

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**  
**КАТЕДРА ДЕТСКИ БОЛЕСТИ**

**Д-р Ния Ангелова Кръстева**

**КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, БЕЛОДРОБНА ФУНКЦИЯ И ЦИТОКИНОВ  
ПРОФИЛ ПРИ ДЕЦА С БРОНХИАЛНА АСТМА И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен  
„ДОКТОР“**

**Научна специалност: 03.01.50 - Педиатрия**

**Научен ръководител: Доц. Д-р Бойко Шентов, д.м.**

**Консултант: Проф. Д-р Пенка Переновска, д.м.н.**

**Научно жури:**

Проф. Д-р Мирослава Бошева, д.м.

Проф. Д-р Тоньо Шмилев, д.м.

Доц. Д-р Светлана Велизарова, д.м.

Доц. Д-р Чайка Петрова, д.м.

Доц. Д-р Бойко Шентов, д.м.

**Плевен, 2018г.**

Дисертационният труд е разработен върху 108 страници, съдържа 22 фигури, 15 таблици и 3 приложения. Библиографията включва 220 източника, от които 31 на кирилица, останалите на латиница.

Авторът е редовен докторант към Катедра „Детски болести“, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен.

Дисертационният труд е обсъден и определен за защита на разширен Катедрен съвет на Катедра „Детски болести“, Факултет по Медицина, Медицински университет - Плевен, състоял се на 22.05.2018г.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на Факултет по Медицина, МУ – Плевен и на сайта на университета – [www.mu-pleven.bg](http://www.mu-pleven.bg).

Състав на Научното жури:

Председател: Доц. Д-р Чайка Петрова, д.м.

Членове:

Проф. Д-р Мирослава Бошева, д.м. - рецензент

Проф. Д-р Тоньо Шмилев, д.м. - рецензент

Доц. Д-р Светлана Велизарова, д.м.

Доц. Д-р Чайка Петрова, д.м.

Доц. Д-р Бойко Шентов, д.м.

Резервни членове:

Доц. Д-р Свилен Досев, д.м.

Доц. Д-р Николай Българанов, д.м.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 14.12.2018г. от 12:30 часа в зала Амброаз Паре на МУ – Плевен.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I. УВОД.....</b>	<b>7</b>
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>8</b>
<b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....</b>	<b>9</b>
1. Материал.....	9
2. Методи.....	12
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>16</b>
1. Обща характеристика на изследваните деца.....	16
1.1. Разпределение на изследваните деца по групи.....	16
1.2. Разпределение на изследваните деца по възраст.....	16
1.3. Разпределение на изследваните деца по пол.....	17
1.4. Антропометрични данни на изследваните групи.....	18
2. Клинико-епидемиологична характеристика на бронхиалната астма при деца със затлъстяване.....	19
2.1. Възраст на диагностициране и давност на бронхиалната астма.....	19
2.2. Фамилна обремененост за бронхиална астма.....	21
2.3. Атопичен терен (по анамнестични данни).....	22
2.4. Затлъстяването като рисков фактор за хоспитализация и екзацербация на бронхиална астма.....	24
2.5. Контролираща терапия.....	24
3. Функционално изследване на дишането при изследваните групи.....	26
3.1. Вентилаторни показатели при изследваните групи - общо сравнение.....	26
3.2. Сравнителен анализ на спирометрични параметри и бронходилататорен отговор при деца с БА и затлъстяване и деца с БА и нормално телесно тегло.....	27
3.3. Сравнителен анализ на спирометричните параметри при деца с различна степен на затлъстяване и контролната група.....	30
3.4. Нарушения във вентилаторните показатели при деца със затлъстяване.....	32
4. Хронично нискостепенно системно възпаление, бронхиална астма и затлъстяване...32	
4.1. Интерлевкин 6.....	33
4.2. Тумор-некротизиращ фактор алфа.....	34
4.3. Високочувствителен С-реактивен протеин.....	36
4.4. Връзка между хроничното системно възпаление и контрола на астмата .....	36

<b>V. ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>38</b>
<b>VI. ИЗВОДИ .....</b>	<b>49</b>
<b>VII. ПРИНОСИ.....</b>	<b>50</b>
<b>VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....</b>	<b>51</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ФИД – функционално изследване на дишането  
GINA – Global Initiative for Asthma  
ERS – Европейско респираторно дружество  
ATS – Американско торакално дружество  
ИТМ – индекс на телесната маса  
ОТ – обиколка талия  
БА – бронхиална астма  
ЛТА – левкотриенови антагонисти  
ИКС – инхалаторни кортикостероиди  
ДДБА – дълго действащи  $\beta$ 2-агонисти  
FEV<sub>1</sub> – форсиран експираторен обем за 1 секунда  
FVC – форсиран витален капацитет  
FEV<sub>1</sub>/FVC – индекс на Тифно  
PEF – върхов експираторен дебит  
MMEF<sub>25-75</sub> – максимален среден експираторен дебит  
TV – дихателен обем  
ERV – експираторен резервен обем  
VC – витален капацитет  
FRC – функционален остатъчен капацитет  
TLC – тотален белодробен обем  
RV – остатъчен обем  
IL-4 – интерлевкин 4  
IL-6 – интерлевкин 6  
TNF- $\alpha$  – тумор некротизиращ фактор алфа  
Hs-CRP – високочувствителен С реактивен протеин  
Th – Т хелпери  
IgE – имуноглобулин Е  
ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен тест  
ГЕР – гастроезофагеален рефлукс

ДП – дихателни пътища

БХР – бронхиална хиперреактивност

БДО – бронходилататорен отговор

МІР – максимално инспираторно налягане

МЕР – максимално експираторно налягане

O<sub>2</sub> – кислород

CO<sub>2</sub> – въглероден диоксид

## I. УВОД

Бронхиалната астма е едно от най-често срещаните хронични заболявания сред децата и е честа причина за посещения при лекар и за отсъствие от училище. Наднорменото тегло и затлъстяването придобиват епидемичен характер, асоциират се с различни усложнения, трудно се повлияват и показват склонност към персистиране в зряла възраст. Все повече автори изказват съмнение за съществуваща връзка между тях. В последно време се наблюдава значително увеличаване честотата на съчетанието между бронхиалната астма и затлъстяването в детска възраст, което ги превръща в значим социален и здравен проблем. Данните в литературата относно влиянието на затлъстяването върху белодробната функция и клиничния ход на астмата са много противоречиви, особено за детската възраст.

През 2008 година Американското торакално дружество провежда симпозиум с участието на водещи специалисти. Целта е да се обобщи наличната до момента информация в медицинската литература, касаеща тези две патологични състояния. Основавайки се на публикувани данни от епидемиологични и експериментални проучвания и генетични изследвания се стига до извода, че затлъстяването е рисков фактор за бронхиална астма сред всички изучавани демографски групи (67).

Затлъстяването оказва механичен ефект върху дихателната функция, но се асоциира и с хронично възпаление. Отбелязва се необходимостта от по-добро разбиране на тези механизми, за да се създадат нови стратегии за терапевтичен подход при пациентите с бронхиална астма и съпътстващо затлъстяване.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### ЦЕЛ:

Да се проучат клиничната характеристика, спирометричните параметри и серумните нива на някои от маркерите за хронично нискостепенно системно възпаление при бронхиална астма у деца със съпътстващо затлъстяване.

### ЗАДАЧИ:

1. Да се направи клинично-епидемиологичен анализ на децата с бронхиална астма и затлъстяване.
2. Да се направи оценка на дихателната функция при деца с бронхиална астма и затлъстяване чрез изследване на спирометричните параметри и бронходилататорния отговор.
3. Да се потърсят нарушения във вентилаторните показатели при деца със затлъстяване и да се направи оценка на дихателната им функция.
4. Да се определи серумното ниво на високочувствителния С-реактивен протеин (hs-CRP) като възпалителен маркер при децата с бронхиална астма и затлъстяване.
5. Да се определи серумната концентрация на проинфламаторните цитокини тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлевкин 6 (IL-6) при деца с бронхиална астма и затлъстяване.
6. Да се потърси връзка между маркерите за хронично системно възпаление и контрола на бронхиалната астма.



### III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

#### 1. МАТЕРИАЛ

В проучването са включени 248 деца на възраст от 6 до 17 години, хоспитализирани в Детска клиника на УМБАЛ „Д-р Георги Странски” - гр. Плевен или проследявани амбулаторно в клиниката. Изследването е проспективно, за период от три години - от април 2014 г. до юли 2017 г. Участниците в проучването са разделени на следните четири групи:

##### 1.1. Група I

Обхваща 67 деца на средна възраст  $10,66 \pm 3,00$  години с диагностицирана бронхиална астма и съпътстващо затлъстяване. Участниците са подбрани според включващи и изключващи критерии, представени на таблица 1.

Табл. 1. Критерии за подбор на участниците в Група I

Критерии за включване	Критерии за изключване
✓ Диагностицирана бронхиална астма според критериите на GINA	✓ Възраст под 6 или над 18 години
✓ Възраст между 6 и 18 години	✓ ИТМ < 95 <sup>ти</sup> перцентил
✓ ИТМ > 95 <sup>ти</sup> перцентил	✓ ОТ < 90 <sup>ти</sup> перцентил
✓ ОТ > 90 <sup>ти</sup> перцентил	✓ Наличие на вродени аномалии на дихателната система, вродени сърдечни малформации, костни деформации на гръдния кош или други заболявания, влияещи върху дихателната функция
✓ Подписано информирано съгласие	✓ Тютюнопушене
	✓ Неподписано информирано съгласие

## 1.2. Група II

В група II са включени 70 деца на средна възраст  $10,35 \pm 2,83$  години с диагностицирана бронхиална астма, с телесно тегло и обиколка на талията в референтни граници. На таблица 2 са представени критериите, според които са подбрани участниците в тази група.

Табл. 2. Критерии за подбор на участниците в група II

Критерии за включване	Критерии за изключване
✓ Деца с диагностицирана бронхиална астма според критериите на GINA	✓ Възраст под 6 или над 18 години
✓ Възраст между 6 и 18 години	✓ ИТМ > 85 <sup>ти</sup> перцентил
✓ ИТМ < 85 <sup>ти</sup> перцентил	✓ ОТ > 90 <sup>ти</sup> перцентил
✓ ОТ < 90 <sup>ти</sup> перцентил	✓ Наличие на вродени аномалии на дихателната система, вродени сърдечни малформации, костни деформации на гръдния кош или други заболявания, влияещи върху дихателната функция
✓ Подписано информирано съгласие	✓ Тютюнопушене
	✓ Неподписано информирано съгласие

## 1.3. Група III

Група III включва 63 деца със затлъстяване на средна възраст  $12,20 \pm 3,37$  години. Включващите и изключващите критерии за тази група са представени на таблица 3.

Табл. 3. Критерии за подбор на участниците в Група III

Критерии за включване	Критерии за изключване
✓ Възраст между 6 и 18 години	✓ Възраст под 6 и над 18 години
✓ ИТМ > 95 <sup>ти</sup> перцентил	✓ ИТМ < 95 <sup>ти</sup> перцентил
✓ ОТ > 90 <sup>ти</sup> перцентил	✓ ОТ < 90 <sup>ти</sup> перцентил
✓ Сътрудничество при извършването на ФИД	✓ Деца с вродени аномалии на дихателната система, вродени сърдечни малформации, костни деформации на гръдния кош и други заболявания, влияещи върху дихателната функция
✓ Подписано информирано съгласие	✓ Тютюнопушене
	✓ Неподписано информирано съгласие

#### 1.4. Група IV - Контролна група

Група IV обхваща 48 клинично здрави деца на средна възраст 11,13±3,18 години, с телесно тегло и обиколка талия в референтни граници. Критериите за подбор са отразени на таблица 4.

Табл. 4. Критерии за подбор на участниците в Група IV

Критерии за включване	Критерии за изключване
✓ Възраст между 6 и 18 години	✓ Възраст под 6 и над 18 години
✓ ИТМ < 85 <sup>ти</sup> перцентил	✓ ИТМ > 85 <sup>ти</sup> перцентил
✓ ОТ < 90 <sup>ти</sup> перцентил	✓ ОТ > 90 <sup>ти</sup> перцентил
✓ Сътрудничество при извършването на ФИД	✓ Деца с вродени аномалии на дихателната система, вродени сърдечни малформации, костни деформации на гръдния кош и други заболявания, влияещи върху дихателната функция
✓ Подписано информирано съгласие	✓ Тютюнопушене
	✓ Неподписано информирано съгласие

## **2. МЕТОДИ**

### **2.1. Анамнеза**

За скриниране на пациентите според критериите за включване и изключване за всяка група се проведе медицинско интервю с родителите и детето, със снемане на подробна анамнеза относно настоящите и минали заболявания, наследствена обремененост, развитие на детето, алергични прояви, физическа активност. Данните са отразени в предварително изготвена карта на пациента.

