

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

д-р Елена Николова Паскалева – Георгиева

**ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВЕН
СИНДРОМ В РАННА ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

АВТОРЕФЕРАТ

на

дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

научна специалност: педиатрия

номенклатура 03.01.50

научен ръководител: доц Адриана Анадолийска, д.м.н.

СОФИЯ

2015г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

д-р Елена Николова Паскалева – Георгиева

**ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВЕН
СИНДРОМ В РАННА ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

АВТОРЕФЕРАТ

на

дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

научна специалност: педиатрия

номенклатура 03.01.50

научен ръководител: доц Адриана Анадолийска, д.м.н.

рецензенти: проф Тодор Попов, д.м.

проф Александър Куртев, д.м.н.

проф Мирослава Бошева, д.м.н.

проф Ваня Недкова, д.м.

СОФИЯ

2015г.

Дисертационният труд е разгърнат върху 146 страници, съдържа 65 цветни фигури и 8 таблици. Литературната справка включва 243 източника, от които 26 на кирилица, останалите на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрата по педиатрия, МУ – София.

Защитата ще се проведе на 16.04.2015 год.

Използвани съкращения:

АБ - антибиотик

АБКМ – алергия към белтъка на кравето мляко

АД - атопичен дерматит

АР – алергичен ринит

БА – бронхиална астма

БОС – бронхообструктивен синдром

БПД – бронхопулмонална дисплазия

ГЕР – гастро-езофагеален рефлукс

ГЕРБ – гастроезофагеална рефлуксна болест

ГДП – горни дихателни пътища

ДДП – долни дихателни пътища

ИКС – инхалаторни кортикостероиди

ИгЕ – имуноглобулин Е

КПИО – Клиника по пулмология с интензивно отделение

КФ - кистична фиброза

ОИГДП – остра инфекция на горните дихателни пътища

СБАЛДБ – Специализирана болница за активно лечение по детски болести

СЗО – Световна здравна организация

ССС – сърдечно-съдова система

ТБЦ – туберкулоза

ТЕФ – трахеоезофагеална фистула

УНГ – уши, нос, гърло

Хб – хемоглобин

ХОБК – хронична обструктивна болест на кърмачето

GINA – Global Initiative for Asthma

IgE – Immunoglobulin E /имуноглобулин Е/

RSV – respiratory syncytial virus /респираторно-синцитиален вирус/

RhV – rhinovirus /риновирус/

Th – T helper cell /Т хелперни клетки/

Въведение

Бронхообструктивният синдром /БОС/ заема централно място сред проблематиката на детските болести.

Ранното детство е период на адаптация, както и съсредоточие на редица състояния, последица на сложни и невинаги ясни перинатални взаимодействия. Генетична предопределеност в съчетание с външни влияния рефлектират върху морфологичната и функционална зрялост и пълноценност на индивида, формират склонността му към широк спектър от болестни изяви.

Нормалното съзряване, ефективната първична и вторична профилактика на белия дроб се явяват решаващ фактор за предотвратяване на заболяемостта и инвалидизацията на възрастната популация.

Заболяванията на дихателната система са най-честият повод за търсене на лекарска помощ в ранната детска възраст. Най-голям превес сред тях имат тези, които се извяват с бронхообструктивен синдром.

БОС обединява в себе си състояния със сходна и в същото време различна етиологична, патоморфологична и клинична характеристика, изследването на която привлича усилията на множество краткосрочни и дългосрочни проучвания с различен популационен обхват в световен мащаб.

Афоризмът на Jackson, обръща внимание на факта, че „не всичко, което свири, е астма“. Определен дял от децата, обаче, още в тази ранна възраст демонстрират прояви на астма. В същото време настоящата медицинска практика не е в състояние да определи тези от тях в предклинична фаза, липсват надеждни клинични маркери за разграничаване на фенотиповете, както и международен консенсус за диагноза и лечение. Фенотиповете, използвани в епидемиологичните проучвания / транзиторно или персистиращо свиркане/, могат да бъдат определяни само ретроспективно, което затруднява включването им в диагностичния процес.

Диагностичният подход при бронхообструктивния синдром в ранна детска възраст включва търсения по отношение на три основни групи заболявания: бронхиална астма, рецидивиращо „свиркане“, свързано най-често с вирусна инфекция, и трета, по-широка група етио-патогенетично разнородни заболявания с клинична проява на „свиркане“, които като цяло могат да се разделят и на функционални или обратими и органични или необратими.

Намирането на успешни клинични и параклинични маркери за оценка на фенотипа на „свиркащото дете“ и особено на това с мултитригерозно „свиркане“ все още е проблематично.

В този смисъл възможно по-детайлният анализ на установените до този момент факти би позволил по-аргументиран и системен подход както в диагностицирането, така и в лечението на най-честите проявления на БОС в ранното детство, а създаването на диагностично-терапевтичен алгоритъм би улеснило ежедневната работа на педиатрите, би подобрило терапевтичния подход и крайната прогноза на бронхообструктивния синдром.

Цел и задачи:

Цел на разработката

Да се определи диагностична и терапевтична стратегия при болни с бронхообструктивен синдром във възрастта от една до три години.

Задачи

1. Да се изготви обобщена класификация на заболяванията, изявяващи се с прояви на бронхообструктивен синдром в ранната детска възраст.
2. Да се изследват и систематизират причините, предразполагащи към развитие на функционален или обратим БОС, валидирани чрез големи епидемиологични проучвания.
3. Да се установят клиничните особености на рецидивиращите прояви на бронхиална обструкция – време на изява, тежест, честота.
3. Да се оцени прогностичното значение на най-меродавните анамnestични и клинични критерии за развитие на БОС.
4. Да се оцени прилагането на съществуващия в момента терапевтичен подход и влиянието му за персистиране на бронхообструктивните прояви.
5. Да се изработи удобен за ежедневната практика диагностично-терапевтичен алгоритъм

Материал и методика

Материал

Група от болни деца

В разработката са включени 112 деца, преминали през КПИО на СБАЛДБ или детски пулмологичен кабинет от м. септември 2006 година до м. април на 2014 година, чиито родители са дали съгласие да бъдат включени в изследването. В хода на наблюдението са **редуцирани до 103**.

Основание за включване – поне два пристъпа на бронхиална обструкция, проявени преди навършване на тригодишна възраст, диагностицирани и регистрирани от лекар.

Основание за изключване – деца с вродени аномалии на бронхо-пулмоналната система, муковисцидоза, туберкулоза, деца с чуждо тяло в бронх, сърдечно-съдови и нервно-мускулни заболявания, отказ за попълване на декларация за информирано съгласие или пропуски в обработваната документация.

Група от здрави деца- контроли

В качеството на контроли са включени 65 здрави деца, чиито родители са дали съгласие да участват в изследването. В хода на обработката на документите са **редуцирани до 52.**

Основание за включване – възраст над три навършени години и липса на прояви на бронхиална обструкция / бронхиолит, пневмония с обструктивен синдром, обструктивен бронхит, астматичен бронхит/.

Основание за изключване – възраст под три навършени години, наличие на макар и един пристъп на бронхиална обструкция и пропуски в попълването на документацията.

Методика

Настоящата разработка представлява обсервационно проучване с продължителност минимум една календарна година, което включва:

Обработка на основната група

- Подробна анкета, попълвана от родителите, даваща информация за фамилна анамнеза, анамнеза на развитие, начало, ход на заболяването и терапевтичен подход /Приложение №1/
- Физикален преглед със снемане на антропометрични данни, общ преглед, УНГ/ определен от специалист по УНГ/ и белодробен статус
- Ро-графия на бял дроб
- Лабораторни изследвания - ПКК с ДКК, смив от носоглътка за вирусологично изследване, носен секрет, КАП при деца, навършили в хода на наблюдението 4 години
- Обработка на медицинска документация: истории на заболяване, епикризи, консултативни прегледи от други специалисти /алерголог, гастроентеролог/
- Декларация за информирано съгласие

Обработка на контролната група

- Подробна анкета, попълвана от родителите, която дава информация за фамилна анамнеза, анамнеза на развитие и заболявания до този момент / Приложение №2/
- Декларация за информирано съгласие / Приложение №3/

Статистическа обработка

Етапи на работа

1. *Етап:* Изследване на рисковите фактори на база болни деца/ контроли върху следните показатели, възможни рискови фактори за развитие на БОС:
 - Месец на раждане
 - Алергична предиспозиция /по линия на бащата, по линия на майката, по линия на братя и сестри, по линия на други роднини/

- Тютюнопушене в семейството /майка, баща, двама родители, други членове на семейството, пушене по време на бременността/
- Ход на бременността /едноплодна или двуплодна; протичане на бременността-кървене, инфекции; поредност на раждането/
- Раждане /механизъм на раждане – пер виас натуралис, чрез секцио, чрез налагане на вакуум екстрактор; реанимационни мерки и интубация; тегло при раждането – нормално или с определена степен на ниско тегло /1. степен 2500,0 – 2000; 2. степен 1500,0 - 2000,0; 3. степен 1000,0 – 1500,0; 4. степен под 1000,0/
- Прилагане на антибиотик / през първата седмица; през първата година – еднократно, двукратно, трикратно, четирикратно и повече от четири пъти/
- Хранене /продължителност на кърменето, период на въвеждане на адаптирано мляко, захранване с немлечна храна/
- Прием на вит Д / продължителност: 3 месеца, 6 месеца, 1 година, по-дълго от една година/
- Отглеждане на домашно животно/рибки, куче, котка, птици, повече от едно домашно животно/
- Личен атопичен терен /атопичен дерматит, алергичен ринит, уртикария, алергичен конюнктивит/
- ГЕР, ГЕРБ
- Наличие на аденоидна вегетация / установена аденоидна вегетация, оперирана аденоидна вегетация/
- Начало на посещаване на детско заведение / преди навършване на една година, до навършване на две години, до навършване на три години, след третата година/
- Актуално тегло

2. *Eman*: Изследване характеристиката на пристъпите:

- Първи пристъп – време на изява и тежест.

Време на изява – през първия месец, между първия и третия месец, между третия и шестия месец, между шестия месец и края на първата година, между първата и втората година, между втората и третата година от живота

Тежестта на пристъпа се определя в три категории: лек - преминал само под въздействие на β_2 адrenomиметик, тежък – прилаган освен β_2 адrenomиметик орален или парентерален глюкокортикоид, много тежък – наложил болнично лечение.

- Интервал между първите два пристъпа

Проследява се повторен епизод в рамките на 3 месеца след първия, в рамките на шест, една година и повече от една година.

- Честота на пристъпите за една година

Разглеждат се в следните категории: един път годишно, два пъти, три пъти, четири пъти, повече от четири пъти годишно, ежемесечно и протрахирано свиркане / непрекъснато в продължение на повече от един месец/.

- Вероятна непосредствена причина за пристъпа

Изследва се наличието на ОИГДП, влиянието на физическо усилие, на промени във времето – язко застудяване, мъгла, дъждовно време, на емоции – смях, силен плач.

- Биомаркери на алергичното възпаление - периферна еозинофилия

Определя се според броя на еозинофилите в периферна кръв. За положителни се приемат стойности от 350 – 700 клетки/мм³, измерени в поне една проба през целия период на наблюдение; изразена еозинофилия – над 700 клетки/мм³, измерени в поне една проба през целия период на наблюдение.

