пациентите с хронична кашлица симптом от ГДП – PND. За пръв път се потърси зависимост между него и други показатели от ГДП и ДДП – като вида възпаление на ГДП (ринит – АР, НАР; ХРС; Полипоза), VCD, от ФИД - FEV1, FEF_{25-75}. И въпреки липсата на статистическа значимост, търсенето на зависимост с гореизброените показатели не беше описана досега в медицинската литература.
2. Дисертационният труд проучи и намери висока честота на най-оспорвания през последните години симптом - PND, като причина за кашлицата. На този етап в България липсват други публикации по този проблем.
3. Посредством проведените изследвания сред пациентите с хронична кашлица, ние публикувахме първото за нашата страна изследване за участието на болестите на ГДП, като етиологична причина за хроничната кашлица.

4. Беше предложен клинично-диагностичен алгоритъм, който би дал насоки в клиничната практика посредством стъпаловиден подход на действие при алергични и неалергични болести на ГДП и ДДП в контекста на „ Единния дихателен път “.

IX. Публикации свързани с дисертационния труд:

1. Velikova Ts, **Naydenova К**, Dimitrov V. (2018). Mucosal Inflammation in Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma - Two Sides of a Coin. Clinical Research in Immunology.1(1):1-2.

2. **Найденова К**, Русеков Н, Димитров В. (2018). Корелации между алергичен ринит и бронхиална астма като доказателство за Единния дихателен път. Алергии, Хиперсензитивност и Астма, 14(1):53-58.

3. **Найденова К**, Димитров В. (2018). Алергичният ринит като предшественик на астмата. Торакална медицина,11(1); 30-41.

4. **Найденова К**, Великова Ц, Димитров В. (2020). Оценка на алергичното възпаление на носната и бронхиална лигавица чрез изследване на цитокини в периферна кръв във връзка с диференциалната диагноза на бронхиалната астма. Торакална медицина, 12(2-3).

5. **Naydenova K**, Dimitrov V, & Velikova T. V. (2021). Study of some aspects of IL-5 role in the allergic respiratory pathology - allergic rhinitis and associated bronchial asthma. American International Journal of Biology and Life Sciences, 3(1): 33–39.

6. **Найденова К**, Димитров В. (2021). Диференциална диагноза на кашлицата при пациенти със заболявания на горните дихателни пътища. Обща медицина, 23(6) 67-72.

7. Doneva M, Milushewa P, Dimitrova M, Kamusheva M, Stoitchkov J, Petrova G, **Naydenova K**, Krusheva B, Dimitrov V, Laki D (2022) Quality of life, control of treatment and satisfaction of patients with asthma in Bulgaria: a pilot study, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 36:1, 481-488. (**IF= 1.762**)

8. Участие в научен конкурс „Млад изследовател 2020“ (Договор № Д-75/24.06.2020г, вх. № 8299/19.11.2019), оценен с висока оценка.