За децата с диагностицирана бронхиална астма (със и без затлъстяване) се събираха подробни анамнестични данни относно:

- Диагноза и давност на астмата
- Фамилна обремененост за бронхиална астма и алергии
- Собствен атопичен терен - алергичен ринит, алергичен конюнктивит, атопичен дерматит, алергия към храни и медикаменти, инсекталергия, други неуточнени алергии
- Ход на заболяването (брой екзацербации и хоспитализации през предходната година)
- Контролираща терапия

Според провежданата контролираща терапия, децата с бронхиална астма се разделиха на следните групи:

- На терапия с левкотриенови модификатори
- На терапия с ИКС
- На терапия с ИКС + ЛТА
- На терапия с ИКС+ДДБА

Дневната прилагана доза на ИКС при децата с астма се определи в мкг еквивалент Флутиказон Пропионат.

Контролът на бронхиалната астма се оцени по скалата на GINA (2018):

- Контролирана
- Частично контролирана
- Неконтролирана

## 2.2. Физикален преглед и антропометрични измервания

Извърши се физикален преглед на всички участници в проучването с насоченост към дихателната система. Проведоха се антропометрични измервания с използването на стандартно оборудване. Ръстът и теглото бяха измерени с точност съответно до 1 mm и 0,1 kg, като децата бяха без обувки и връхни дрехи. За измерване на обиколка талия бе използван неразтеглив сантиметър, минаващ по средата между *crista iliaca* и долната граница на 10<sup>то</sup> ребро. Индексът на телесната маса се изчисли по формулата:

$$\text{ИТМ} = \text{телесна маса (kg)} / \text{ръст (m)}^2$$

Наличието на затлъстяване се определи чрез използване на нормативни таблици за ИТМ според възраст и пол за български деца, изготвени от Станимирова и сътр. (25). Участниците бяха класифицирани като такива с нормално телесно тегло (ИТМ < 85<sup>ти</sup> перцентил) и затлъстяване (ИТМ > 95<sup>ти</sup> перцентил).

Наличието на абдоминално затлъстяване се определи чрез използване на перцентилни криви за обиколка талия (ОТ), изготвени за български деца (84). Децата с ОТ < 90<sup>ти</sup> перцентил за съответния пол и възраст бяха класифицирани като такива с нормална ОТ, а децата с ОТ > 90<sup>ти</sup> перцентил - с висцерално затлъстяване.

Децата с ИТМ > 95<sup>ти</sup> перцентил допълнително бяха разпределени според степента на затлъстяване:

- Първа степен - 15-30% телесно тегло над идеалното за съответния ръст
- Втора степен - 31-50% телесно тегло над идеалното за съответния ръст
- Трета степен - 51-100% телесно тегло над идеалното за съответния ръст
- Четвърта степен - над 100% телесно тегло над идеалното за съответния ръст

## 2.3. Функционално изследване на дишането

При всички включени в проучването деца се проведе функционално изследване на дишането (спирометрия) за определяне на форсиран витален капацитет (FVC), форсиран експираторен обем за 1 секунда (FEV<sub>1</sub>), съотношението FEV<sub>1</sub>/FVC, върхов експираторен дебит (PEF) и максимален среден експираторен дебит (MMEF<sub>25-75</sub>). Бяха спазени критериите за качество на провеждане и стандартизация на изследването съгласно препоръките на Европейското респираторно дружество и Американското торакално дружество.

Спирометрията се проведе сутрин, като децата не бяха употребявали  $\beta$ 2-агонисти или ИКС в деня на изследването. Използван бе спирометър Spirolab II с изчертаване на кривите в реално време и автоматична корекция (ВTPS). За всяко дете се използва индивидуална спирета за еднократна употреба. Резултатите от изследването са представени като % от предвидената стойност според референтните уравнения, заложиени в апарата.

Бронходилататорен тест - БДО е изследван при част от децата с астма (със и без затлъстяване) 15 минути след приложението на 400 микрограма Салбутамол (Вентолин) инхалаторно с обемна камера. Отчетен е като процентно повишение в изходните стойности на FEV<sub>1</sub>.

#### **2.4. Имунологични методи и изследване на hs-CRP**

Изследването на IL-6, TNF- $\alpha$  и hs-CRP е осъществено по Научно-изследователски проект на Катедра по Детски болести и Катедра по Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология към Медицински университет – Плевен, финансиран от МУ-Плевен и одобрен от Комисия по етика на научно-изследователската дейност (КЕНИД) към МУ-Плевен.

В този етап на проучването взеха участие 88 деца от четирите изследвани групи: 25 деца от Група I (деца с БА и затлъстяване), 25 деца от Група II (деца с БА и нормално телесно тегло), 19 деца от Група III (деца със затлъстяване) и 19 деца от Група IV (контролна група). Включването на участниците беше доброволно, след предварително запознаване на родителите с целта, резултатите и ползите от проведените изследвания и получаване на писменото им съгласие.

Част от серума се изпращаше в деня на вземане на пробите в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Г. Странски” – Плевен за определяне серумните нива на hs-CRP. Определянето на hs-CRP се осъществи чрез имунотурбидиметричен тест с латексови частици за високо чувствително количествено определяне на С-реактивен белтък в човешки серум или плазма.

Другата част от серума се изпращаше в МДЛ по Имунология към УМБАЛ „Г. Странски” – Плевен за определяне серумните нива на IL-6 и TNF- $\alpha$ . Там серумът се съхраняваше на - 80 градуса според съответните изисквания до набирането на всички проби. Изследването на имунологичните параметри се извърши чрез ELISA.

## 2.5. Статистически методи

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети STATGRAPHICS; SPSS и EXCEL for Windows.

Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови показатели за структура, честота, средни стойности, корелационни коефициенти и др.

При анализа на резултатите са приложени следните параметрични тестове за проверка на хипотези при нормално и близко до нормалното разпределение на случаите:  $t$  – test, ANOVA с post hoc tests Tukey, Scheffe, Bonferroni, Newman-Keuls, Duncan и непараметричните тестове при различно от нормалното разпределение на случаите Pearson'  $\chi^2$  - test, Mann-Whitney, Kruscal-Wallis H-test.

За моделиране и прогнозиране на корелационни зависимости са използвани регресионни модели.

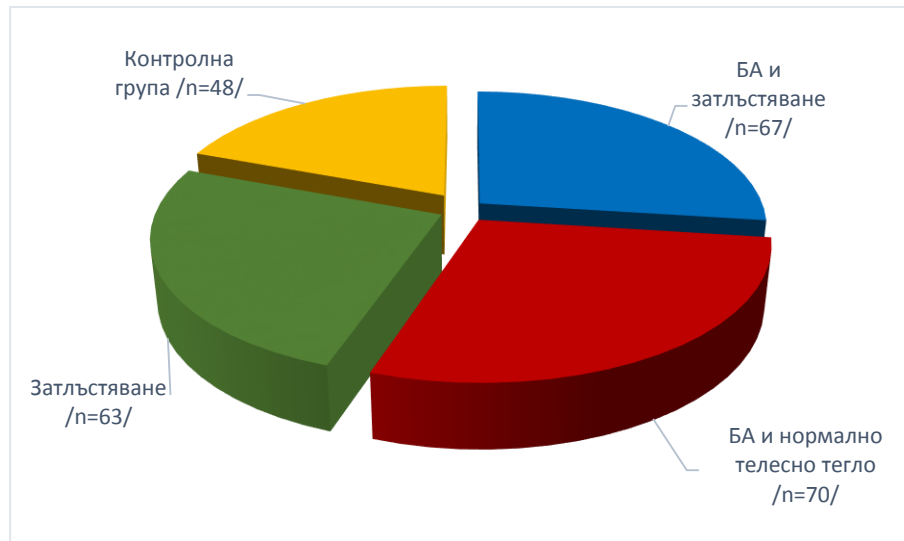
Значимостта на резултатите, изводите и заключенията е определяна при  $p < 0,05$ .

## IV. РЕЗУЛТАТИ

### 1. Обща характеристика на изследваните деца

#### 1.1. Разпределение на изследваните деца по групи

В проучването са включени общо 248 деца, които бяха разпределени в следните четири групи: 67 деца с бронхиална астма и затлъстяване, 70 деца с бронхиална астма и нормално телесно тегло, 63 деца само със затлъстяване и контролна група от 48 здрави деца (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на изследваните деца по групи

#### 1.2. Разпределение на изследваните деца по възраст

Включените в изследването деца са на средна възраст  $11,13 \pm 3,18$  години (диапазон от 6 до 17 години). Средната възраст на децата с БА и затлъстяване е  $10,66 \pm 3,00$  години; на децата с БА и нормално телесно тегло -  $10,35 \pm 2,83$  години; на децата със затлъстяване -  $12,20 \pm 3,37$  години и на контролната група от здрави деца -  $11,53 \pm 3,29$  години. Средната възраст на децата със затлъстяване е статистически значимо по-висока спрямо възрастта на децата с бронхиална астма със и без затлъстяване. ( $p=0,003$ ). Между останалите групи не се наблюдава съществена разлика (табл.6).



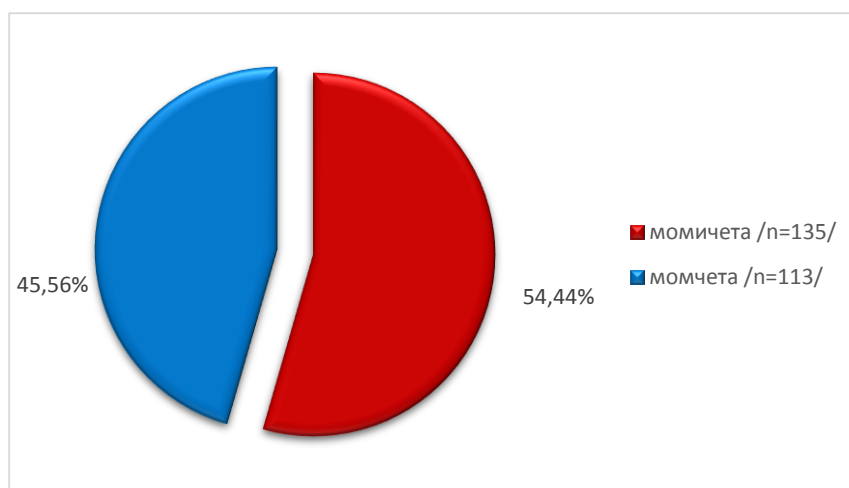
Табл. 6. Средна възраст на изследваните деца

Възраст в години	Общ брой деца /n=248/	Деца с БА и затлъстяване /n=67/	Деца с БА и нормално телесно тегло /n=70/	Деца със затлъстяване /n=63/	Здрави деца /n=48/
<b>Mean</b>	11,13	10,66*	10,35#	12,20*#	11,53
<b>SD</b>	3,18	3,00	2,83	3,37	3,29

p=0,003\*#

### 1.3. Разпределение на изследваните деца по пол

При разпределение на всички изследвани деца по полов признак се наблюдава превес на момичетата - 54,44% (n=135) спрямо момчетата - 45,56% (n=113), (фиг. 3).



Фиг. 3 . Разпределение на изследваните деца по пол

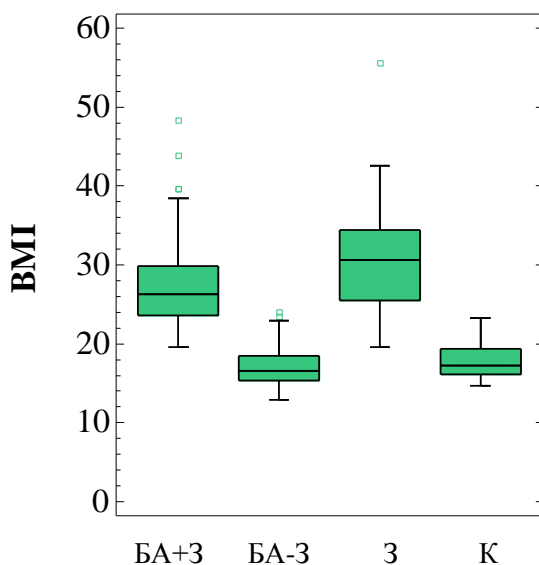
Половото разпределение по групи обаче показва значимо преобладаване на момчетата сред децата с бронхиална астма (със и без затлъстяване) спрямо децата без астма (затлъстяване и контролна група), при които относителния дял на момичетата е по-голям (p=0,002), (табл. 7).