- Имунологични методи - КАП при деца, навършили 4 годишна възраст

3. *Eman*: Изследване на терапевтичния подход

- Начало на контролиращото лечение / според броя пристъпи до момента, интервал на въвеждане на контролиращо лечение според началната проява на симптомите
- Препарат на избор /инхалаторен кортикостероид - фликсотид или пулмикорт; левкотриенов антагонист/
- Противоалергичен медикамент
- Имунomodулиращо лечение /бактериални екстракти, от растителни продукти, синтетични лекарствени средства, комбинация от продукти/
- Диспансерно наблюдение

4. *Eman*: Определяне на основните рискови фактори за персистиране на БОС към петгодишна възраст

Определяне значението на основните рискови фактори, характеристиката на пристъпите и избрания терапевтичен подход за формиране на „персистиращо свиркане”, съгласно определението на Rusconi „свиркане през първите две години от живота и през последните 12 месеца”.

Изследването обхваща 58 деца, навършили 5 години в хода на наблюдението: 38 от мъжки и 20 от женски пол. От тях поради непълнота на данните при стъпковата многофакторна бинарна логистична регресия отпадат четири.

Статистически методи

SPSS 19 Методът е използван за обработка на данните от всички 155 деца, болни и здрави контроли, с метода χ^2 през 1.,2. и 3.етап от разработката.

Date Mining Методът е използван за обработка на резултатите на групата деца, навършили 5 години в 4.етап от проучването. От единадесет релевантни статистически метода системата избира трите най-подходящи, сред които използваните два:

- CHAID – Chi-Square Automatic Interaction Detection
- Logistic regression – стъпкова многофакторна бинарна логистична регресия

Резултати и обсъждане

БОС е сложен симптомокомплекс, подходът към който включва широк кръг анамнестични, клинични, хематологични, имунологични и терапевтични дейности.

Възрастта е първият фактор, който дава основание за диференциране на нозологичните единици с ранно клинично проявление – вродени малформации на дихателната, сърдечно-съдовата и храносмилателната системи, бронхо-пулмонална дисплазия в по-широкообхватната група на ХОБК или прояви на имуен дефицит.

Протичането на заболяването, под формата на остри епизоди или с рецидивиращи прояви, предопределя диференцирането и изключването:

- ✓ на остри инфекциозни заболявания, на последици от иритативното действие на външни фактори или остра левостранна сърдечна слабост, водещи до *оток и обструкция на бронхиалното дърво*;
- ✓ на остри *аспирационни прояви* като чуждо тяло в бронх или резултат от повтарящи се епизоди на ГЕР с изява на локализирана или генерализирана бронхиална обструкция;
- ✓ на *бронхиална хиперсекреция* в хода на остри инциденти или в съчетание със затруднено почистване при хронични процеси като бронхиектазии, КФ или първична цилиарна дисфункция;
- ✓ на хронично рецидивиращия ход на *ендогенни лезии* /стриктури, тумори, грануломатозни лезии, облитериращ бронхиолит, БПД/ или *екзогенна компресия* /туморни маси, бронхо-пулмонални кисти, ТБЦ/ със стесняване на различни нива на лумена на бронхиалното дърво;
- ✓ на *бронхиална хиперреактивност*, която обуславя както еднократни така и рецидивиращи прояви на бронхиална обструкция;

В по-общ смисъл клиничните особености на различните заболявания се предопределят от подлежащите **патогенетични механизми**, водещи до развитието на *функционални или обратими и органични или необратими* промени, съобразяването с които може в голяма степен да улесни диференциално-диагностичния процес.

Те биха могли да бъдат обобщени по начина, представен на таблица № 2.

В основата на настоящото изследване са функционалните или обратими, но рецидивиращи процеси, определяни най-често като вирусиндуцирана бронхиална обструкция или ранна проява на бронхиална астма.

Сложното взаимодействие между протективни, предразполагащи и рискови фактори определя изявата, а в следствие и персистирането на основните механизми, които осъществяват БОС и предопределят прерастването му или не в бронхиална астма.

Възраст	Патофизиологичен механизъм		Нозологична единица	
кърмаческа	1. малформации		Трахеобронхиални аномалии – малации, стенози, кисти, вроден лобарен емфизем, ТЕФ, васкуларни пръстени	
	2. белодробни изменения в неонаталния период		Хронична обструктивна болест на кърмачето	
	3. имунодефицитни състояния		IgA дефицит, комбиниран имуноен дефицит	
предучилищна	4. други заболявания		bronhiektации, кистична фиброза, цилиарна дисфункция, ендобронхиални тумори и грануломатозни лезии, бронхиални или трахеални стенози, облитериращ бронхиолит, ТБЦ, Ту маси, бронхо-пулмонални кисти, белодробна хемосидероза	
	4.1. необратими			
	4.2. обратими	бронхиална хиперреактивност		реакция на свръхчувствителност, астма, БОС, индуциран от физическо усилие
		оток на бронхите и бронхиална хиперсекреция		инфекции, инхалиране на иритативни в-ва, холинергични медикаменти, повишено пулмонално венозно налягане
		аспирация		чуждо тяло
		с прояви на атопия		реакция на свръхчувствителност, астма
	4.2.2. с рецидивираше протичане	без данни за атопия		БОС, индуциран от физическо усилие, парализа на гласните връзки, транзиторно, вирусиндуцирано ”свиркане”, ГЕРБ

Табл. №2. Обобщена класификация на заболяванията с БОС в ранното детство

Общи данни – брой включени деца, разпределение по пол, средна възраст и период на наблюдение

включени деца	брой	мъже	жени	средна възраст	проследяване
1. болни	103	67 65%	36 35%	5,98 год. /1,5 – 13,58/	4,35 год. /1,-7,7/
2. здрави/ контроли	52	23 44,2%	29 55,8%	5,36 год. /3-12,08/	
общо	155	90 58,1%	65 41,9%	5,41 /1,5-13,58/	

Табл.1. Общи данни

Разпределението по пол в двете групи показва статистически значима разлика в полза на тези от мъжки пол / $p < 0,05$ и коефициент на Крамер 0,199/.

1. етап: Изследване на рисков фактори

Възрастовият фактор, както е упоменато и в становището на GINA от 2014 година, ограничава обема диагностични процедури, свеждайки ги до детайлна фамилна и развойна анамнеза, целенасочен клиничен преглед и проследяване, и в много по-малка степен до прилагане на хематологични, имунологични, рентгенологични и други лабораторни показатели.

В този смисъл познаването на **рисковите фактори, отговорни за възникването на БОС в ранна детска възраст, изследвани на база случай/ контрола**, осветляват проблема в **етиопатогенетичен аспект**, като в същото време съставляват основата на едно по-задълбочено анамнестично търсене.

Перинатални фактори

Задълбоченият поглед върху перинаталните фактори на влияние представя взаимодействието между условията на околната среда и наследствената предразположеност на организма за детерминиране на индивидуалните му морфологични и функционални особености.

Едноплодната или двуплодната бременност създават различни условия за правилно хранене и пространство за нарастване на плода. Предположението, че двуплодната бременност предполага известни ограничения пред морфологичното съзряване с последващата склонност към по-чести дихателни инфекции или развитие на БОС, не се потвърждава от събраните в настоящата разработка данни.

По-съществено значение за изява на бронхиална обструкция в ранната детска възраст има **протичането на бременността**. Установяват се съществени различия

между групите на здравите и болните деца, които са сигнификантни за представителите от мъжки пол. При 48, или 92,3% от здравите деца /n=52/, бременността е протичала нормално срещу 74, или 71,8% от болните /n=103/. Сред тези, които съобщават за патологична бременност, най-голям е дялът на съобщаващите за кървене – 10,7% при болните срещу 3,8%, при здравите, следвани от случаите с наличие на контракции и повръщане – 9,7% при болните, спрямо 3,8% при здравите, с инфекция от страна на майката – 3,9% / 0% при здравите/ и други причини – 3,9% при болните / 0% при здравите/. Хормонален дисбаланс и плацентарна недостатъчност или инфекции от страна на майката с последващ амнионит променят условията, в които се развива плодът и се осъществява т.н. „пренатално програмиране“.

Няма съществена разлика в *породността на раждането* за възникване на БОС. Равнозначно е съотношението болни/здрави и по отношение на фактора *механизъм на раждане*. По нормален *механизъм* са родени 55, или 53,4% от болните деца /n=103/ и 27, или 51,9% от здравите /n=52/. Не се потвърждава очакваното обременяване при децата, родени чрез цезарово сечение, пропуснали вътреутробната реабсорбция, както и механичното освобождаване на белия дроб от течност и произтичащата от това склонност към транзиторна тахипнея и други прояви на респираторен дистрес синдром у новороденото.

По-важни за разглежданата тема се оказват първите минути след раждането при децата, изплакали спонтанно, и тези, при които се е наложил някакъв механизъм на стимулиране на дишането. От всички изследвани 155 деца 136, или 87,7% *изплакват* спонтанно, а 19, или 12,3% от тях след мерки за стимулиране на спонтанното дишане.

От тези, които изплакват след реанимация /n=19/, 84,2%, са сред болните, а само 15,8%, са сред здравите. Разликата е значителна, макар и несигнификантна. 10,7% от болните /n=103/, са интубирани спрямо 7,7% от здравите /n=52/, 8,7% от здравите, са поставени на кислород за повече от едно денонощие спрямо 0% от здравите. Съществен е дялът на децата от женски пол, които са изплакали след аспирация или друг вид стимулация, както и на тези, при които са били необходими *специални реанимационни мерки* като интубация /11,1% от болните, n=36/ спрямо 0% деца от здравите или подаване на кислород за най-малко едно денонощие /13,9% от болните, n=36/ спрямо 0% деца от здравите. В случая разликата е сигнификантна при $p < 0,05$ и коефициент на Крамер 0,360. Заедно с неврологичните увреждания засягането на белия дроб е сред най-честите перинатални увреждания, без да може да се даде обяснение на установеното в настоящата разработка различие по пол. В случая прилагането на реанимационни процедури е мерило за тежестта на състоянието през пълните денонощия след раждането. В групата на болните интубирани деца /n=11/ само 28,57% са от двуплодна бременност, 45,45% са с трета и четвърта степен на ниско теллоно, 81,8% са получавали АБ през 1. седмица, а 72,72% са получавали АБ и през първата година, като при 45,5% от всички той е прилаган четирикратно, което навежда на мисълта за съчетано въздействие между морфологичната незрялост, имунологичната непълноценност и допълващата роля на провежданото антибиотично лечение, особено на това през цялата първа година.

Теглото при раждане е съществен белег за въздействието на пренаталните фактори върху формирането на детския организъм. Изследваните 155 деца са с тегло при раждането от 620,0 до 4800,0. 21деца, или 13,5% от всички, са с различна степен на ниско тегло: 9,6% от здравите и 16,5% от болните. Децата с ниско тегло *получават първия си*

пристъп на бронхиална обструкция на по-ранна възраст в сравнение с тези, родени с нормално тегло. 18,75% от родените с ниско тегло / $n=16$ / получават първия си пристъп през 1. месец след раждането спрямо 4,59% от родените с нормално тегло / $n=87$ /, 68,75% от родените с ниско тегло получават първия си пристъп на бронхиална обструкция преди навършване на 6 месеца спрямо 33,3% от тези с нормално тегло. Съотношението е статистически значимо при $p<0,05$ и кофициент на Крамер 0,328.