Табл. 7. Полово разпределение на децата по групи

Изследвани групи	Момичета		Момчета	
	N	%	N	%
Бронхиална астма и затлъстяване	29	43,28	38	56,72
Бронхиална астма и нормално телесно тегло	31	44,29	39	55,71
Затлъстяване	40	63,49	23	36,51
Контролна група	35	72,92	13	27,08

#### 1.4. Антропометрични данни на изследваните групи

Средният ИТМ в групата на децата с БА и затлъстяване е медиана 26,16 със стойности на долен квантил 23,49 и горен квантил 29,80; на децата с БА и нормално телесно тегло е медиана 16,52 (Q1 15,31 - Q3 18,40). Средният ИТМ в групата на децата със затлъстяване е медиана 30,51 със стойности на долен квантил 25,40 и горен квантил 34,30, а на контролната група – медиана 17,20 (Q1 16,04 - Q3 19,30). ИТМ не се различава значимо в двете групи деца без затлъстяване (със и без астма), но на децата със затлъстяване е сигнификантно по-висок спрямо децата с БА и затлъстяване ( $p < 0,01$ ), (фиг. 4).

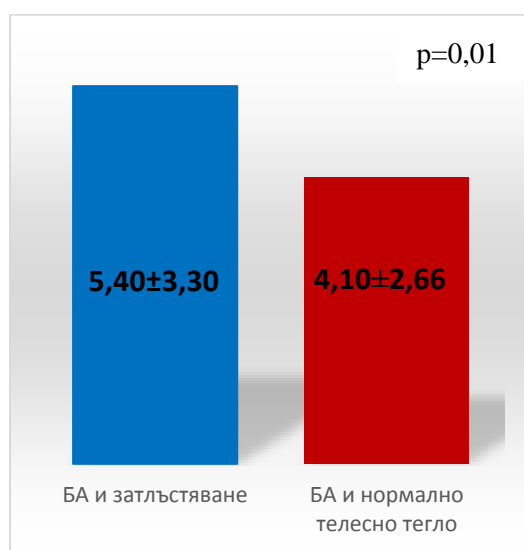


Фиг. 4. Сравнение на ИТМ при изследваните групи

## 2. Характеристика на БА при децата със затлъстяване - клиничко-епидемиологични данни

### 2.1. Възраст на диагностициране и давност на бронхиалната астма

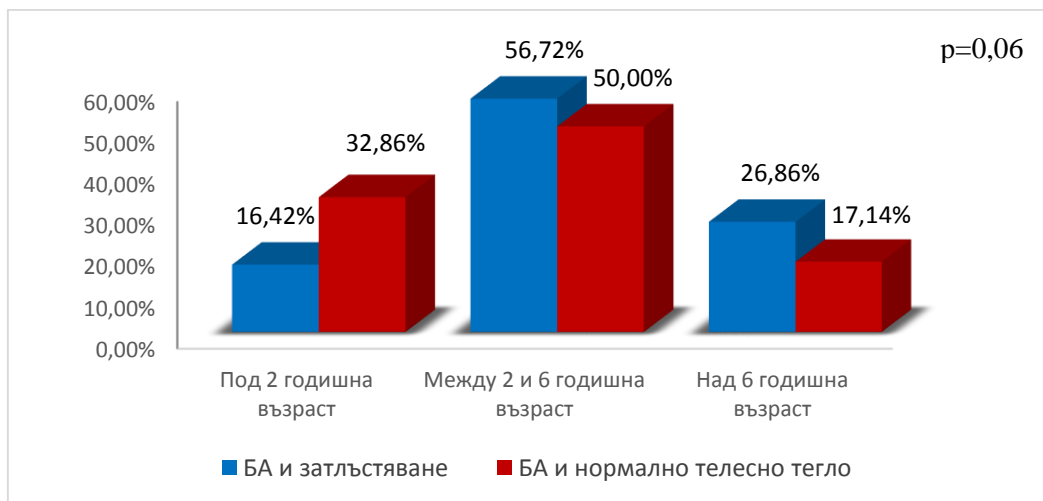
Средната възраст на диагностициране на БА при децата със затлъстяване е  $5,40 \pm 3,30$  години и е значимо по-висока спрямо тази при децата с нормално телесно тегло -  $4,10 \pm 2,66$  години ( $p=0,01$ ) (фиг. 5).



Фиг. 5. Средна възраст на диагностициране на бронхиална астма

Няма разлика във възрастта на диагноза между момичета и момчета в първата група, но при децата с БА и нормално телесно тегло момчетата са диагностицирани по-рано от момчетата, без това да достига значимост ( $p=0,07$ ).

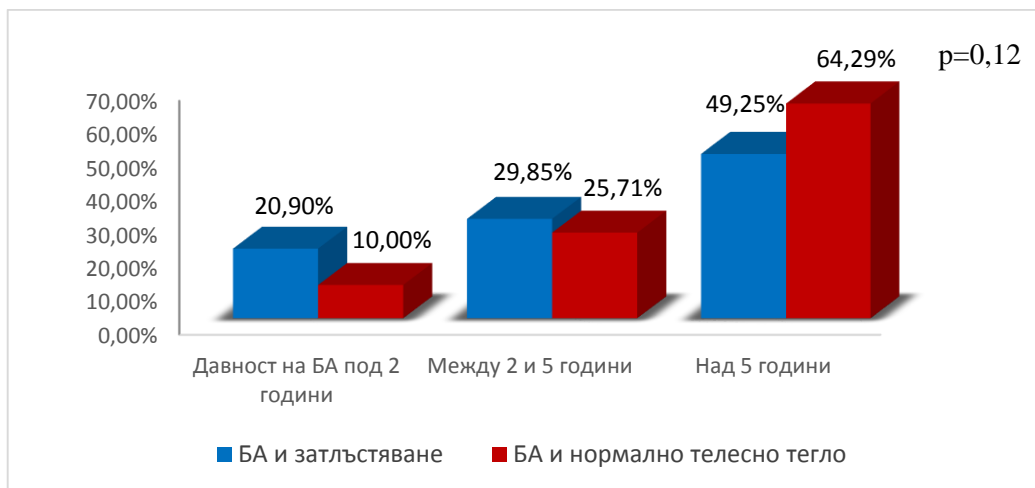
Деца се разделяха на три групи според възрастта, в която са диагностицирани – под 2 годишна възраст, между 2 и 6 години и над 6 годишна възраст. Най-често диагнозата е поставяна между 2 и 6 годишна възраст, с приблизително еднаква честота и за двете групи – 56,72% ( $n=38$ ) за децата с БА и затлъстяване и 50,00% ( $n=35$ ) за децата с БА и нормално телесно тегло. Относителният дял на диагностицирани под 2 годишна възраст деца е 16,42% ( $n=11$ ) в групата на децата с БА и затлъстяване и 32,86% ( $n=23$ ) в групата на децата с БА и нормално телесно тегло. Относителният дял на диагностицирани над 6 годишна възраст е съответно 26,86% ( $n=18$ ) за първата група и 17,14% ( $n=12$ ) за втората група. Разпределението по възраст на диагностициране на бронхиалната астма при децата със и без затлъстяване не се различава значимо ( $p=0,06$ ), (фиг. 6).



Фиг. 6. Разпределение на децата според възрастта на диагностициране на БА

Средната давност на БА в групата на децата със затлъстяване е  $5,41 \pm 3,03$  години, а на децата с БА и нормално телесно тегло е по-голяма -  $6,37 \pm 3,02$  години, като разликата между двете групи не достига значимост ( $p=0,06$ ).

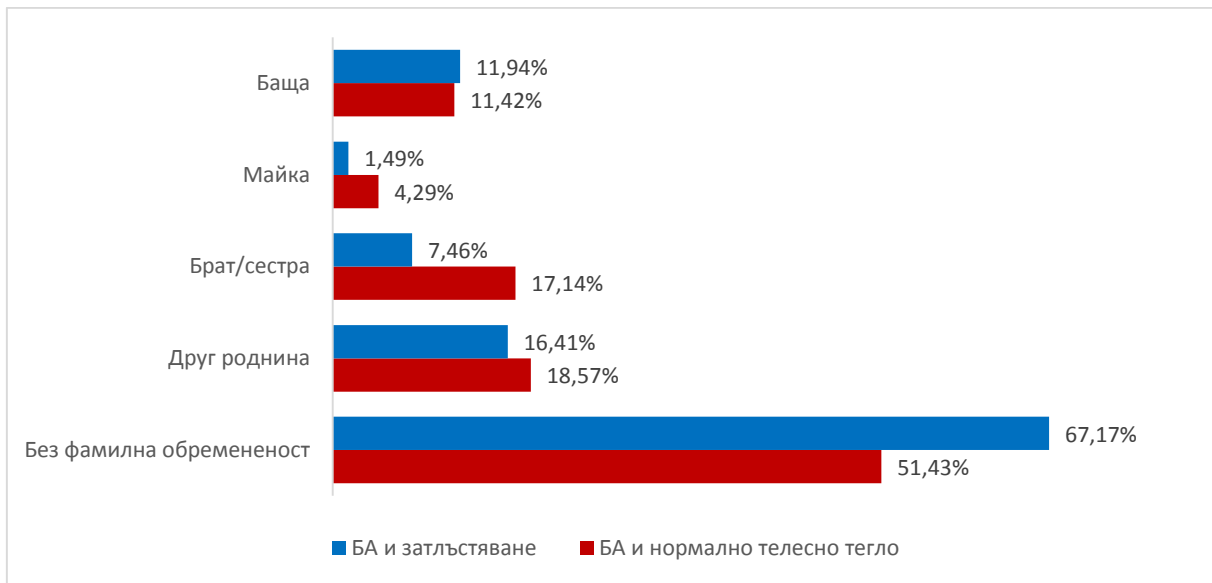
Според давността на астмата децата се разделиха на три групи – с давност под 2 години, между 2 и 5 години и повече от 5 години. Относителният дял на децата с БА и затлъстяване с давност на астмата под 2 години (20,90%) е по-голям от този на децата с БА и нормално телесно тегло – 10,00%. Относителният дял на децата с давност между 2 и 5 години при двете групи е почти еднакъв - 29,85% за първата група и 25,71% за втората група. Най-много са децата с давност на астмата над 5 години – съответно 49,25% за децата с БА и затлъстяване и 64,29% за децата с БА и нормално телесно тегло. Анализът на данните показва, че няма връзка между затлъстяването и давността на астмата ( $p=0,12$ ), (фиг. 7).



Фиг. 7. Давност на бронхиалната астма

## 2.2. Фамилна обремененост за бронхиална астма

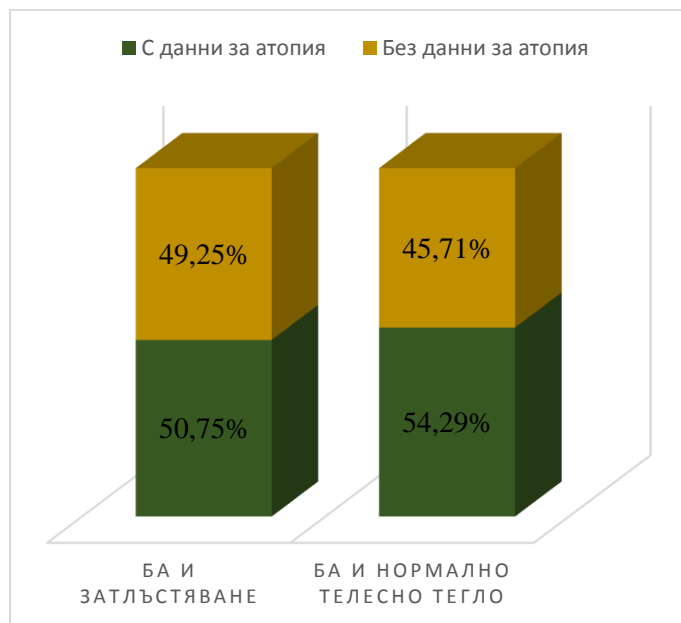
Фамилна обремененост за БА се съобщава при близо една трета от децата с БА и затлъстяване - 32,84% (n=22) и при почти половината от децата с БА и нормално телесно тегло - 48,57% (n=34), p=0,06. В групата на децата с БА и затлъстяване по-често фамилно обременени са момчетата, докато в групата на децата с БА и нормално телесно тегло по-често обременени са момичетата, без това да достига статистическа значимост (p=0,15). При 16,41% (n=11) от децата с БА и затлъстяване е роднина по първа линия (баща, майка, брат и/или сестра), като в 4,48 (3)% са едновременно двама или повече членове на семейството, а при 16,41% (n=11) е друг роднина. Относителният дял на децата с астма и нормално телесно тегло фамилно обременени по първа линия е два пъти по-висок – 30,00% (n=21), едновременно двама или повече членове на семейството - 5,71% (n=4), друг роднина - 18,57% (n=13). Няма сигнификантна разлика във фамилната обремененост при двете групи (p>0,05), (фиг. 8).