Ниското тегло само по себе си *няма отношение към честотата на пристъпите в последствие*, което е в унисон с представата, че причината за епизодите на бронхиална обструкция е морфологичната и функционална незрялост на белия дроб, вероятно в съчетание с по-голяма податливост към инфекции като последствие от непълноценното функциониране на имунната система, но с възможност за компенсиране в процеса на цялостно съзряване.

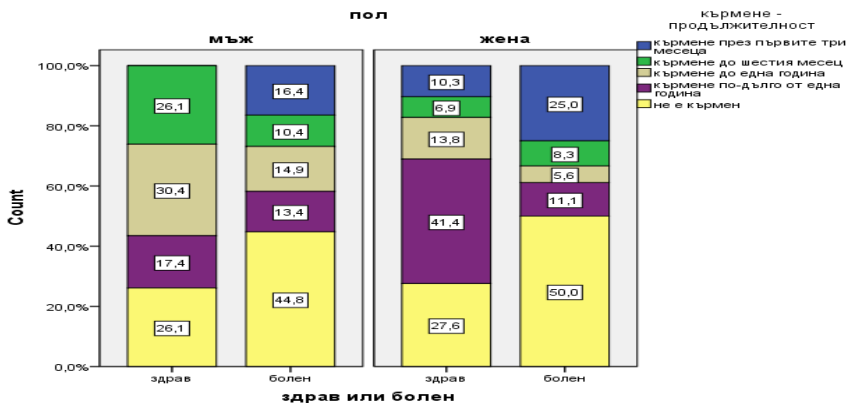
Темпът на наддаване на тегло през първата година след раждането е проследен при сравнително малък брой, $n=59$, или 38,1% от всички деца / $n=155$, което не позволява извеждане на генерални изводи. Сред тях 36 са от групата на здравите и съставляват 69,2% от нея и 23, или 22,3%, са от групата на болните. Докато кривите на нарастване при здравите и болните деца почти съвпадат в частта на нормалното наддаване на тегло за една година, рязко се разграничават при тези, които демонстрират екстремно наддаване на тегло над 6x - 4,9%, от болните деца.

Месеца на раждане се свързва с по-голяма вероятност от контакт с инфекции през първите месеци от живота, в случай че детето е родено през зимата или пък с повече часове, прекарани на открито, с по-продължителен контакт със слънчевите лъчи и изработване на витД, както и с по-ниска честота на инфекциите, ако е родено през пролетта и лятото. Пролетта и лятото същевременно са периодите на поленова инвазия, което би имало отношение към разгръщане на един личен атопичен терен.

Като цяло ражданията на всички изследвани деца са разпределени равномерно през различните сезони на годината. Разпределени по групи на здрави / $n=52$ / и болни/ $n=103$ / се вижда, че сред здравите е най-малък дялът на тези, родени през зимата – 5 деца, или 9,8%, спрямо 28 или 27,2% от болните, а най- голям на тези родени през пролетта и лятото – по 16 деца, или 31,4%, спрямо 22, или 21,4%, от болните, родени през пролетта и 28 или 27,2%, родени през лятото, 14 деца, или 27,5% от здравите, са родени през есента, спрямо 25, или 24,3% от болните. Разпределени по пол различията касаят основно момчетата. 23 от болните момчета, или 34,3% / $n=67$ /, са родени през зимните месеци януари, февруари и март, срещу 2 деца, или 8,6% от здравите / $n=23$ / . Разликата е статистически значима при $p<0,05$ и коефициент на Крамер 0,353.

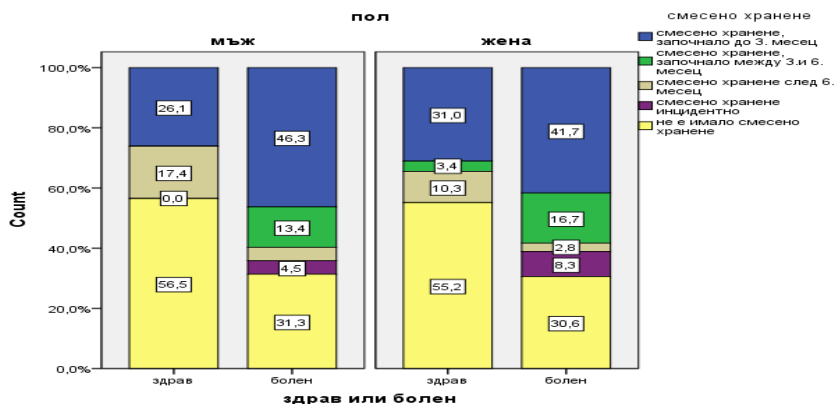
Изследване на базата на анкета, не дава възможност да се получи достатъчно ясна картина за *ролята на вит Д* като рисков фактор за развитие на БОС в ранна детска възраст. Проследяването на нивата, обаче, е изключително важно с оглед на наблюденията за промените в метаболизма му в условията на терапия с глюкокортикоидните препарати, както и за сигнификантната роля на витамината върху моделирането на ефекта на кортикостероидите върху костното съзряване.

Без **ролята на кърменето** да се свежда единствено до предотвратяване на развитието на атопия, настоящото изследване потвърждава сигнификантната разлика между децата на естествено хранене и тези, които не са кърмени, за развитие на бронхообструктивен синдром в ранна детска възраст. Два пъти е по-висок делът на здравите деца, кърмени до една година, спрямо същата група от болните. Различията са сигнификантни при $p < 0,005$ коефициент на Крамер 0,329. Освен че делът на кърмените е по-голям при здравите, отколкото при болните, при тях и **продължителността на кърмене** е по-голяма. Установените различия са сигнификантни както при лицата от мъжки пол / $p < 0,05$ и коефициент на Крамер 0,342/, така и при тези от женски / $p < 0,05$, коефициент на Крамер 0,413/. Фиг.1.



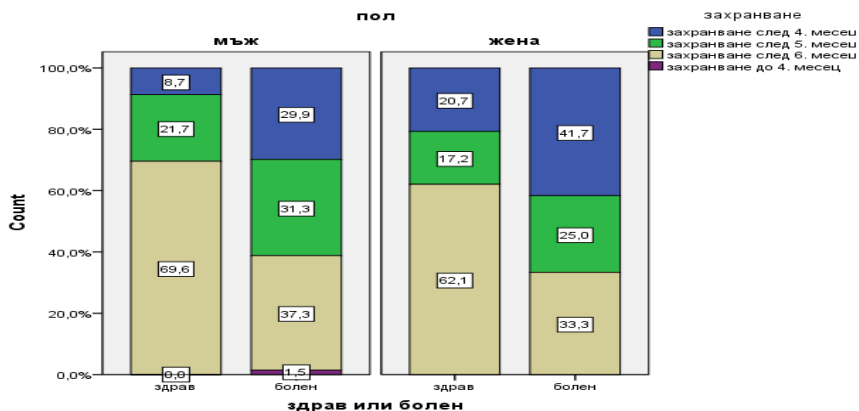
Фиг.1. Кърмене – продължителност

Според настоящата разработка съществува сигнификантна зависимост между **периода на ранно въвеждане на адаптирано мляко** и проявите на БОС. Най-голям дял сред болните имат, тези, при които адаптираното мляко е въведено до 3. месец – 46, или 44,7% от болните / $n=103$ /, спрямо 15, или 28,8 % от здравите, при които най-висок е делът на тези, които не са приемали адаптирано мляко – 29, или 47,54%, спрямо 32, или 31,1%, от болните. При здравите няма инцидентно дохранване с адаптирано мляко за разлика от болните / 6 деца или 5,8%/. Разликата е статистически значима при $p < 0,001$ и коефициент на Крамер 0,363 общо за всички и при тези от мъжки пол – $p < 0,05$ и коефициент на Крамер 0,297, а при жените $p = 0,053$ при коефициент на Крамер 0,379. Значението на кърменето за развитието на имунната система и предотвратяване на инфекциите в кърмаческа възраст вероятно е един от протективните механизми за развитие на БОС. Освен с тенденция към алергизиране, ранното въвеждане на адаптирано мляко има отношение и към по-бързото наддаване на тегло, което от своя страна също е предразполагащ фактор за развитие на БОС.



Фиг.2. Смесено хранене

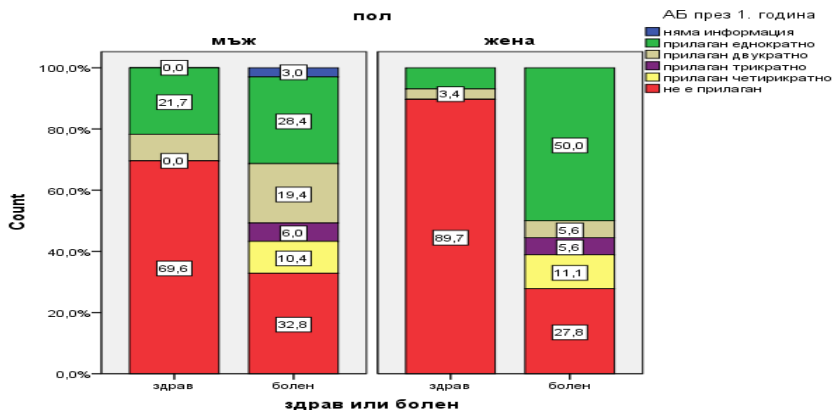
Сигнификантни различия се установяват и според *периода на въвеждане на немлечна храна* – $p < 0,05$, коефициент на Крамер 0,286. При разпределението по пол зависимостта е сигнификантна само при тези от мъжки пол – $p < 0,05$ с коефициент на Крамер 0,297.



Фиг.3. Захранване

Голям е делът от болните деца, захранени веднага след 4. месец – 35, или 34% /n=103/, срещу 8, или 15,4% от здравите /n=52/. Най-голям е делът на здравите деца, захранени след 6. месец – 34, или 65,4%, срещу 37, или 35,9% от болните. Тези данни са в известно противоречие с препоръките за захранване веднага след четвъртия месец и особено с изразеното становище, че деца, приемащи немлечна храна едва след четвъртия месец, са с по-висок риск от сенсibiliзация към храни. То не съпада и с твърдението на Du Toit, Poole, Jarvinen –Sero и съавтори, че въвеждането на зърнени култури или фъстъчени продукти преди шестия месец намалява риска от алергия към пшеница и фъстъци в по-късна възраст, а това е съществена част от храните с най-голямо значение за алергизирането в ранна детска възраст.

Показателни са данните за **прилагането на антибиотик в периода на новороденото и през първата година от живота**. При 20% от всички деца / n=155/ антибиотик е приложен още през първата седмица след раждането: 23,3% от болните /n=103/ и 13,5% от здравите /n=52/. Разликата макар и незначителна, е значителна. При разпределението по пол статистическа значимост се установява при болните момичета – 22,2% от болните /n=36/, срещу 3,4% от здравите /n=29/, p<0,05, при коефициент на Крамер 0,270. Трудно може да се даде логично обяснение на тази особеност, доколкото и в изследването на Alm не се съобщава диференциация по пол.



Фиг.4. Прилагане на антибиотик през първата година от живота

Фактът, че 50% от децата с прояви на бронхиална обструкция на фона на приложен антибиотик в периода на новороденото получават първи епизод на свиркане до 6. месец, е против хипотезата, изложена от Wickens и съавтори, че прилагането на антибиотик не е фактор, предразполагащ или потенциращ бронхиалната обструкция, а регистрирано съвпадение между епизоди на инфекция, изискващи антибиотично лечение и първи прояви на астма.