*Фиг. 8. Фамилна обремененост за бронхиална астма при децата с БА със и без затлъстяване*

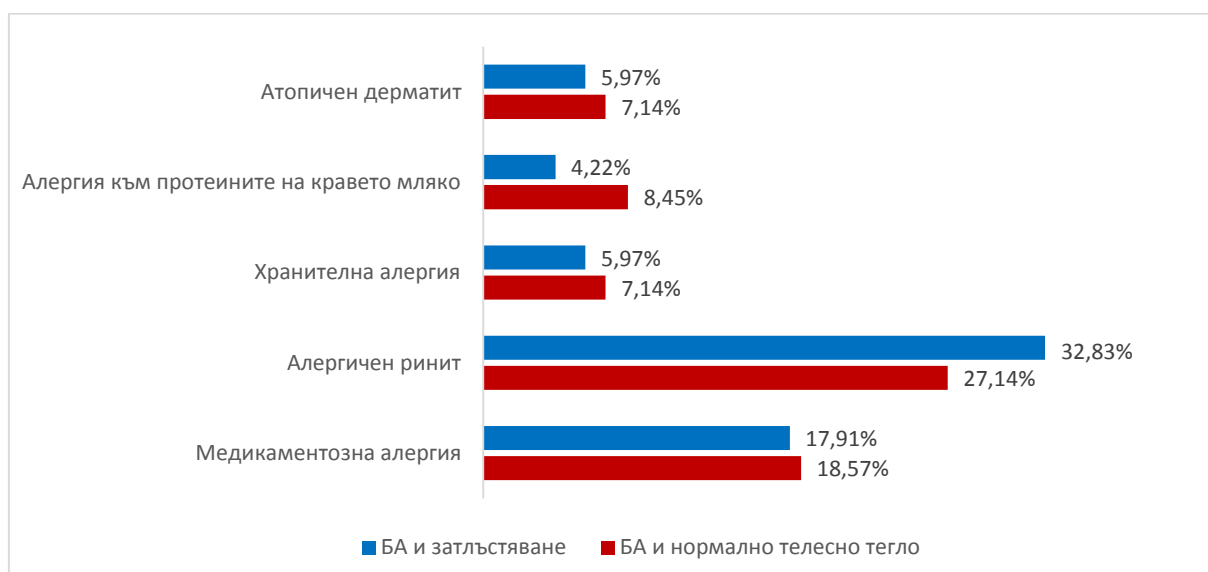
### **2.3. Атопичен терен (по анамнестични данни)**

Анамнестични данни за собствен атопичен терен се установяват при 50,75% (n=34) от децата с БА и затлъстяване и при незначимо по-висок относителен дял от децата с бронхиална астма и нормално телесно тегло - 54,29% (n=38), p=0,68 (фиг. 9). В групата на децата с БА и затлъстяване с атопия по-често са момичетата, докато в групата на децата с БА и нормално телесно тегло анамнеза за атопия по-често съобщават момчетата, без това да достига значимост (p=0,2).



Фиг. 9. Атопичен терен при децата с БА (със и без затлъстяване)

На фиг. 10 са представени вида и честотата на съобщаваните алергични прояви. При част от децата има анамнестични данни за повече от една алергия - съответно при 10 (14,93%) от децата с БА и затлъстяване и 12 (17,14%) от децата с БА и нормално телесно тегло. Най-чести са анамнестичните данни за алергичен ринит и при двете групи. Висока е честотата и на медикаментозна алергия, най-вече към антибиотици. Не се наблюдават съществени разлики между двете групи по отношение на съобщаваните алергични прояви.

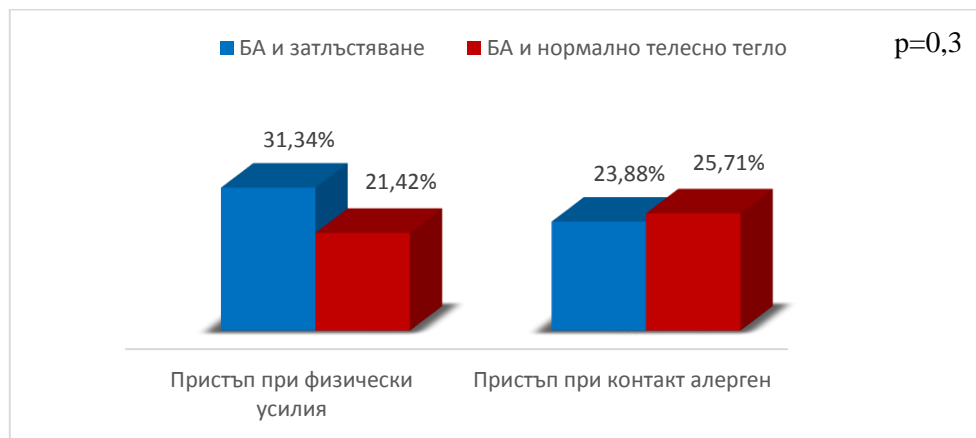


Фиг. 10. Алергии/алергични заболявания сред децата с БА със и без затлъстяване

## 2.4. Затлъстяването като рисков фактор за хоспитализация и екзацербация на бронхиалната астма

Установяват се средно по 3,91 екзацербации на астмата при децата със затлъстяване и средно по 3,51 при децата с нормално телесно тегло. Не се установява връзка между затлъстяването и честотата на екзацербациите ( $p=0,21$ ). От децата с БА и затлъстяване 58,21% ( $n=39$ ) са били хоспитализирани, поставян им е кортикостероид парентерално в амбулаторни условия или са приемали перорален кортикостероид, а относителният дял на децата с нормално телесно тегло е малко по-висок – 60,00% ( $n=42$ ), но без значимост ( $p>0,05$ ). Не се установява зависимост между честотата на хоспитализациите или приложението на системен кортикостероид и затлъстяването ( $p>0,05$ ).

За астматични пристъпи при физическо натоварване съобщават 31,34% ( $n=21$ ) от децата с БА и затлъстяване и 21,42% ( $n=15$ ) от децата с БА и нормално телесно тегло. С анамнеза за пристъпи при контакт с алерген са 23,88% ( $n=16$ ) от децата с БА и затлъстяване и 25,71% ( $n=18$ ) от децата с БА и нормално телесно тегло ( $p=0,3$ ), (фиг. 11).



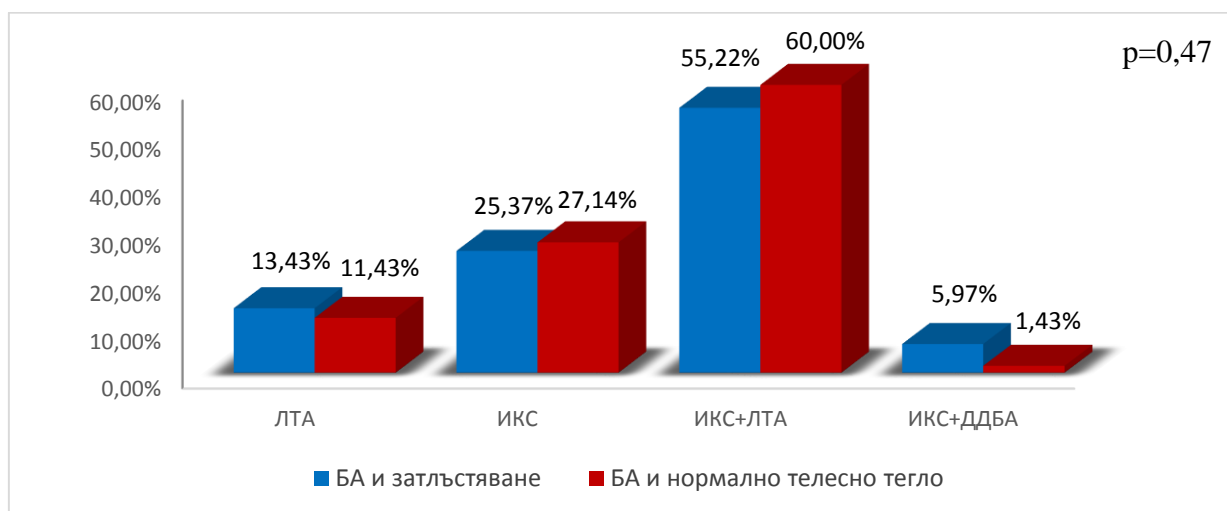
Фиг. 11. Фактори, предизвикващи астматичните пристъпи

## 2.5. Контролираща терапия

От пациентите с БА и затлъстяване на контролираща терапия с ЛТА са 14,93% ( $n=10$ ), с ИКС - 25,37% ( $n=17$ ), ИКС+ЛТА - 53,74% ( $n=36$ ) и ИКС+ДДБА - 5,97% ( $n=4$ ). От пациентите с БА и нормално телесно тегло на контролираща терапия с ЛТА са 11,43% ( $n=8$ ), с ИКС- 27,14% ( $n=19$ ), ИКС+ЛТА – 60,00% ( $n=42$ ) и ИКС+ДДБА – 1,43% ( $n=1$ ). Няма разлика в прилаганата контролираща терапия при двете групи деца ( $p=0,47$ ),

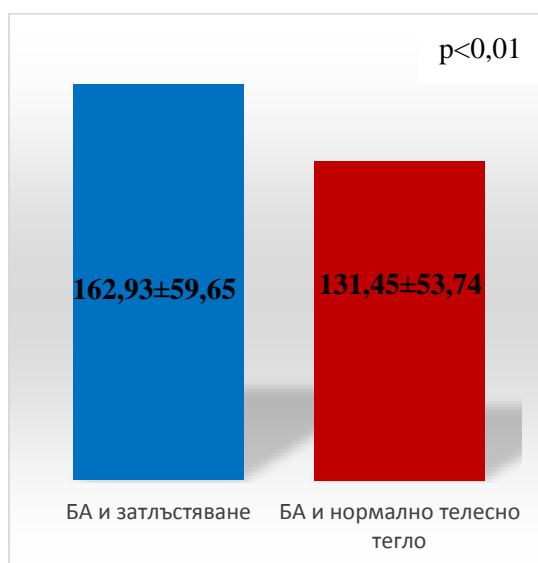


(фиг.12). През последните два месеца 14 (20,89 %) от децата с БА и затлъстяване са прилагали контролиращата терапия несистемно, а от децата с БА и нормално телесно тегло – 16 (22,86%).



Фиг. 12. Контролираща терапия при децата с БА със и без затлъстяване

Потърсихме връзка между дозата на използваните ИКС и затлъстяването. За целта ИКС бяха пресметнати в мкг еквивалент Флутиказон пропионат. Децата с БА и затлъстяване, прилагащи ИКС (n=58) използват средно по 162,93 мкг еквивалент Флутиказон пропионат, а децата с БА и нормално телесно тегло (n=62) – средно по 131,45 мкг еквивалент Флутиказон пропионат. Разликата между двете групи е статистически значима –  $p < 0,01$  (фиг. 13).



Фиг. 13. Дневни дози мкг ИКС – Флутиказон пропионат

### 3. Функционално изследване на дишането при изследваните деца

#### 3.1. Вентилаторни показатели при изследваните групи – общо сравнение

На децата, включени в проучването се проведе функционално изследване на дишането. При 3 от децата с БА и нормално телесно тегло изследването не се осъществи и те не са включени в анализа на данните. На таблица 8 са представени средните/средните медианни стойности на вентилаторните показатели от спирометрията.

Табл. 8. Спирометрични показатели при изследваните деца

Спирометрични показатели	БА и затлъстяване /n=67/	БА и нормално телесно тегло /n=67/	Затлъстяване /n=63/	Контролна група /n=48/	p
<b>FEV<sub>1</sub>% pred</b> <b>mean±SD</b>	86,73±8,96	87,73±9,40	96,25±8,81	99,67±9,30	<0,001*#
<b>FVC% pred</b> <b>Median (Q1-Q3)</b>	86 (79-95)	89 (81-96)	93 (85-100)	96 (89,5-103)	<0,001*#
<b>Индекс на Тифно</b> <b>mean±SD</b>	87,33±6,87	88,89±6,79	90,14±5,72	91,30±4,68	<0,01*#
<b>PEF% pred</b> <b>Median (Q1-Q3)</b>	71 (65-82)	69 (64-79)	78 (71-85)	81,5 (73,5-88)	<0,001*#
<b>MMEF<sub>25-75</sub>% pred</b> <b>mean±SD</b>	79,36±13,09	82,64±15,28	92,78±12,14	94,60±13,69	<0,001*#

\*при сравнение на децата с астма и затлъстяване спрямо децата със затлъстяване и контролната група

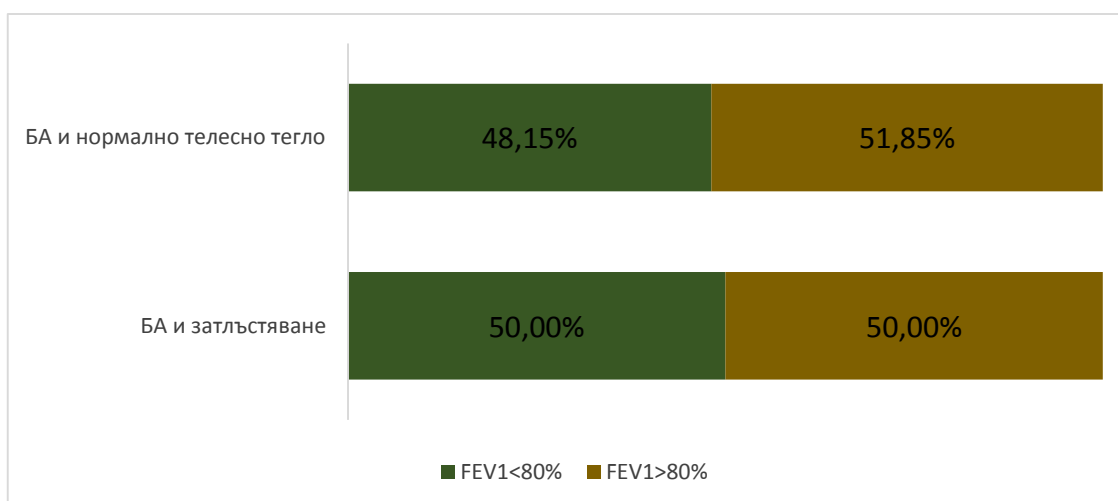
#при сравнение на децата с астма и нормално телесно тегло спрямо децата със затлъстяване и контролната група

Не установяваме сигнификанта разлика в средните стойности на вентилаторните показатели при децата с БА и затлъстяване спрямо децата с БА и нормално телесно тегло, но те са значимо по-ниски при децата с астма (със и без затлъстяване) спрямо децата със затлъстяване и контролната група (табл. 8).

### 3.2. Сравнителен анализ на спирометрични параметри и бронходилататорен отговор при деца с БА и затлъстяване и деца с БА и нормално телесно тегло.

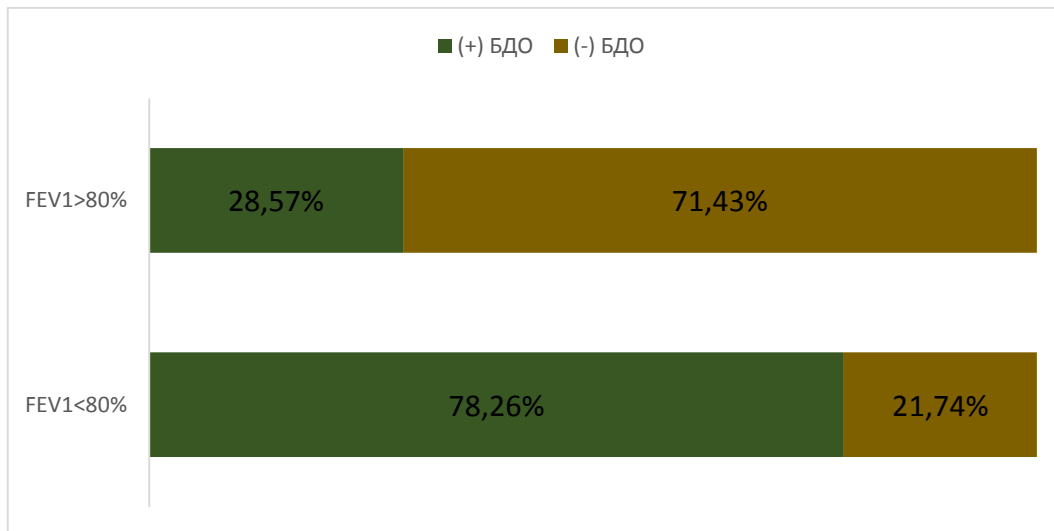
С бронхиална обструкция ( $FEV_1 < 80\%$ ) са 12 от децата с БА и затлъстяване (среден  $FEV_1\%$  –  $72,50 \pm 3,90\%$ ) и 13 от децата с БА и нормално телесно тегло (среден  $FEV_1\%$  –  $73,08 \pm 4,44\%$ ). Не се установи връзка между затлъстяването и тежестта на бронхиалната обструкция ( $p=0,73$ ).

С обостряне на заболяването през последните 4 седмици са били 24 (35,82%) от децата с БА и затлъстяване и 27 (40,30%) от децата с БА и нормално телесно тегло. От тях с  $FEV_1 > 80\%$  са 12 (50,00%) от децата с БА и затлъстяване и 14 (51,85%) от децата с БА и нормално телесно тегло. Данните сочат, че половината от екзацербациите могат да настъпят при нормални стойности на  $FEV_1 > 80\%$ , като телесното тегло не оказва влияние върху това (0,89), (фиг. 14).



Фиг. 14. Разпределение на децата с екзацербации според  $FEV_1\%$

При 44 от децата с бронхиална астма се проведе бронходилататорен тест с 400 мкг Салбутамол. От тях с  $FEV_1 < 80\%$  са 23 деца (52,27%), останалите 21 (47,73%) са с  $FEV_1 > 80\%$ . Средната стойност на изходния  $FEV_1$  за цялата група е  $80,82 \pm 9,72\%$ . Отчетохме средна % разлика промяна във  $FEV_1$  -  $12,61 \pm 5,86\%$ . Положителен БДО, според критериите на GINA 2017 - промяна във  $FEV_1$  спрямо изходния  $\geq 12\%$  се отчете при 24 (54,55%) от децата. Положителен БДО е налице при 18 (78,26%) от децата с  $FEV_1 < 80\%$  и при 6 (28,57%) от децата с  $FEV_1 > 80\%$  (фиг. 15).



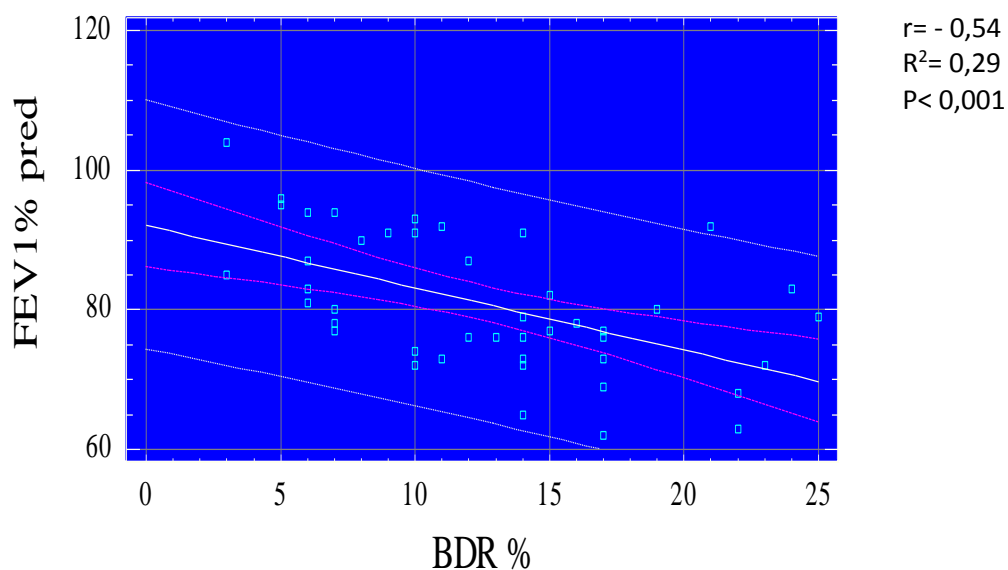
Фиг. 15. Бронходилататорен отговор при  $FEV_1 < 80\%$  и  $FEV_1 > 80\%$  при деца с астма

Разделихме децата според ИТМ на две групи – със (n=19) и без затлъстяване (n=25). От децата с БА и затлъстяване с  $FEV_1 < 80\%$  са 11 деца (57,89%) и  $FEV_1 > 80\%$  - 8 деца (42,11%). Средната стойност на изходния  $FEV_1$  на децата с астма и затлъстяване е  $81,00 \pm 8,39\%$ , средна разлика в проценти промяна във  $FEV_1$  –  $11,89 \pm 5,64\%$ . Положителен БДО се отчете при 10 (52,63%) от децата в тази група. От децата с БА и нормално телесно тегло с  $FEV_1 < 80\%$  са 12 деца (48,00%), а с  $FEV_1 > 80\%$  - 13 деца – (52,00%). Средна стойност на изходния  $FEV_1$  на децата с астма и нормално телесно тегло е  $80,68 \pm 10,79\%$ , средна разлика в проценти промяна във  $FEV_1$  –  $13,16 \pm 6,09\%$ . Положителен БДО се отчете при 14 (56,00%) от децата. Децата с астма и затлъстяване имат еднаква средна стойност на изходния  $FEV_1$  спрямо децата с БА и нормално телесно тегло, но показват тенденция за по-слаб БДО, без това да достига статистическа значимост ( $p=0,48$ ), (табл. 9).

Табл. 9. Бронходилататорен отговор при изследваните деца с астма

Показател	БА общо	БА и затлъстяване	БА и нормално телесно тегло	р
<b>FEV<sub>1</sub> &lt; 80%</b>	52,27%	57,89%	48,00%	0,56
<b>FEV<sub>1</sub> &gt; 80%</b>	47,73%	42,11%	52,00%	
<b>(+) БДО</b>	54,55%	52,63%	56,00%	0,82
<b>(-) БДО</b>	45,45%	47,37%	44,00%	
<b>Среден изходен FEV<sub>1</sub>%</b>	80,82±9,72%	81,00±8,39%	80,68±10,79%	0,92
<b>% БДО</b>	12,61±5,86%	11,89±5,64%	13,16±6,09%	0,48

Установи се умерена корелационна зависимост между FEV<sub>1</sub> и % бронходилататорен отговор – с намаляване на стойностите на FEV<sub>1</sub> процента на бронходилатация нараства. Това се потвърди и от проведения регресионен анализ (фиг.16).



Фиг. 16. Зависимост между изходния FEV<sub>1</sub>% pred и % БДО при деца с астма

### 3.3. Сравнителен анализ на спирометричните параметри при деца с различна степен на затлъстяване и контролната група

Тъй като между децата със затлъстяване и контролната група не се установиха сигнификантни разлики в средните стойности на вентилаторните показатели потърсихме зависимост според степента на затлъстяване. Децата се разделиха на три подгрупи – първа, втора и трета степен затлъстяване. На табл. 10 са представени средни или средни медианни стойности на вентилаторните показатели на контролната група и трите подгрупи деца със затлъстяване.