Всички деца, получили **един или повече от един антибиотични курса през първата година**, имат сигнификантно по-висока честота на проява на бронхобструктивен синдром в сравнение със здравите, което съответства на данните от останалите проучвания. Делът на болните, които са получавали антибиотик през първата година от

живота е 71 или 68,93% /n=103/ срещу 10 или 19,23% от здравите /n=52/. Разликата е статистически значима при $p < 0,001$ и коефициент на Крамер 0,471.

Съществува сигнификантна зависимост между броя на приложените антибиотични курсове и честотата на епизодите за една година при $p < 0,05$ и коефициент на Крамер 0,304. Не се откриват сигнификантни различия по пол. Не съществува корелация между броя, приложени антибиотични курсове през първата година, и честотата на епизодите с БОС през същата година, което също е против хипотезата за възможна обратна зависимост пристъп-антибиотик.

Настоящото изследване не открива статистически значимо различие в изявата на БОС в семейства на *пушачи и на непушачи*. Относителният дял сред непушачите / 61,6%/ е по-висок за семейства с болно дете /n=73/ в сравнение с тези със здраво / 38,4%/. Обучението на родителите, изработването на правилна представа за заболяването и възпитаването на отговорност сред тези, които се грижат за детето, вероятно е причина за това съотношение. Анкетата, на базата на която са формирани изводите, не конкретизира въпроса до пушене преди началото на заболяването и пушене в момента на попълване на документацията. Не може да се изключи и затаяване на истината пред вид широката пропаганда за вредата от тютюнопушенето и „отговорността” за заболяването на детето. Не се потвърждава и ролята на пушенето по време на бременността като рисков фактор за развитие на БОС. Майките са пушили при 12, или 7,8% от всички: 6 деца сред болните / 5,9% / при /n=102/ и 6 сред здравите / 11,5%/ от /n=52/ Причината може би е във факта, че този фактор е значим най-вече за „свиркане с късно начало”, което не е обект на настоящото изследване.

Алергична предиспозиция и личен атопичен терен

За изследване на алергичната предиспозиция са интерпретирани анкетните данни за прояви на алергия у майката, бащата, братя и сестри, баба, дядо и други родственици. Взети са предвид съобщения за наличие на алергичен ринит, атопичен дерматит или екзема, уртикария, астма, спастичен бронхит в детството, медикаментозна алергия, документирани от лекар.

По линия на майката 37,9% от болните /n=103/, и 36,5% от здравите /n=52/, съобщават за прояви на алергия. Статистическа значима зависимост се установява при момичетата. При 11,1% от болните момичета /n=36/, се съобщава за астма, а при 8,3% за спастичен бронхит в детството на майката. $P < 0,05$, коефициент на Крамер 0,447. Разделянето на астмата от спастичния бронхит до голяма степен е условно и зависи от възрастта, тъй като при голяма част от случаите, третирани като спастичен бронхит, се касае за недиагностицирана астма, а в други става дума за спастичен бронхит в детството, който според съвременните разбирания би могло да бъде отнесен към ранното транзиторно свиркане. **По линия на бащата** 29,1% от болните /n=103/, и 19,2% от здравите /n=52/, съобщават за някакви прояви на алергия. Следователно, алергичната предиспозиция се свързва предимно с прояви на астма от страна на майката, но ролята на бащата, макар и в несигнификантни стойности, е от съществено значение и за двата пола

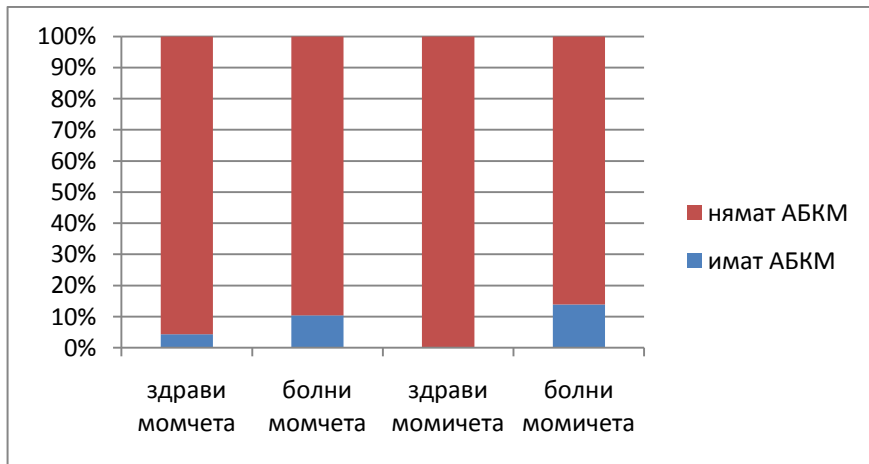
При братята и сестрите по-голям дял заболявания, свързани с атопия, се среща сред тези на болните – 31,7% /n=103/, 17,3% /n=52/. Разликата е съществена, но

несигнификантна. Най-голям дял сред сиблингите се пада на астматично болните – 13,6% /n=103/, спрямо 1,9% /n=52/ при здравите. В разпределението по пол също прави впечатление, че на първо място при болните деца е дялът на астматиците – 10,4% /n=67/, спрямо 0% /n=23/ при мъжете и 19,4% /n=36/, спрямо 3,4% /n=29/ при жените.

Анамнестичните данни за изява на заболявания с предимно алергичен характер **при баби, дядовци и други родственици** също са в полза на болните деца: при 42,7% /n=103/, спрямо 15,4% /n=52/. И при тях най-висок е дялът на астматиците – при 16,5% от болните спрямо 7,7% от здравите. Различията са статистически значими при $p < 0,005$ и коефициент на Крамер 0,385. Тази тенденция, макар и не в сигнификантни стойности, се запазва и при разделението по пол.

Това превръща факторът астма или спастичен бронхит в семейството във водещ за изявата на БОС в ранното детство, независимо от другите форми на алергия, и вероятно е във връзка с възможност за унаследяване на комплекс от фактори, формиращи както атопична, така и неатопична предиспозиция към БОС.

Една от проявите на личния атопичен терен като развитие на фамилно обусловената алергична предиспозиция и в същото време фактор за изява на БОС в ранна детска възраст е **хранителната алергия** и в частност алергията към белтъка на кравето мляко, установена при 13 деца или 8,4% от всички изследвани /n=155/, 92,3% от които са сред болните. Разликата е статистически значима при $p < 0,05$ и коефициент на Крамер 0,166. Разпределени по пол, резултатите са показателни основно за жените: 13,9% от болните деца /n=36/, срещу 0% от здравите /n=29/. Разликата е статистически значима при $p < 0,05$ и коефициент на Крамер 0,259. 10,4% от болните момчета /n=67/ спрямо 4,3% от здравите /n=23/ съобщават за АБКМ. Фиг.5.

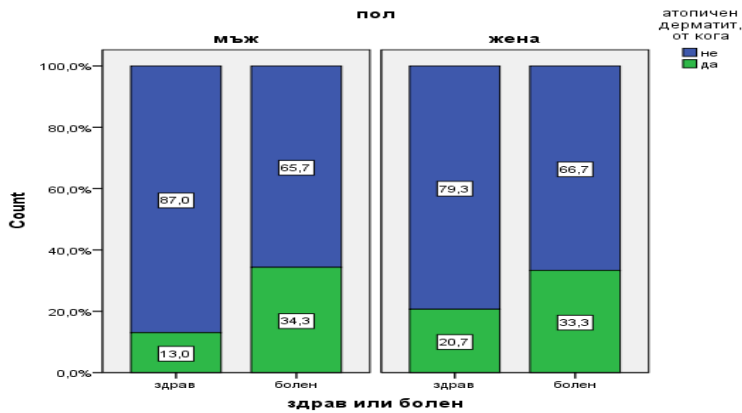


Фиг.5. Алергична предиспозиция - АБКМ

Най-голям е дялът на децата с проявена АБКМ, при които адаптирано мляко е внесено още през първото тримесечие – 30,8% и всички те са от групата на болните,

тоест с прояви от страна на дихателната система. Потвърждават се литературните данни за честотата на *атопичния дерматит сред децата с АБКМ* – 61,5% от тях /n=13/ спрямо 25,4% от тези които нямат такава /n=142/. Разликата е статистически значима при $p < 0,05$ / и коефициент на Крамер 0,222. Макар и в по-малка степен съществува различие и по отношение на *алергичния ринит* в двете групи: 38,5% в групата с АБКМ спрямо 15,5 % от тези без. Без да е сигнификантна / $p=0,07$ / се установява *тясна зависимост между наличието на АБКМ и честотата на епизодите на свиркане*: 50% от децата с АБКМ /n=12/ имат повече от 4 пристъпа годишно спрямо 28,6% от тези без /n=91/, 8,3% имат ежемесечни пристъпи спрямо 5,5% от тези без АБКМ, 8,3% съобщават за протрахирано свиркане спрямо 0% в другата група.

Само 9 от здравите деца /n=52/ съобщават за наличие на **атопичен дерматит**. Това съставлява 17,3% срещу 34% от болните, или 35 деца, при n=103. Разликата е сигнификантна $p < 0,05$, коефициент на Крамер 0,175. и се наблюдава и в разпределението по пол, но преимуществено при мъжете. Сигнификантна е разликата при болните деца с данни за **алергичен ринит** и при тези без прояви на БОС, но с данни за алергичен ринит: 24 деца /n=103/, или 23,3% от болните, срещу 3 деца /n =52/, или 5,8% от т.н. здрави – $p < 0,05$, коефициент на Крамер 0,242. Степента на зависимост се запазва и при разделението по пол, остава сигнификантна само при мъжете – $p < 0,05$, коефициент на Крамер 0,218, но е в подкрепа на твърдението, че навременното му лечение може да се окаже атрактивен метод за профилактика на бронхиална астма.



Фиг.6. Алергична предиспозиция – атопичен дерматит

22 от всички деца /n=155/ са с прояви на **уртикария**. Това съставлява 14,2%. От тях 16 са от групата на болните /n=103/, или 15,5% от тях, а 6 са от групата на здравите /n=52/, или 11,5%. Няма съществена разлика и в разделението по пол. Само при 9 от всички деца /n=155/ се съобщава за **алергичен конюнктивит**. 7 от тях са от групата на болните / n=103/ и съставляват 6,8% от тях, а 3,8% са от групата на здравите / n=52/.

По отношение на коморбидността / атопичен дерматит, ринит, астма/ е важно наблюдението на други автори като Pinart M. и съавтори, че тя не е случайна проява, а тези заболявания споделят общ механизъм на възникване, независимо от наличието или отсъствието на IgE сенсibiliзация, каквато присъства едва в 38% от случаите.