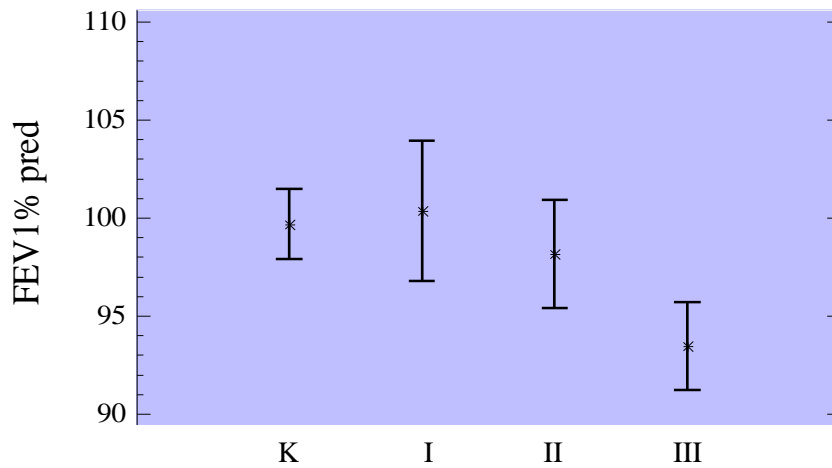
Табл. 10. Спирометрични показатели при децата със затлъстяване (първа, втора и трета степен) и контролната група

Спирометрични показатели	Контролна група /n=48/	Затлъстяване Първа степен /n=12/	Затлъстяване Втора степен /n=20/	Затлъстяване Трета степен /n=31/	p
<b>FEV<sub>1</sub>% pred</b> mean±SD	99,67±9,30	100,33±10,19	98,15±5,43	93,45±9,31	0,017*
<b>FVC% pred</b> Median (Q1-Q3)	96 (89,5-103)	96 (92-103,5)	93,5 (89-99)	87 (81-101)	0,04*
<b>Индекс на Тифно</b> mean±SD	91,30±4,68	89,11±5,28	89,91±7,33	90,70±4,75	0,55
<b>PEF% pred</b> Median (Q1-Q3)	81,5 (73,5-88)	80 (72,5-86,5)	80 (73-85,5)	76 (70-80)	0,22
<b>MMEF<sub>25-75%</sub> pred</b> mean±SD	94,60±13,69	95,67±12,24	92,70±11,93	91,71±12,45	0,71

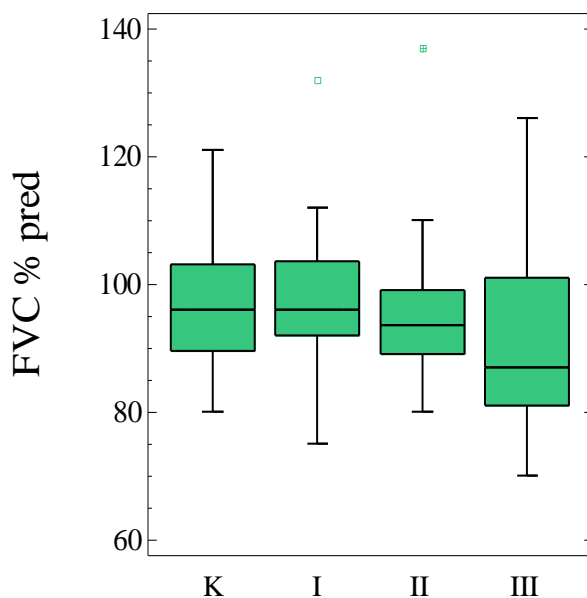
\*при сравнение на групата деца със затлъстяване трета степен с останалите групи

От данните на таблица 10 се вижда, че средните/средните медианни стойности на вентилаторните показатели при изследваните групи са в референтни граници. Средната медианна стойност на FEV<sub>1</sub> в групата на децата със затлъстяване трета степен е статистически значимо по-ниска спрямо децата с първа и втора степен на затлъстяване и контролната група (F=3,55, p=0,017), (фиг. 17). Средната стойност на FVC% при децата с трета степен затлъстяване също е значимо по-ниска спрямо останалите групи (F=8,28,

$p=0,04$ ), (фиг. 18). Средните стойности на индекса на Тифно са подобни за всички групи и не показват различия. При PEF и MMEF<sub>25-75</sub> се отбелязва леко понижаване с покачване степента на затлъстяване, без обаче това да достига сигнификантност (съответно  $p=0,22$ ,  $p=0,71$ ).



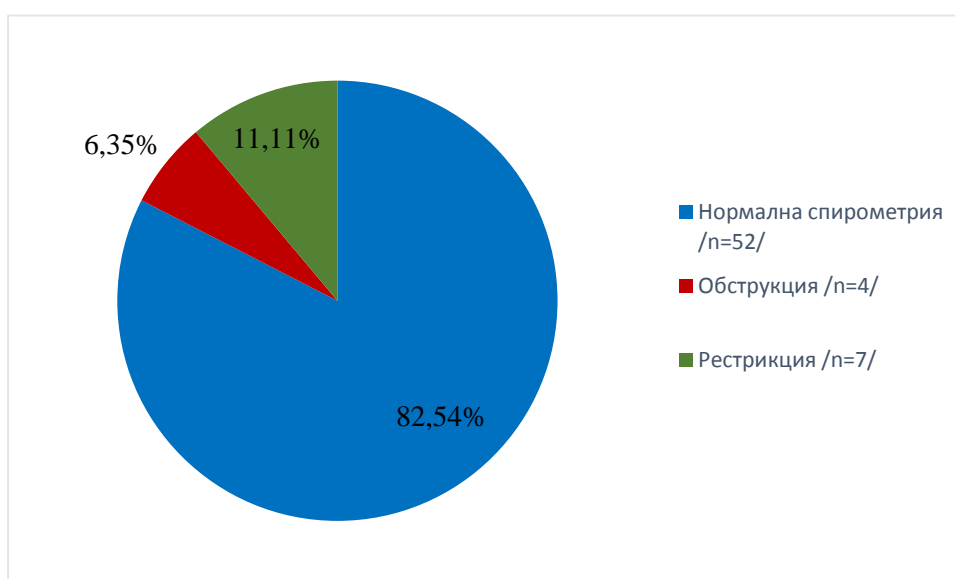
Фиг. 17. Средни стойности на FEV<sub>1</sub>% pred и 95% доверителен интервал при контролната група (K) и децата с различна степен на затлъстяване (I, II, III)



Фиг. 18. Сравнение на FVC% pred при децата с различна степен на затлъстяване и контролната група

### 3.4. Нарушения във вентилаторните показатели при деца със затлъстяване

В групата на децата със затлъстяване (n=63), 82,54% (52) са без нарушения в спирометрията, а при 11 деца (17,46%) се откриват такива. При 4 (6,35%) от децата нарушенията са от обструктивен тип, докато при 7 деца (11,11%) FVC е под 80% (фиг. 19). От тези, които са с понижен FVC под нормалните стойности (3 момчета и 4 момичета), 6 са със затлъстяване трета степен, а само 1 дете е с първа степен. При индивидуален анализ на антропометричните им данни установяваме, че почти всички деца с нарушен FVC са с ИТМ над 34 кг/м<sup>2</sup> и обиколка талия над 100 см.



Фиг. 19. Нарушения във вентилаторните показатели при децата със затлъстяване

### 4. Хронично нискостепенно системно възпаление, затлъстяване и астма

На част от децата от всяка група се взе венозна кръв за определяне серумните нива на IL-6, TNF- $\alpha$  и hs-CRP. Изследвани са общо 88 деца, от които 25 с БА и затлъстяване, 25 с БА и нормално телесно тегло, 19 със затлъстяване и 19 деца с нормално телесно тегло (контролна група).



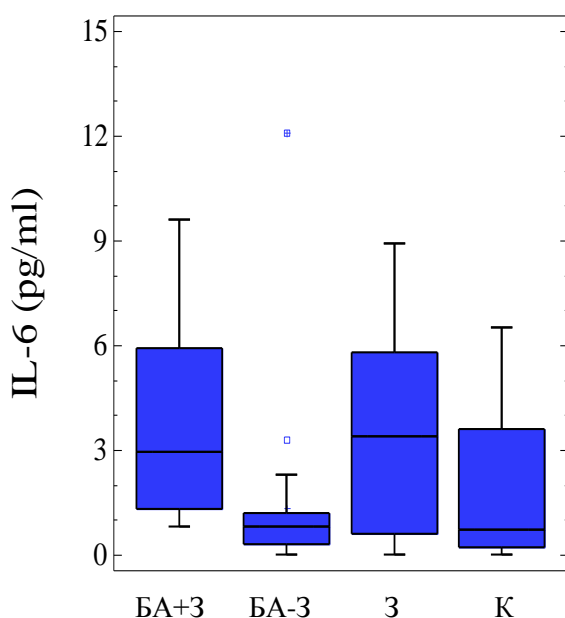
#### 4.1. Интерлевкин 6 (IL-6)

Най-високи средни стойности на IL-6 се наблюдават при децата със затлъстяване - медиана 3,4 (Q1 0,6 - Q3 5,8) и при децата с БА и затлъстяване - медиана 2,95 (Q1 1,3 - Q3 5,9) без значителна разлика между двете групи. Спрямо тях, средните стойности на IL-6 при децата с БА и нормално телесно тегло – медиана 0,8 (Q1 0,3 - Q3 1,2) и контролната група - медиана 0,7 (Q1 0,2 - Q3 3,6) са достоверно по-ниски (Kruskal Wallis Test - 19,01,  $p < 0,001$ ). Няма разлика в серумните нива на IL-6 при децата с БА и нормално телесно тегло и контролната група (табл. 11, фиг. 20).

Табл. 11. Средни стойности на IL-6 (pg/ml) в четирите групи

Групи	Median	Q1	Q3	IQR
<b>БА и затлъстяване</b>	2,95*	1,3	5,9	4,6
<b>БА и нормално телесно тегло</b>	0,8*#	0,3	1,2	0,9
<b>Затлъстяване</b>	3,4#	0,6	5,8	5,2
<b>Контролна група</b>	0,7*#	0,2	3,6	3,4

$p < 0,001$ \*#



Фиг. 20. Серумни концентрации на IL-6 (pg/ml) в четирите изследвани групи

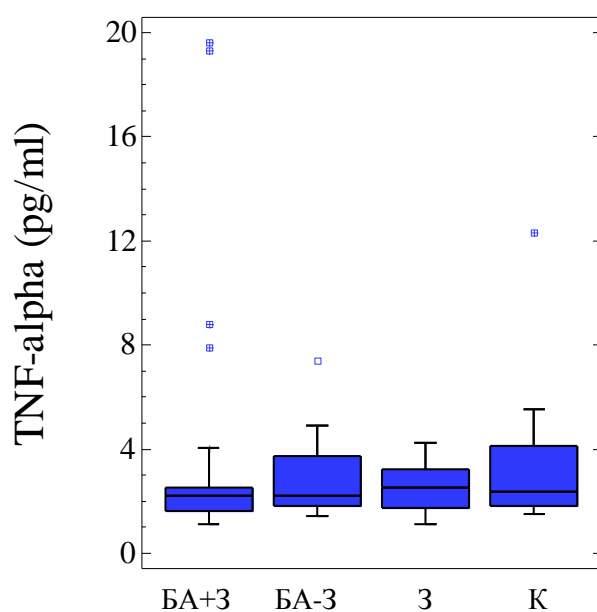
#### 4.2. Тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- $\alpha$ )

Серумните нива на TNF- $\alpha$  при децата с БА и затлъстяване са медиана 2,2 (Q1 1,6 - Q3 2,5) както и на децата с БА и нормално телесно тегло – медиана 2,2 (Q1 1,8 - Q3 3,7). Спрямо тях, средните серумни нива на TNF- $\alpha$  са по-високи в групата на децата със затлъстяване – медиана 2,5 (Q1 1,7 - Q3 3,2) и контролната група – медиана 2,35 (Q1 1,8 - Q3 4,1). При анализ на данните не се установяват статистически значими разлики в серумните стойности на TNF- $\alpha$  в четирите групи ( $p = 0,71$ ), (табл. 12, фиг. 21).

Табл. 12. Средни стойности на TNF- $\alpha$  (pg/ml) в четирите групи

Групи	Median	Q1	Q3	IQR
БА и затлъстяване	2,2	1,6	2,5	0,9
БА и нормално телесно тегло	2,2	1,8	3,7	1,9
Затлъстяване	2,5	1,7	3,2	1,5
Контролна група	2,35	1,8	4,1	2,3

$p=0,71$



Фиг. 21. Серумни концентрации на TNF- $\alpha$  (pg/ml) в четирите изследвани групи

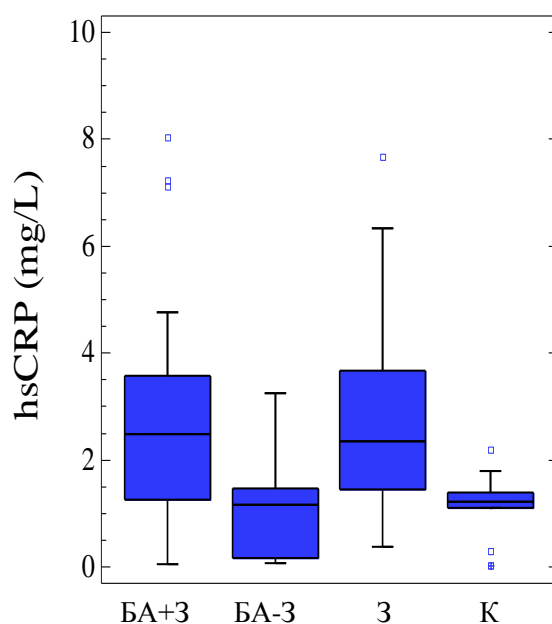
### 4.3. Високочувствителен С-реактивен протеин (hs-CRP)

В групата на децата с БА и затлъстяване се установяват най-високите средни медианни стойности на hs-CRP - медиана 2,48 (Q1 1,24 - Q3 3,57). По-ниски, но без значима разлика са средните стойности на hs-CRP в групата на децата със затлъстяване – медиана 2,33 (Q1 1,44 - Q3 3,66). Спрямо тях, средните стойности на hs-CRP при децата с БА и нормално телесно тегло (медиана 1,14 със стойности на долен квартил 0,16 и горен квартил 1,46) и контролната група (медиана 1,2 със стойности на долен квартил 1,10 и горен квартил 1,38) са значимо по-ниски, Kruskal Wallis Test - 18,99,  $p < 0,001$ . При сравнение стойностите на hs-CRP на последните две групи не се установява разлика (табл. 13, фиг. 22).

Табл. 13. Средни стойности на hs-CRP (mg/L) в четирите групи

Групи	Median	Q1	Q3	IQR
БА и затлъстяване	2,48*	1,24	3,57	2,33
БА и нормално телесно тегло	1,14*#	0,16	1,46	1,30
Затлъстяване	2,33#	1,44	3,66	2,22
Контролна група	1,2*#	1,10	1,38	0,28

\*# $p < 0,001$



Фиг.22. Серумни концентрации на hs-CRP в четирите изследвани групи

#### 4.4. Връзка между хроничното системно възпаление и контрола на астмата

Потърси се връзка между серумните нива на проинфламаторните цитокини, hs-CRP и контрола на БА в групата на децата със и без затлъстяване. При астматиците със затлъстяване серумните нива на IL-6 при децата с добър контрол не се различават значимо от тези с частичен/лош контрол. При сравнение на серумните нива на TNF- $\alpha$  не се установява разлика. При децата с частичен/лош контрол серумните нива на hs-CRP са медиана 2,60 (Q1 1,85 – Q3 3,90) и са по-високи спрямо децата с добър контрол – медиана 1,28 (Q1 0,38 – Q3 2,04), но разликата е несигнификантна  $p=0,08$  (табл. 14).

Табл. 14. Серумни нива на IL-6, TNF- $\alpha$  и hs-CRP при децата с БА и затлъстяване според контрола на БА

Показател	Добър контрол /n=8/			Частичен/лош контрол /n=15/			p
	Median $\mu$	Q1-Q3	IQR	Median $\mu$	Q1-Q3	IQR	
IL-6 (pg/ml)	2,95	1,25-4,7	3,45	2,75	1,3-7,2	5,9	0,78
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	2,2	1,8-2,4	0,6	2,00	1,5-7,9	6,4	0,94
Hs-CRP (mg/L)	1,28	0,38-2,04	1,66	2,6	1,85-3,90	2,05	0,08

В групата на децата с БА и нормално телесно тегло няма разлика в средните медианни стойности на IL-6 при децата с добър и частичен/лош контрол. Не се установява значима разлика и в серумните нива на TNF- $\alpha$ . При сравнение на hs-CRP, тези с частичен/лош контрол имат по-високи стойности от тези с добър контрол, но без значимост (табл. 15).

Табл. 15. Серумни нива на IL-6, TNF- $\alpha$  и hs-CRP при деца с БА и нормално телесно тегло според контрола на БА

Показател	Добър контрол /n=10/			Частичен/лош контрол /n=15/			p
	Median $\mu$	Q1-Q3	IQR	Median $\mu$	Q1-Q3	IQR	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	0,9	0,5-1,4	0,9	0,8	0,3-1,1	0,8	0,36
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	2,85	2,0-4,1	2,1	2	1,7-3,3	1,6	0,18
<b>Hs-CRP (mg/L)</b>	0,8	0,09-1,46	1,37	1,14	0,26-1,49	1,23	0,62

От анализът се установява, че няма връзка между контрола на бронхиалната астма и системното възпаление, характеризирани чрез серумните концентрации на IL-6, TNF- $\alpha$  и hs-CRP както при децата с БА и затлъстяване, така и при децата с БА и нормално телесно тегло.

## V. ОБСЪЖДАНЕ

### **Клинико-епидемиологична характеристика на бронхиалната астма при деца със затлъстяване**

В настоящето проучване бяха включени деца с бронхиална астма със и без затлъстяване, както и контролна група здрави деца. При децата с бронхиална астма (със и без затлъстяване) с превес е мъжкия пол, което съвпада с литературните данни (36).

Средната възраст на поставяне на диагноза бронхиална астма сред децата със затлъстяване е по-висока спрямо тази на децата с нормално телесно тегло. Разпределението според възрастта на диагностициране на заболяването показва известни различия в двете групи, но несигнификантни. Най-често диагнозата се поставя между 2 и 6-годишна възраст, което е в съответствие с литературните данни (169).

Давността на бронхиалната астма сред групата на децата със затлъстяване е по-малка в сравнение с групата на децата с БА и нормално телесно тегло. Това е и очаквана разлика, като се има предвид по-ранното поставяне на диагнозата при втората група. Въпреки това, зависимост между давността на астмата и затлъстяването не се доказва. Вероятно давността на астмата не води до наднормено тегло и затлъстяване, а по-скоро лошо контролираната астма с чести екзацербации, които ограничават физическата активност на децата може да е предпоставка за повишаване на телесното тегло. Z. Chen и сътр. (2017) установяват, че при децата с астма рискът да развият затлъстяване е по-голям спрямо здравите им връстници, но при астматиците, които използват облекчаващи и контролиращи медикаменти този риск намалява (57).

Фамилна обремененост за бронхиална астма се съобщава при приблизително една трета от децата с БА и затлъстяване - 32,84% и при почти половината от децата с БА и нормално телесно тегло - 48,57%, като при вторите и делът на обременените по пряка линия (баща, майка, брат, сестра) е по-голям. При половината от астматиците се установяват и анамнестични данни за собствен атопичен терен - при 47,89% от децата със затлъстяване и при незначимо по-висок относителен дял от децата с нормално телесно тегло - 52,11%. Получените резултати са в подкрепа на литературните данни, посочващи фамилната обремененост и атопията като рискови фактори за развитие на астма (197,208). Децата с БА и затлъстяване не са изложени по-често на този рисков фактор в сравнение с децата с БА и нормално телесно тегло.

Не се доказва връзка между затлъстяването и наличието на хоспитализации, честота на екзацербации и употреба на системни кортикостероиди. Подобни резултати са съобщени и от J. Lang и сътр. (2012), които също не установяват по-голям риск от чести екзацербации при децата с БА и затлъстяване (123). P. Belamarich и сътр. (2000) не намират връзка между затлъстяването и честотата на хоспитализациите при деца с астма на възраст между 4 и 9 години, но астматиците със затлъстяване по-често са посещавали спешна помощ (38). С. Лазова (2017) също не установява значима връзка между ИТМ и наличието на хоспитализации и екзацербации в предходната година (12). В метаанализ на друг автор се посочва, че при децата затлъстяването е свързано със слабо увеличен риск от екзацербации, но не и с по-лош контрол на астмата (33). В противовес на нашите резултати са тези на A. Manion и сътр. (2017), в чието проучване децата с БА и затлъстяване са съобщили за по-висок процент на спешни визити или хоспитализации по повод на астма, както и повече дни със симптоми, в сравнение с астматиците с нормално телесно тегло (138).

J. Giese (2014) също не намира разлика в честотата на прием на системни кортикостероиди за изминалата година при децата с астма в зависимост от ИТМ (89). В противовес, от ретроспективен анализ на документацията на хоспитализирани деца на възраст от 7 до 18 години K. Quinto и сътр. (2011) посочват, че астматиците със затлъстяване използват повече орални кортикостероиди спрямо тези с нормално телесно тегло (167).

По отношение на провежданото лечение в нашата кохорта от изследвани пациенти най-голям е дялът на тези, които са на контролираща терапия с ИКС и левкотриенови антагонисти – повече от половината деца, като няма съществена разлика в разпределението на двете групи според вида на прилаганите медикаменти. Децата с БА и затлъстяване, които са на контролираща терапия с ИКС (със или без левкотриени) използват сигнификантно по-високи дози мкг еквивалент флутиказон пропионат (162 мкг) спрямо астматиците с нормално телесно тегло (131 мкг). За този медикамент като ниски дози се приемат до 200 мкг за деца от 6 до 11 години и до 250 мкг над тази възраст, съответно въпреки разликите в средните стойности на двете групи, те се определят като ниски дози. За разлика от нас M. Jensen и сътр. (2013) не установяват разлика в дозата на използваните кортикостероиди (106).

При децата с БА и затлъстяване, макар и несигнификантно, пристъпите по-често се провокират от физическо натоварване, отколкото при децата с БА и нормално телесно

тегло. Това може да доведе до нежелание или избягване на извършване на дейности, при които има физическо натоварване и до намалена физическа активност, което от своя страна благоприятства повишаването на телесното тегло. От друга страна, децата със затлъстяване, дори и без наличието на астма имат оплаквания подобни на задух при извършване на по-интензивни физически дейности. Според P. Pianos и сътр. (2004) децата със затлъстяване посочват астмата си като по-тежка, но без обективно да е такава и това може да е причина за по-висока стъпка при предписване на контролиращи медикаменти (165). P. Sah и сътр. (2013) също не установяват по-лош контрол на астмата сред децата със затлъстяване, но те по-често се оплакват от неспецифични симптоми. Според същите автори лошият контрол на астмата при тях може да бъде надценен поради засиленото възприятие именно на тези неспецифични симптоми (например диспнея, която да се дължи на промяна механичните свойства на гръдната клетка, вследствие на компресивния ефект на висцералната мастна тъкан) (173). С резултатите от своето проучване, B. Mahut и сътр. (2012) покрелят тезата, че наднорменото тегло няма значим клиничен ефект върху астмата през детството (135).

От друга страна затлъстяването се свързва с намален отговор към ИКС. При употребата на ИКС FEV<sub>1</sub> започва да се повишава и достига плато след около 2 месеца от старта на лечението (91). Данните от някои проучвания сочат, че в сравнение с връстниците им с нормално телесно тегло, децата с астма и затлъстяване имат по-слабо подобрение във вентилаторните показатели след известен период на прилагане на ИКС спрямо първоначалните стойности (78,164,205). Важно е да се оцени и инхалаторната техника на пациента, тъй като неправилното приложение на устройството също може да бъде причина за по-високата използвана доза медикамент.

### **Функционално изследване на дишането и бронходилататорен отговор**

В нашето проучване не установяваме сигнификантна разлика в средните стойности на вентилаторните показатели при децата с БА и затлъстяване спрямо децата с БА и нормално телесно тегло. Повечето от тях са с FEV<sub>1</sub> > 80%. Това се дължи на факта, че са изследвани извън пристъп. Повечето деца поддържат нормални стойности на FEV<sub>1</sub> в извънпристъпния период. Част от децата са с бронхиална обструкция, но не установяваме връзка между затлъстяването и тежестта ѝ. За разлика от нас X. Xu и сътр. (2017) установяват по-ниски стойности на FEV<sub>1</sub> и FVC при деца с астма и затлъстяване



спрямо деца с астма и нормално телесно тегло, но в неговото проучване са включени само новодиагностицирани случаи, които не са започнали контролираща терапия (215). В друго проучване сред деца с астма, повишаването на ИТМ се асоциира с намаление на индекса на Тифно (193).

Средните стойности на вентилаторните показатели са по-ниски при децата с астма (със и без затлъстяване), спрямо децата със затлъстяване и контролната група. Това очаквано доказва, че астмата има негативен ефект върху белодробната функция.

В двете групи пациенти с БА (със и без затлъстяване) половината от децата, които са били с екзацербации през последните 4 седмици, респективно влошен контрол на астмата имат спирометрични показатели със стойности на FEV<sub>1</sub> под 80% от предвиденото. Но едновременно с това, половината от екзацербациите настъпват при нормални стойности на FEV<sub>1</sub> > 80%. Това е доказано и в трудовете на С. Лазова (2017) и Т. Стоева (2017), където много голяма част от децата с екзацербации или влошен контрол на астмата са с FEV<sub>1</sub> над 80% (12,26).

На част от децата с БА (със и без затлъстяване) се проведе бронходилататорен тест, за да се установи дали затлъстяването оказва влияние върху бронходилататорния отговор (БДО). За цялата изследвана група БДО показва зависимост с изходния FEV<sub>1</sub> – колкото по-нисък е FEV<sub>1</sub>, толкова по-голям е % БДО. При еднакви изходни стойности на FEV<sub>1</sub> децата с БА и затлъстяване имат по ниска средна % разлика промяна във FEV<sub>1</sub> (11,89±5,64%) спрямо децата с БА и нормално телесно тегло (13,16±6,09%), но без това да е статистически значимо.