Гастро-езофагеален рефлукс

15 деца от групата на здравите /n=52/, или 28,8%, и 31 деца от тези с БОС /n=103/, или 30,09%, съобщават за повръщане през първите месеци след раждането. Понякога е разликата в дела на тези от тях, при които детски гастроентеролог е диагностицирал ГЕРБ – 33,33% от здравите с ГЕР /n=15/ спрямо 54,83% от болните с ГЕР /n=31/. И най-голяма е разликата в дела на тези, при които е предприето лечение, което от своя страна насочва и към по-голяма тежест на симптоматиката: 45,16% от болните спрямо 13,33% от здравите. Тези данни са в подкрепа на тезата, че **вероятно тежестта и податливостта на симптоми те на лечение са в основата на влиянието на ГЕРБ върху възникването на БОС в тази възраст**. Периодът, в който видимите симптоми на ГЕРБ изчезват / към десетия месец след раждането/, съответства на съобщените в литературата. Няма статистически значима зависимост между наличието на ГЕРБ и **времето на поява на първия епизод** на бронхиална обструкция. По-голям е дялът на тези деца с ГЕРБ, при които пристъпите се проявяват след шестия месец: при 23,5% между 6. и 12. месец, при 23,5% между 1 и 2. година и при 23,5% между 2. и 3. година. Много е вероятно преминаването в изправено положение да намалява видимите прояви на ГЕР, но да остават да персистерат епизоди с микроаспирации или да се развива т.н. „тих ГЕР”, причина за част от епизодите на БОС. Прави впечатление факта, че 88,2% от децата с диагностицирана ГЕРБ /n=17/ имат по 3 и повече пристъпа годишно в сравнение с тези, които нямат прояви на ГЕР – 73% /n=85/. Тази тенденция, макар и изразена в несигнификантна зависимост, говори в полза на **ролята на ГЕРБ за честотата** на изява на БОС. По-голям е дялът на децата с диагностицирана ГЕРБ, които попадат в групата на онези, които продължават „да свиркат” към петата година от живота – 58,3%. Следователно ролята на ГЕР и особено на ГЕРБ за възникването на БОС в ранна детска възраст е в зависимост от тежестта на проявите, а заболяването **има съществено значение за протичането и прогнозата на този процес**.

Резултатите от настоящото изследване подобно становището на Brand и съавтори *не дават категорично основание да се приме ГЕРБ за рисков фактор* в изявата на БОС в ранна детска възраст. Не винаги може да се установи с точност дали става дума за причинно-следствена зависимост или за коморбидност, още повече, че както ГЕРБ може да предизвика БОС, така и проявите на бронхиална обструкция могат да инициират ГЕРБ.

Посещение на детско заведение

Дялът на здравите и болните деца, посещаващи детско заведение, сред тези за които има информация, е сходен – 94,11 % от здравите /n=51/ спрямо 80,64% от болните /n=93/. Няма съществена разлика и във времето, в което болните и здравите деца тръгват на детска градина или ясла. Без да е статистически значима, е на лице **зависимост между посещаването на детски заведения и честотата на пристъпите** у децата с вече проявен БОС. Сред децата, които се отглеждат вкъщи, дялът на тези с повече от три пристъпа е най-малък. Вероятно веднъж проявена, склонността към изява на БОС се поддържа от относително по-честия контакт с инфекции в детските колективи.

Роля на инфекциите

Ролята на инфекциите в ранна детска възраст се смята за определяща в етиопатогенезата на бронхообструктивния синдром.

При 17 деца от групата на здравите / $n=52$ /, или 32,69%, спрямо 38 от групата на болните / $n=103$ /, които съставляват също 32,69% е установена **аденоидна вегетация**. Само при едно от здравите деца /1,9%/ разрастването на аденоидната вегетация, обаче, е наложило оперативна интервенция, за разлика от болните, при които това се е наложило при 17 деца /16,5%. Зависимостта е статистически значима при $p<0,05$ и коефициент на Крамер 0,242 и говори в полза на сериозно хронифициране на процеса, както и за наличието на изразена горно-фарингеална обструкция като вероятна предпоставка за развитие на БОС.

Смив от носоглътка е изследван при 25 деца от групата на болните / $n=25$ /. При 2 от тях /8%/ е **изолиран вирусен причинител** – респираторно-синцитиален вирус. При останалите 23 / 92%/ смивовете са отрицателни.

Проба от гърлен секрет за **бактериално носителство** е изследвана при 73, или 47,09% от всички деца / $n=155$ /: при 15 / 28,84%/ от здравите / $n=52$ / и при 58 / 56,31%/ от болните / $n=103$ /. Пробите са положителни при 60% от здравите / $n=15$ / и при 34,5% от болните / $n=58$ /. От патогенните микроорганизми, изолирани от носоглътка, и в двете групи преобладава *Staphylococcus aureus* / 72,72% при здравите, 47,82% при болните/, следван от *Streptococcus pyogenes* / 27,27% при здравите и 26,08% при болните/, *Moraxella catarrhalis* /13,04% само при болните/ и *Streptococcus pneumoniae* / в 13,04% от болните/. Тази находка противоречи на становището на Клинканова и някои други автори за ролята на бактериалната алергия във възрастта до 6 години. Тя приема, че делът и достига 56,1% сред двегодишните и намалява до 35,7% в предучилищна възраст. По-вероятна е тезата, че всяка инфекция, независимо от типа на първичната алергизация, може да провокира астматичен пристъп. Съвременните проучвания според Brand и съавтори отделят по-голяма роля на вирусните причинители, както и на механизми в развитието на бронхообструктивния синдром, които не са по типа на алергичната реакция. Малкият брой болни в настоящата разработка, при които е изследван смив от носоглътка за определяне на вирусен причинител, обаче, не дава възможност съобщаваните клинични прояви на вирусна инфекция при 65 деца, или 63,1% от болните / $n=103$ /, да се обективизират.

Съществени различия между здравите и болните деца се наблюдава и по отношение на *провеждането на имунизации* / $p< 0,05$ при коефициент на Крамер 0,306/. 2,9% от болните деца / $n=103$ / спрямо 0 от здравите / $n=52$ / са били освободени от имунизации, 1,9% от болните спрямо 0 от здравите са получили ваксина без коклюшна компонента, а при 11,7% спрямо 1,9% от здравите те са прилагани нередовно поради чести боледувания или други причини. Едва при 77,7% от болните спрямо 94,2% от здравите те са направени по имунизационен календар, а при 5,8% от болните към имунизациите по календар е приложен и Synflorix, какъвто не се е наложило да се прилага при здравите. Логично е при болните деца имунизациите да са отложени или прилагани нередовно, но това няма отношение към етиологията, а вероятно е следствие

от изявата на БОС. В унисон с литературните данни е налице протективен ефект, а не се установява повишаване склонността към „свиркане“ в резултат на имунизациите.

Роля на домашните животни

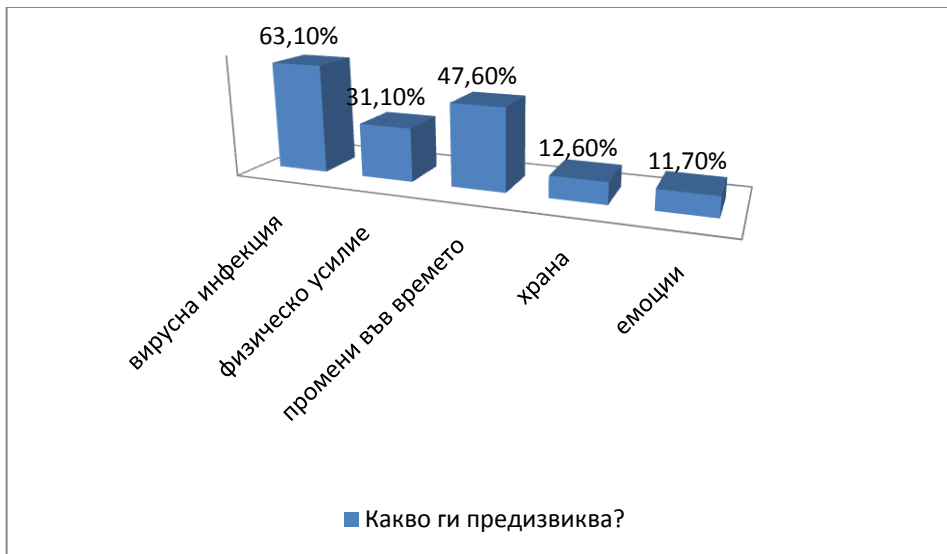
В семействата на 58 от всички деца / 37,41%/, сред които 26, или 50% от здравите / $n=52$ / и 30 или 29,12% от болните / $n=103$ /, се отглежда домашно животно. Най-много семейства със здрави деца отглеждат рибки – 17,3% и котки – 15,4%, 9,6%, отглеждат повече от едно домашно животно, 5,8% куче и 1,9% папагал. Различните видове животни, отглеждани от семействата на болните деца, са сравнително равномерно разпределени: 9,7%, отглеждат рибки, 6,8% отглеждат куче, 3,9% котка, 8,7% повече от едно домашно животно. Различията са в рамките на $p=0,05$ и коефициент на Крамер 0,285. Оказва се, че **наличието на домашно животно** няма отношение нито към склонността към бронхиална обструкция, нито към периода на първата и изява. Не съществува и пряка зависимост между отглеждането на домашно животно и честотата на пристъпите. Ограничените изследвания на специфичната сенсibiliзация към животински алергени не позволяват да се направи извод за степента на алергизиране у децата, в семействата на които се отглеждат или не се отглеждат домашни животни. Липсата на уточняване, дали става дума за отглеждане на домашно животно преди началото на заболяването, или по време на изследването, когато заболяването е факт и много от родителите са взели мерки за оздравяване на околната среда, пречат за категоричните изводи по този въпрос.

Обобщавайки данните от χ^2 анализа на рисковите фактори се открояват 10 със статистически значими и за двата пола разлики, които могат да бъдат съществен рисков фактор за развитие на БОС в ранна детска възраст: алергична предиспозиция, темп на нарастване на тегло, прилагане на антибиотик през първата година от живота, продължителност на кърменето и въвеждане на адаптирано мляко, период на хранване, наличие на атопичен дерматит и алергичен ринит, аденоидна вегетация, подлежаща на операция, и алергия към белтъка на кравето мляко.

2 етап: Характеристика на епизодите на БОС

Етиопатогенетичен аспект

Освен наличието на атопия, проявяваща се с атопичен дерматит, алергичен ринит или АБКМ, са проучени вероятните непосредствени причини за изява на „свиркане“ в съотношение, каквото е показано на фиг. 6. Не се установяват съществени различия по пол.



Фиг. 7. Какво предизвиква епизодите на бронхиална обструкция?

В най-голяча степен те се предизвикват от един /43,7%/ или два /28,2%/ причинителя, като в 63,1% се има пред вид наличието на вирусна инфекция, а в 47,6% промени във времето.

Клинични особености

Най-голям дял имат случаите, в които **пристъпът се извява за първи път** между 1.и 2. година – 35, или 34%, $n=103$: 18, или 26,9%, от момчетата / $n=67$ / и при 17, или 47,2%, от момичета / $n=36$ /. Това е периодът, в който децата вече не се кърмят, тръгват на детско заведение, проявяват се някои форми на личния атопичен терен. Това е и подгрупата с подчертана *алергична предиспозиция*: При 48,6% от децата единият от двамата родители има алергично заболяване, при 22,9% и двамата.

По отношение на *кърменето* прави впечатление че 25,7 % от тези деца / $n=35$ / са кърмени само през първите три месеца, а 42,9% изобщо не са кърмени. 71,4% съобщават за *личен атопичен терен*. 57,1% съобщават вирусната *инфекция* като причинител на пристъпа на бронхиална обструкция. На децата с първи пристъп между първата и втората година се пада и най-големия дял такива, които към петата година от живота продължават да получават пристъпи на бронхиална обструкция. Това са 35,3% при / $n=34$ /. Много е възможно през втората година от живота взаимодействието между алергичната предиспозиция с развитие на личен атопичен терен и ролята на инфекциите у все още морфологично и функционално незрелия организъм да е най-изразено и в следствие да предразполага към развитие на астма.

По отношение на **тежестта** най-често дебютът е с лек пристъп – при 49, или 47,6% от децата, $n=103$. В 13 от случаите, или 12,6%, той се окачествява като тежък, а при 41, или 39,8%, е много тежък. Приблизително същото съотношение се запазва и по пол. Проявите на личен атопичен терен не оказват съществено влияние върху тежестта на пристъпите. Без да е статистически значим белег, тежестта на първия пристъп се оказва от съществено значение за персистирането на „свиркането” след петгодишна възраст: 14,7% от децата които продължават да получават епизоди на бронхиална обструкция $/n=34/$ са били с тежък, а 41,2% с много тежък пристъп спрямо съответно 4,2 % и 33,3% от тези, които повече от година до навършване на петгодишна възраст не са получавали пристъп $/n=24/$.

Що се отнася до **интервала между първия и втория пристъп** при повече от половината - 59, или 57,3% от $n=103$, вторият пристъп се изявява до 3 месеца след първия, без разлика при мъжете и жените. В този смисъл трудно се покрива критерия за „свиркащо кърмаче”, споделен в литературата: „деца до две години с продължително свиркане не по-малко от месец или с поне 3 епизода на свиркане в разстояние от 2 месеца”. По-интересно е, че 13,6 % от всички получават втори епизод на свиркане година или повече от година след първия, което показва, че дори толкова дълъг интервал от време не е гаранция, че става дума за изолиран инцидент. Нещо повече, при 75% от тези деца $/n=8/$ епизодите на свиркане продължават и след навършване на пет годишна възраст.

Изследвайки **честотата на пристъпите** се установява, че най-голям дял от децата съобщават за повече от четири пристъпа годишно – 31,1% от $n=103$, а най-малък $/1%/$ за персистиращо свиркане. Честотата на пристъпите е по-голяма при децата с изявена алергична предспозиция. За клинично проявена алергия съобщават 63,2% от децата с по четири и 56,3% от тези с повече от четири пристъпа годишно. Децата с повече от четири пристъпа годишно съставляват и най-голям дял сред тези, които продължават да получават епизоди на БОС и след навършване на петгодишна възраст – 41,1% от $n=34/$.

Делът на мулти тригерните и епизодичните пристъпи е почти равен.

Антропометрични данни и лабораторни показатели

При 99 от болните деца, или 96,11%, е проследено **актуалното тегло спрямо ръста**. Последните за срока на наблюдение данни показват, че едва 24, или 24,2%, са с идеално тегло спрямо ръста, а най-голям е делът на тези с поднормено тегло - 40, или 40,4%.

Най-голям е делът на децата с нормален **брой еозинофили** в периферна кръв – 69, или 67%, при $n=103$ При 40, или 59,7%, от мъжете $/n=67/$ и при 29, или 80,6%, от жените $/n=36/$ те са в границите на нормата, при 31,3%, от мъжете и при 19,4%, от жените са завишени, а при 3%, от мъжете са много високи. Това показва, че не атопията е водеща в етиопатогенезата на БОС в ранна детска възраст. В случая не се взема предвид честотата на епизодите, а изобщо изява на БОС. Този резултат е в известно противоречие с предположението, че еозинофилите освен като проява на алергия могат да бъдат открити и в хода на вирусна инфекция и в този смисъл се явяват своеобразно свързващо звено между вирусните заболявания и алергичните процеси. Вероятно е уместно да се приеме,

че проследяването им е от значение най-вече за наблюдение и оценка на състоянието при вече доказана астма.

КАП са осъществени при 44, деца или 42,71 % при $n=103$. При 79,54% от тях $/n=44/$ пробите са положителни за един или повече алергена.

Тази разлика в двата обективни маркера за атопия показва, че с възрастта склонността към сенсibiliзация се увеличава, както намира потвърждение и установения факт, че периферната еозинофилия не винаги съответства на кожните реакции на свърхчувствителност. Трябва да се има предвид, разбира се, че „откриването на определен алерген не е еквивалентно на клинична диагноза”.

Относително високият дял на инфекциите в тази възрастова група рефлектира и в данните за **нивото на хемоглобина**. Тенденция към анемичен синдром с Хб под 120 г/л се установява у 31,1% от болните деца $/n=103/$.

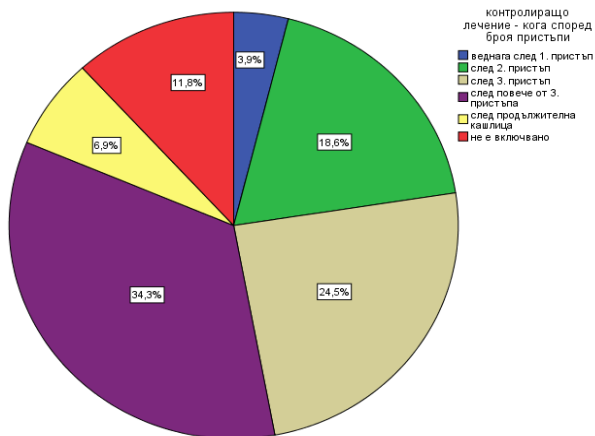
Обобщаването на информацията от осъществените **образни изследвания** не дава специфични резултати, имащи отношение към характеристиката на пристъпите – изключва структурни аномалии, екзогенно и ендогенно чуждо тяло, интерстициални и паренхимни процеси.

3 *Етап: Терапевтичен подход*

Изследователският опит до момента е в подкрета на **терапевтичен подход**, аналогичен на този при бронхиална астма: бронходилатативно, противовъзпалително, противоалергично и имуномодулиращо лечение.

При всички болни деца, включени в изследването, е използван **бета 2 - адренергичен медикамент** за преодоляване на острите епизоди на бронхиална обструкция, а честотата на използването му се приема като индикатор за тежестта на проявите.

При 90 от наблюдаваните деца, или 88,23 % $/n=103/$, е включено **контролиращо лечение**. В 43% това е фликсотид, в 9% пулмикорт, в 28% не е включван ИКС, при различен по-малък брой деца е осъществявана замяна на един ИКС с друг или с ЛТА. В 33% от случаите ЛТА е включен като първа стъпка. Следователно ИКС е средство на първи избор два пъти по-често, отколкото ЛТА. Прави впечатление също така, че едва в 13% от случаите ИКС се заменят или допълват с ЛТА, докато обратното се случва в 34%. Тази водеща роля на ИКС е в съзвучие с възприетите към момента директиви. Интерес представлява въпросът кой е най-правилният момент за въвеждане на противовъзпалително или контролиращо лечение, видът на предпочетенния препарат и схемата на приложението му.



Фиг. 8.. Въвеждане на контролиращо лечение според броя пристъпи.

Най-голям е дялът на тези, при които то е включено според общоприетите рамки след третия епизод на бронхиална обструкция – 34,3%, а най-малък на тези след 1. пристъп – 3,9%, пред вид тежестта на първия пристъп. Фиг.8. Разгледано във времето, най-голям е дялът на тези, при които то е включено повече от година след началото на заболяването – 34,3%. Това вероятно е във връзка със становището да не се избързва с включването на контролиращо лечение при пристъпи, определяни като епизодични, каквито в случая са 49% от всички.

Ако се проследи развитието на БОС само на база проведено лечение, без да се имат пред вид други фактори, се установява, обаче, че за персистирането на епизодите след навършване на пет години няма съществено значение, дали е подхотено с ИКС или ЛТА като първи медикамент. От 28 деца, навършили пет години, при които лечението е започнато с фликсотид, 60,7% са без пристъпи през последната година срещу 53,6% от тези, при които като начален медикамент е включен ЛТА, също 28 на брой.

Противоалергично лечение е осъществено при 72 деца или 69,9% /n=102/: в 26% като самостоятелно, в 44 % като допълнение към контролиращото лечение, а при 30 % не е провеждано. Това е в резултат на склонността всяко „свиркане” или протрахирана кашлица да се приемат за алергични и да се лекуват с антихистаминов препарат. С най-голяма продължителност /целогодишно n=12/ противоалергично лечение е прилагано при децата с четири и повече от четири епизода на свиркане годишно – 25% с четири епизода, 58,3% с повече от четири епизода, 8,3% от тези с ежемесечно „свиркане” и с протрахирана кашлица. Няма съществена разлика в дела на децата, които са получавали противоалергично лечение и пристъпите им са със склонност да преминат към 5. година и тези, които продължават да получават пристъпи. Тези данни сочат, че макар и в голяма степен проявите на БОС да се свързват с развитие на атопия, то повсеместното прилагане на антихистаминов препарат не винаги е целесъобразно.

При 63 от децата /61% от n=103/ е провеждано имуномодулиращо или имуностимулиращо лечение: бронховаксом, респивакс, ехинацея или други билкови препарати. Не се установява зависимост между прилагането на **имуномодулиращо**

лечение и протичането на БОС. В различни комбинации то е прилагано при 75% от тези, които са навършили петгодишна възраст / $n=24$ / и нямат пристъпи през последната една година спрямо 67,64% от тези които са навършили пет години / $n=34$ /, но продължават да съобщават за епизоди на бронхиална обструкция.

Не се установява *влияние на имунизациите* върху вероятността проявите на бронхиална обструкция да престанат към петгодишна възраст или да преминат в бронхиална астма.

Настоящата разработка дава възможност да се проследи ролята на *диспансерното наблюдение* като организиращ фактор върху протичането на БОС. От изследваните 103 деца при 82,5% лечението е редовно проследявано от специалист. Периодът от началото на заболяването, в който е осъществена диспансеризацията, е различен. Най-често това се случва в рамките на първата или втората година – съответно 20,4% и 22,3% от децата / $n=103$ /. Не се установява сигнификантна връзка между началото на диспансерното наблюдение и персистирането на „свиркането” към петата година от живота. Прави впечатление, обаче, че 33,3% от децата, които са престанали да свиркат / $n=24$ /, са диспансеризирани през първите шест месеца след изязата на БОС спрямо едва 5,8% от тези с „персистиращо свиркане” / $n=34$ /, при които делът на недиспансеризирани е два пъти по-висок / 8,8%/ от тези в първата група / 4,2%/.

4 Етап: Фактори, предопределящи свиркането към петата година от живота

Подлагайки 52 фактора с възможно влияние върху възникването и персистирането на БОС на петгодишна възраст на *стъпкова многофакторна бинарна логистична регресия*, в настоящата разработка се открояват няколко от тях с по-съществено значение в реда, в който програмата ги регистрира: преболедувана вирусна инфекция, продължителност на кърменето, брой еозинофили в периферна кръв, пушене, пушене по време на бременността, алергичен ринит, смесено хранене. Вероятностите касаят категориите пристъп преди повече от 1 година и пристъп преди по-малко от 1 година.

На първо място се откроява факторът преболедувана или не **вирусна инфекция**. Липсата на вирусна инфекция е с негативно значение по отношение персистирането на проявите на свиркане, т.е. децата, преболедували или боледувачи по-често от вирусни инфекции, с по-голяма вероятност продължават да ”свиркат” до петгодишна възраст.

Кърмене дори в рамките на три месеца намалява вероятността от протрахирано свиркане до петгодишна възраст. По-продължителното кърмене прави тази корелация още по-голяма.

Повишеният брой на **еозинофилите** в периферна кръв като белег на атопия предопределя по-голяма вероятност от персистиране на „свиркането” към петгодишна възраст.

Категорично **пушенето** предразполага към персистиране на епизодите на бронхиална обструкция и към петгодишна възраст. Няма значение, дали в семейството пуши само майката, само бащата или пушат и двамата родители.

Резултатите по отношение ролята на **пушенето по време на бременността** са много противоречиви. От една страна не се наблюдава сигнификантна разлика при сравнението на майките на здравите и болните деца, пушили по време на бременността. От друга според многофакторната логистична регресия децата от майки, които не са пушили по време на бременността имат по-голяма склонност да проявяват симптоми на бронхиална обструкция към петгодишна възраст. Това би могло да се обясни с нежеланието на майките да споделят една вероятна причина за заболяването на тяхното дете, все по-широко дискутирана в обществото през последните години. Възможно е резултатът от пушене по време на бременността да се проявява на по-късна възраст, както се представя в изследването на Lodge .

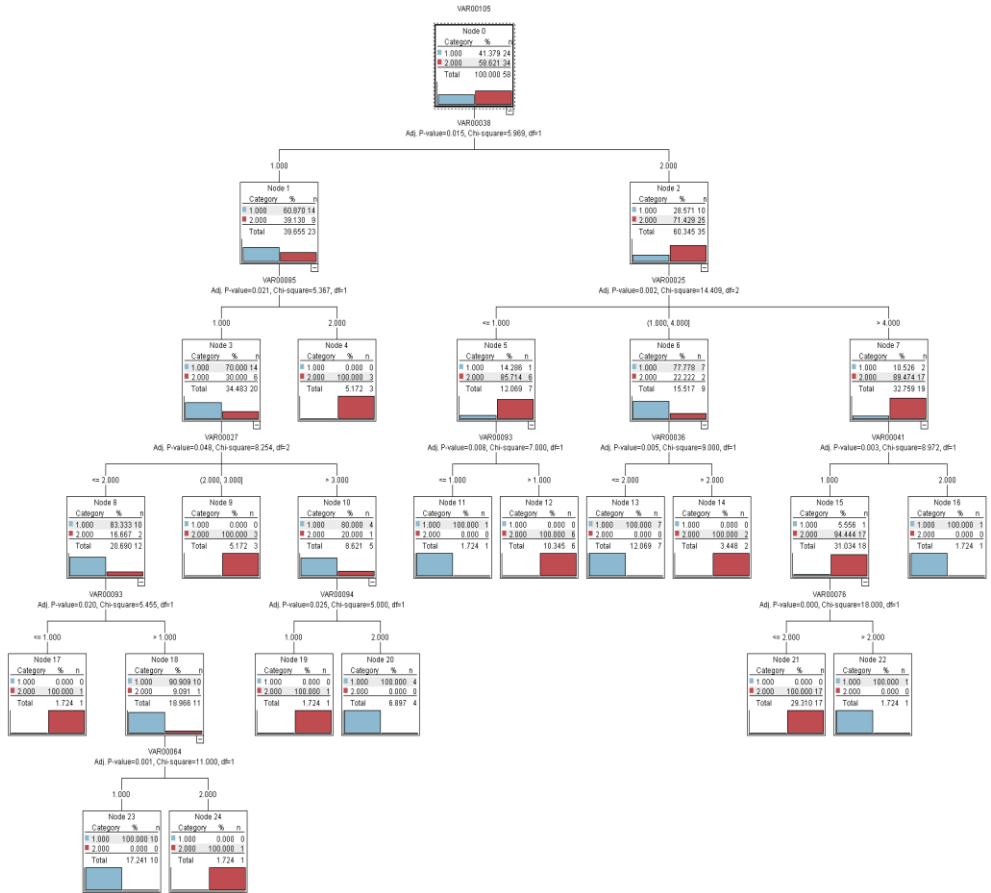
Обратна е зависимостта между **алергичния ринит** и проявите на БОС към петгодишна възраст. Отсъствието на алергичен ринит намалява вероятността от попадане на дете в групата с протархирано свиркане, следователно изязата на личен atopичен терен е един от факторите за пролонгиране проявите на бронхиална обструкция.

Ролята на **смесеното хранене** допълва ролята на кърменето. Дохранването с адаптирано мляко преди шестия месец, както и включването му инцидентно, повишават вероятността от прояви на БОС и към петгодишна възраст, докато това след шестия месец намалява тази възможност.

Тези данни са в съзвучие и с установените различия между здравите и болните деца по отношение само на изкуственото хранене.

В обобщение на данните от стъпковата многофакторната бинарна логистична регресия може да се отбележи, че **за продължаване проявите на БОС към петгодишна възраст от значение са повтарящите се вирусни инфекции и изязата на личен atopичен терен, във взаимодействие с фактори като кърменето, с отношение към стабилизирането на имунната система или развитието на атопия, и фактори от външната среда с иритативно действие като пушенето.**

Чрез т.н. Date Maining са обхванати всички 58 деца, навършили 5 години. Използваните предиктори са същите, както и при стъпковата многофакторна логистична регресия. Софтуерът сравнява няколко статистически метода и като най-добър установява CHAID *класификационното дърво*. Моделът разпознава 100% от децата, навършили 5 години, разпределяйки ги в две групи: такива, които не са имали „свиркане” през последната година и други с персистиращи прояви на бронхиална обструкция.



Фиг.9. Класификационно дърво

Означения: Var 00105 - последен пристъп преди повече от една година, Var 00038 – вирусна инфекция като причинител на БОС, Var 00085 – алергичен конюнктивит, Var 00036 – интервал между първите два пристъпа, Var 00093 – степен на ниско тегло, Var 00094 – алергии от страна на майката, Var 00064 – АБКМ, Var 00041 – хранителна алергия като причинител на БОС, Var 00076 – еозинофилия в периферна кръв

Формират се две целеви групи: **позитивна**, без БОС през последната година, и **негативна**, с персистиращи прояви на БОС. Вероятността детето да попадне в група от която и да е от тях, се изчислява според Лапласово правило за приемственост /Laplace rule of succession/ по следната формула: $p = \frac{f+1}{n+m}$, където f е броят на единиците, попадащи в конкретната група, n е обемът на извадката, а m е броят на групите.

№	Възел	Съдържание	Брой деца	Вероятност детето да престане да „свирка“
1.	20	Не е преболедувал вирусна инфекция, няма алергичен конюнктивит, дохранван е инцидентно, майката няма алергия	4	83,3%
2.	23	Не е преболедувал вирусна инфекция, няма алергичен конюнктивит, смесено хранене през първите три месеца, родено с тегло под 2000,0, няма АБКМ	10	91,6%
3	11	Преболедувал вирусна инфекция, кърмен три месеца, с тегло над 2000,0	1	66,6%
4	13	Преболедувал вирусна инфекция, кърмен три месеца до една година, интервал между първите два пристъпа по-малко от половин година	7	88,8%
5	16	Преболедувал вирусна инфекция, кърмен по-дълго от една година, получава пристъпи при прием на определена храна	1	66,6%
6	22	Преболедувал вирусна инфекция, кърмен по-дълго от една година, пристъпите не се свързват с хранителна алергия, но може да се установи еозинофилия в периферна кръв	1	66,6%
			24	

Таблица №2. Позитивна целева група

№	Възел		Брой деца	Вероятност детето да продължи да „свирка“
1.	4	Не е преболедувал вирусна инфекция, но има алергичен конюнктивит	3	80%
2.	9	Не е преболедувал вирусна инфекция, няма алергичен конюнктивит, но е на смесено хранене от 3.месец	3	80%
3.	17	Не е преболедувал вирусна инфекция, няма алергичен конюнктивит, преди навършване на три месеца е внесено адаптирано мляко и е с 1.степен на ниско тегло 2000,0 – 25000,0	1	66,6%
4.	19	Не е преболедувал вирусна инфекция, няма алергичен конюнктивит, но е дохранван инцидентно, а майката е с алергия	1	66,6%
5.	24	Не е преболедувал вирусна инфекция, няма алергичен конюнктивит, на смесено хранене от първото тримесечие, тегло под 2000,0, АБКМ	1	66,6%
6.	12	Преболедувал вирусна инфекция, кърмен само три месеца, роден с тегло под 2000,0	6	87,5%
7.	14	Преболедувал вирусна инфекция, кърмен от 3 месеца до 1 година, интервал между първите два пристъпа повече от 6 месеца	2	75%
8.	21	Преболедувал вирусна инфекция, кърмен по-дълго от една година, пристъпите не се свързват с хранителна алергия, Ео в периферна кръв	17	94,7%
			34	

Таблица №3. Негативна целева група

Методът дава възможност да се види, че между различните вероятни фактори настъпват сложни взаимодействия на съчетаване или взаимно изключване, които в последна сметка формират т.н. *позитивна целева група*:

Независимо от инцидентното дохранване с адаптирано мляко, което по принцип е фактор с позитивно отношение към възникването на БОС в ранното детство, липсата на чести вирусни инфекции, алергична предиспозиция и личен атопичен терен предопределя преустановяване на „свиркането” към петгодишна възраст.

По същата логика ниско тегло при раждането и смесено хранене през първите три месеца след раждането не предопределят персистиране „свиркането”, ако детето няма личен атопичен терен, не развива АБКМ, не боледува от вирусни инфекции.

Детето може да е преболедувало вирусна инфекция, но ако е родено с тегло над 2000,0 и е кърмено поне три месеца също има вероятност да преустанови да свирка към петгодишна възраст.

Детето може да е преболедувало вирусна инфекция, което по същество е съществен рисков фактор, интервалът между първите два пристъпа може да е по-малък от половин година, но ако детето е кърмено повече от три месеца също има вероятност да остане с транзиторно свиркане.

По подобен начин, свързана с кърменето, се оказва и перспективата при дете, което е преболедувало вирусна инфекция, получава пристъп при прием на определена храна или има установена еозинофилия в периферна кръв, но е кърмено по-дълго от една година, да престане „да свирка” към петата година.

В т.н. *негативна целева група* се обособяват децата, при които епизодите на бронхиална обструкция продължават към петгодишна възраст.

При три деца тази тенденция се свързва с наличието на личен атопичен терен, изразен чрез алергичен конюнктивит, независимо, че не съобщават да са боледували от вирусна инфекция.

Също толкова деца, които не са боледували от вирусна инфекция и нямат алергичен терен, но са на смесено хранене от третия месец, са с 80% вероятност да попаднат в негативна целева група.

Ако детето не е боледувало от вирусни инфекции и няма изразен личен атопичен терен, то определящи се оказват внасянето на адаптирано мляко преди навършване на три месеца и ниско тегло при раждането, както и ако е дохранвано инцидентно, а майката е с прояви на алергия

Вирусната инфекция и наличието на алергичен конюнктивит не са от значение също, ако детето е на смесено хранене от първото тримесечие, родено е с тегло под 2000,0 и проявява АБКМ.

Съществено значение за персистирането на БОС при 6 от децата е преболедуването на вирусна инфекция, кърменето само през първото тримесечие и тегло при раждането под 2000,0.

При две от децата с персистиращ БОС преболедуваната вирусна инфекция се оказва водеща на фона на продължително кърмене / от три месеца до 1 година/ и интервал между първите два пристъпа по-дълъг от 6 месеца.

Неблагоприятно съчетание за 17 деца се явява период на кърмене по-дълъг от една година с преболедувана вирусна инфекция и периферна еозинофилия като белег за личен атопичен терен.

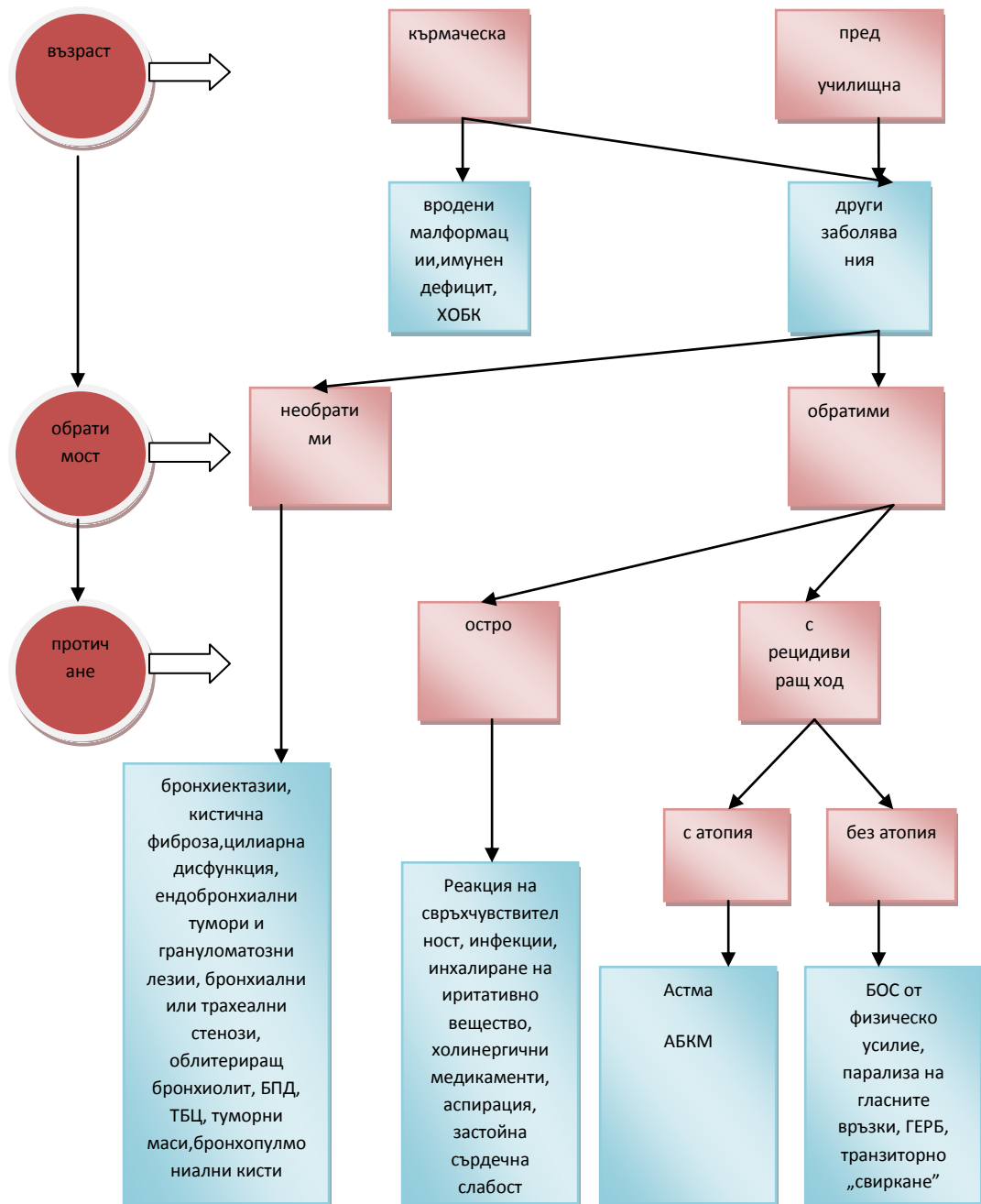
Прави впечатление, че за попадането в една или друга позитивна или негативна група от по-голямо значение са етио-патогенетичните фактори, отколкото клиничните особености и конкретният терапевтичен подход. По отношение на терапевтичния подход това може да се обясни с до голяма степен унифицираното прилагане на приетите до този момент лечебни стратегии.

По-интересното при този метод на статистически анализ е, че не се открояват отделни фактори с категорично отношение към възникването и персистирането на БОС, а се демонстрира ролята на възможните много и различни взаимодействия между външни влияния и индивидуална предиспозиция за формирането на индивидуален фенотип.

Диагностичните търсения при БОС в ранна детска възраст могат да се базират на проследяване на времето на изява, на начина на протичане и специфичните клинични особености, формиращи картината на определена нозологична единица, а терапевтичният подход следва принципите на дезобструктивното и противовъзпалително лечение, съобразно нуждите и податливостта на всеки отделен организъм и подлежаща причина.

Предлаганият диагностичен алгоритъм обръща внимание на факта, че „не всяко свиркане е астма” и своевременното изключване на макар и редките заболявания с необратим характер е гаранция за предотвратяване на тежки инвалидизиращи процеси. Логиката на търсенето се основава на критериите време на изява, обратимост и повторямост на клиничните прояви.

Фиг.10 Диагностичен алгоритъм



ИЗВОДИ

1. Уместно е разграничаването на функционални или обратими и органични или необратими прояви на БОС.
2. Възрастовият фактор **ограничава обема диагностични процедури**, свеждайки ги въз основа на представените в литературния обзор становища **до детайлна фамилна и развойна анамнеза, целенасочен клиничен преглед и проследяване** и в много по-малка степен до осласяне на хематологични, имунологични, рентгенологични и други лабораторни показатели.
3. Много от факторите, имащи отношение към възникването на БОС, показват **различно влияние сред двата пола**. Мъжкият пол се явява съществен самостоятелен фактор за предопределяне на податливостта към БОС в ранна детска възраст.
4. Хронологично и като обем от допълващи се фактори със сигнификантно влияние с **най-голямо значение са перинаталните фактори** - процесът на адаптация веднага след раждането, кърменето, въвеждането на адаптирано мляко и храненето, темпът на нарастване през първата година от живота и необходимостта от или прецизността при прилагането на антибиотично лечение в периода на новороденото, както и през цялата първа година от живота.
5. **Алергичната предиспозиция и личният атопичен терен** са съставна, но не водеща част от условията за възникване на БОС в ранна детска възраст.
 - 5.1. *Бронхиална астма или „спастичен бронхит“ в семейството* са съществен фактор за изява на БОС в ранното детство, независимо от другите форми на алергия, и вероятно са във връзка с възможност за унаследяване на комплекс от фактори, формиращи както атопична, така и неатопична предиспозиция към БОС.
 - 5.2. От съществено значение са *атопичният дерматит и АБКМ*, в пряка връзка с *процеса на кърмене* като продължителност, периода на въвеждане на адаптирано мляко и периода на хранене.
6. Потвърждава се **ролята на инфекциите – вирусни и бактериални**, като перинатален фактор с влияние върху морфологичното и функционалното съзряване на белия дроб и като пусков фактор за БОС в ранна детска възраст, и не се откриват основания влиянието им да се ограничи само в този възрастов период
7. **Терапевтичният подход е идентичен с този при бронхиална астма** и има отношение към овладяване на състоянието, но не предопределя развитието на процеса като транзитен или персистиращ. В перспектива ИКС и ЛТА имат сходен ефект, а по отношение на противоалергичните препарати е оправдано само сезонното им прилагане в случаите с доказана атопия.
8. Анамнестичните и клинични данни **дават основание да се предполага с голяма степен на вероятност, но не позволяват в ранна детска възраст да се предопредели** развитието на функционалните прояви на БОС в следващите години.
9. Изменчивостта на процесите **не позволява формирането на окончателни фенотипове, предопределящи диагностично-терапевтичния подход**.

ПРИНОСИ

С теоретичен характер:

1. Представява първото, осъществено у нас, комплексно изследване на етио-патогенетичните фактори за развитие на БОС в ранното детство, основаващо се на достъпните за възрастта диагностични процедури.
2. Включва обобщение на клиничните характеристики на отделните епизоди на бронхиална обструкция и меродавия в момента терапевтичен подход, като изследва и ролята им за персистиране на проявите на бронхиална обструкция към петгодишна възраст.
3. Разработена е обобщена класификация на заболяванията с БОС в ранното детство.

С практическа насоченост:

1. Предлага диагностичен алгоритъм за работа при деца с БОС
2. Потвърждава ролята на кърменето и правилното хранене като протективни фактори за развитие на БОС в ранна детска възраст.
3. Насочва вниманието към ролята на антибиотичното лечение в периода на новороденото и най-вече през цялата първа година от живота на детето за възникване на БОС и необходимостта от максималното му прецизиране.
4. Дава основание да се насърчава отглеждането на деца с прояви на БОС извън детски колектив като възможност за намаляване на честотата и тежестта на епизодите на бронхиална обструкция.

Публикации във връзка с дисертацията:

1. *Бронхиолит, терапевтични възможности. Из опита на клиниката по пулмология с интензивен сектор при СБАЛДБ – ЕАД, София.*
Георгиева Е., Анадолийска А., Петкова Б., Алексиева М.
Сп. Педиатрия, 2010 г., Supplementum, 47-50
2. *Ниво на витД и бронхообструктивен синдром при деца.*
Георгиева Е., Анадолийска А., Жилкова К., Балева М., Петкова Б., Ардалиева М., Маринова М., Илиева Д.
Сп. Педиатрия, 2012г., бр.3., 43-46
3. *Сравнителен анализ на заболяванията на дихателната система и в частност от астма в три общини на Софийска област*
Георгиева Е., Богденова Т.
Сборник с научни доклади, изнесени на VIII конгрес по медицинска география с международно участие, София 2010г., 163-170
4. *Лечение антибиотици и проявление бронхообструктивного синдрома в раннем детском возрасте – сигнификантна зависимост*
Георгиева Е. Российский педиатрический журнал, ИФ 0,459, 2015г., бр.2, под печат

Участия в научни форуми:

1. XX World congress of Asthma 2010, Athen
„The role of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis”
Anadoliyska A., **Georgieva E.**, Petkova B., Aleksieva M., Постреп
2. VI World Congress on Immunopathology & Respiratory Allergy (Moscow, Russia, September 15-17, 2011).

Wegener’s granulomatosis in a 15-year old boy – difficulties in the diagnostic and therapeutic approach
Petkova Bojana, **Georgieva Elena**, Mihajlova Dimitrina, Telcharova Albena, Marinova Mariana, Alexieva Meglena, Jeljaskov Mihail, Iliev Daniel, Ardalieva Mariana, Постреп
International Journal on Immunorehabilitation 2011, Vol. 13(2):165
3. 14. Национална конференция за ОПЛ и педиатри, Слънчев бряг, 23-26.05. 2013г
„Бета-2 миметиците – надежда за болните от СМА”
Георгиева Е., Постреп