Различията в терапевтичния отговор към медикаментите за лечение на астма се обяснява с генетично детерминирани вариации в експресията на прицелните молекули и рецептори за съответното лекарство. Според някои автори при астматици със съпътстващо затлъстяване се наблюдава повишена бронхиална хиперреактивност и намалена чувствителност към β<sub>2</sub>-агонисти. След извършване на бронхопровокационен тест с метахолин Z. Ye и сътр. (2013) отчитат по-голям спад в белодробните показатели при децата с бронхиална астма и затлъстяване, отколкото при децата с бронхиална астма и нормално телесно тегло. След инхалация със салбутамол, подобрението във вентилаторните показатели е по-отчетливо при децата с астма и нормално телесно тегло (217). М. McGarry и сътр. (2015) провеждат бронходилататорен тест на близо 3000 деца с астма и установяват, че вероятността от отрицателен БДО е с 24% по-висока сред децата със затлъстяване, спрямо тези с нормално телесно тегло (140). В друго проучване

също се установява по-слаба промяна във FEV<sub>1</sub> спрямо изходния при астматици със затлъстяване в сравнение с астматици с нормално телесно тегло (207).

β<sub>2</sub>-адренергичният рецепторен ген (ADRB2) е генът, който кодира β<sub>2</sub>-адренергичните рецептори, повлияващи активността на симпатиковата нервна система и важен регулатор на тонуса на дихателните пътища. Полиморфизми в ADRB2 са асоциирани с различни фенотипове на астма, с различно протичане по тежест и различен отговор към β<sub>2</sub>-агонисти (37). Полиморфизми в ADRB2 се свързват и със затлъстяване (124).

При възрастните индивиди затлъстяването има негативен ефект върху дихателната функция (143). За детската възраст обаче литературните данни са много разнопосочни и противоречиви.

Не установихме сигнификантни разлики при сравнение на средните стойности на вентилаторните показатели при децата със затлъстяване спрямо децата с нормално телесно тегло. Но след като разделихме децата в три групи според степента на затлъстяване откриваме значимо **по-ниски средни стойности на FEV<sub>1</sub>% и FVC% в групата на децата с трета степен на затлъстяване в сравнение с контролната група.** Показателят PEF също е по-нисък спрямо контролната група, но без да достига значимост. Това предполага, че **степената на затлъстяване е фактор, който оказва влияние върху вентилаторните показатели**, като по-ниската степен няма изразен ефект. Нашите резултати съвпадат частично с тези, получени от други автори. D. Spathoroulos и сътр. (2009) доказват понижени FEV<sub>1</sub>, FVC, индекс на Тифно и MMEF<sub>25-75</sub> при децата със затлъстяване спрямо връстниците им с нормално телесно тегло (187). Подобни са и резултатите в проучването на Z. Ülger и сътр. (2006) при деца между 9 и 15 години, където авторите намират сигнификантни разлики във FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF и MMEF<sub>25-75</sub>, но не и в индекса на Тифно (198). Според I. Ozgen и сътр. (2015) FEV<sub>1</sub> и MMEF<sub>25-75</sub> са значимо по-ниски при децата със затлъстяване, в сравнение с контролната група, но няма различия във FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC и PEF (158). За разлика от нас Z. Gundogdua и сътр. (2011) изследват PEF при група деца и установява сигнификантно по-ниски стойности при тези със затлъстяване, спрямо връстниците им с нормално телесно тегло (95). Данните ни не съвпадат и с тези на E. Topun и сътр. (2014), които при сравнение на вентилаторните показатели на 4 групи деца – с нормално телесно тегло, наднормено телесно тегло, затлъстяване и високостепенно затлъстяване (ИТМ над 97<sup>ми</sup> перцентил) не установяват съществени разлики във FEV<sub>1</sub>, FVC или FEV<sub>1</sub>/FVC дори при високостепенно

затлъстяване спрямо контролната група, но доказва статистически значими по-високи показатели на PEF и MMEF<sub>25-75</sub> в контролната група спрямо останалите три групи (196). В друго проучване също не се намират разлики във вентилаторните показатели FEV<sub>1</sub>, FVC и FEV<sub>1</sub>/FVC при сравнение на групи деца с различна степен на затлъстяване (81). В литературата дори откриваме данни за увеличаване на FVC с повишаване на ИТМ, както и че децата с наднормено тегло имат сигнификантно по-високи стойности на FEV<sub>1</sub> спрямо контролната група (99).

По-голямата част от изследваните от нас деца със затлъстяване не показваха съществени отклонение в спирометричните параметри. Установихме незначителен относителен дял на деца с обструктивни нарушения (6,35%). По-често се установиха рестриктивни промени, основно в групата на децата с трета степен на затлъстяване, но те също се наблюдаваха при малка част от децата (11,11%). Получените от нас резултати съвпадат с някои литературни данни за нисък процент на нарушения в спирометрията сред деца със затлъстяване. Е. Fugman и сътр. (2015) също изследват дихателната функция на деца със затлъстяване и установяват намаление на FEV<sub>1</sub> под 80% при 2,2% от децата, а понижение на FVC под 80% при 13% (81). В друго проучване, включващо 80 деца със затлъстяване на възраст от 7 до 15 години вентилаторни нарушения се откриват само при 3 от децата (42). А. Li и сътр. (2003) изследва 64 деца със затлъстяване на средна възраст 12 години и открива обструктивни нарушения при 3 от тях (127). Честотата на нарушенията в спирометричните показатели, намерена от нас е доста по-ниска от тази в българско проучване преди повече от 20 години, в което при изследване на деца със затлъстяване се намират понижени спирометрични показатели при 27% от тях (56% от обструктивен и 44% от рестриктивен тип) (1).

Рестриктивните нарушения при индивидите със затлъстяване се обясняват с натрупването на висцерална мастна тъкан и оттам по-високия стоеж на диафрагмата. По този начин при вдишване намалява пространството за разгръщане на белия дроб. Къмплайънсът е понижен и работата на дихателната мускулатура се затруднява. В нашето проучване, почти всички деца с FVC под 80% са с обиколка талия над 100 см. Според други автори при затлъстяване калибърът на дихателните пътища е намален, резистентността им е по-висока и това води до обструктивни нарушения (62,116), каквито обаче ние почти не наблюдаваме.

Според редица проучвания първите и най-значими промени в дихателните параметри, които настъпват при затлъстяване са в експираторния резервен обем и

функционалния остатъчен капацитет (63,119,127). Изследването на тези показатели може да бъде обект на бъдещи проучвания.

Противоречивите и нееднозначни резултати биха могли да се дължат на няколко причини. Едната е, че някои автори представят спирометричните показатели като използват % от предвидена стойност, където е премахнат ефекта на ръста, възрастта и пола, а други използват измерената стойност в литри, без да се вземе предвид, че децата със затлъстяване обикновено са по-високи от връстниците си. При сравнение между децата с нормално тегло и тези с наднормено тегло и затлъстяване, които са в една възрастова група, С. Мандаджиева (2013) установява сигнификантна разлика по отношение на ръста, а оттам и на основните спирометрични показатели (FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF) и то в полза на децата с наднормено тегло и затлъстяване. При сравнение на спирометричните показатели на децата с наднормено тегло и затлъстяване и децата с нормално тегло, но в една и съща ръстова група, за да бъде намален ефекта на ръста, се установява, че липсват сигнификантни разлики. Единствено в ръстовата група 130-139 см, срещаща се при 7-8 годишните деца се установяват стойности на FEV<sub>1</sub>, по-ниски в групата на децата със затлъстяване (14).

Друга възможна причина са критериите за оценка на затлъстяването. В повечето проучвания като такъв се прилага ИТМ, докато в други – обиколка талия (критерий за абдоминално затлъстяване). ИТМ и ОТ класифицират затлъстяването по различен начин. Това е видно от проучването на S. Musaad и сътр. (2009), в което са проведени антропометрични изследвания на деца. От групата на децата с абдоминално затлъстяване, определени като такива според обиколка талия, 1,43% са с нормално телесно тегло, а 37,14% с наднормено тегло ако се приложи ИТМ. Или общо 38,57% от децата със затлъстяване според обиколка талия попадат в друга група според ИТМ (149). К. Константинова (2015) също установява абдоминално натрупване на мастна тъкан при 4,3% децата с нормален ИТМ. Трябва да се отбележи и използването на различни референтни стойности за съответните критерии. Същият автор посочва, че при използване на стандартите на СЗО средната честотата на затлъстяването при изследваните деца е значително по-висока – 12,7% , спрямо изчислената по стандартите на Cole – 8,5% (11).

Различията в използваните методи също допринасят за тези нееднозначни резултати и правят данните от съответните проучвания несравними. Така например в изследването на А. Li и сътр. (2003) функционалният остатъчен капацитет корелира

негативно със затлъстяването, но оценено чрез ДХА (двойно-енергийна рентгенова абсорциометрия). При използването на ИТМ такава корелация не се наблюдава (127). ДХА е най-точният и прецизен метод, но е скъп и се прилага предимно с изследователска цел. Поради това антропометричните измервания остават основния използван метод в епидемиологичните проучвания.

Друга причина за противоречивите данни в литературата е тезата, че затлъстяването оказва различно по степен влияние върху белодробната функция, зависещо от възрастта на индивида и давността на затлъстяването. Сред възрастните индивиди негативните промени в спирометричните параметри вследствие на повишения ИТМ са по-очевидни, още повече, че с възрастта намаляват и еластичните свойства на белия дроб. F. Santamaria и сътр. (2011) установяват по-ниски спирометрични параметри (% предвидена стойност) при лицата с повече от 15-годишна давност на затлъстяването спрямо тези с давност по-малка от 5 години, както при младежи, така и при възрастни, като при последните се отбелязва по-голямо понижение (176). Проучване в Мексико, включващо деца и младежи на възраст между 8 и 20 години посочва, че белодробните показатели са по-високи сред децата със затлъстяване в сравнение с тези с нормално телесно тегло във възрастовата група 8-11 години. Това увеличение при по-големите деца и младежи достига плато и при тези с най-висок ИТМ се установяват най-ниски стойности на белодробните показатели (162).

### **Хронично нискостепенно системно възпаление, бронхиална астма и затлъстяване**

Смята се, че при затлъстяването е налице хронично нискостепенно системно възпаление, характеризиращо се с увеличени серумни нива на цитокини и острофазови протеини. Данните за хронично системно възпаление при астма са оскъдни и все още спорни, особено за детската възраст. Според някои автори между хроничното системно възпаление и възпалението в дихателните пътища съществува връзка и това е един от механизмите, по които затлъстяването оказва негативен ефект върху протичането и контрола на бронхиалната астма.

В нашето проучване нивата на възпалителните маркери IL-6 и hs-CRP са сигнификантно повишени при децата със затлъстяване (както при тези с БА, така и при тези без) спрямо двете групи деца с нормално телесно тегло. Не се доказва значима разлика в серумните нива на IL-6 и hs-CRP при сравнение на децата с БА и затлъстяване спрямо децата със затлъстяване без астма, както и при сравнение на децата с БА и

нормално телесно тегло спрямо контролната група. За разлика от тези маркери концентрацията на серумния TNF- $\alpha$  не показва различия в четирите изследвани групи.

Получените от нас резултати за повишените серумни нива на hs-CRP при децата със затлъстяване се доказват и в други български проучвания (5,13), както и за серумните нива на IL-6 и TNF- $\alpha$  (83). В своята разработка С. Галчева (2011) изследва деца на средна възраст 8 години, в предпубертета, разпределени в три групи според обиколката на талията – с нормална обиколка – до 75<sup>ти</sup> перцентил, деца в риск - между 75 и 90<sup>ти</sup> перцентил и с абдоминално затлъстяване – над 90<sup>ти</sup> перцентил. Установява значими разлики в серумните нива на hs-CRP между трите групи, значимо по-високи стойности в серумните нива на IL-6 в групата на децата с абдоминално затлъстяване и несигнификантни разлики в нивата на TNF- $\alpha$  (83). Нашите резултати съвпадат и с тези на Т. Magrone и сътр. (2014), които също доказват повишени серумни нива на IL-6 при децата със затлъстяване (със и без бронхиална астма) спрямо другите две групи деца с нормално телесно тегло (със и без бронхиална астма), а серумните нива на TNF- $\alpha$  алфа са без значима разлика (134).

Доказано е, че мастната тъкан не е инертна, а има ендокринна функция. Васкуларизацията на хипертрофиралите адипоцити не може да осъществи адекватна перфузия, което води до хипоксия и клетъчна апоптоза. Образуват се хемокини, които активират макрофагите, а те продуцират TNF-алфа, IL-6 и други цитокини, които попадайки в периферната циркулация водят до нискостепенно хронично системно възпаление (93,137).

Частично потвърждение на нашите резултати откриваме и в изследването на М. Zedan и сътр. (2015), които подобно на нас установяват сигнификантно повишение на IL-6 и TNF- $\alpha$  при децата със затлъстяване, независимо дали са със съпътстваща бронхиална астма или не, но за разлика от нас намират значимо повишен hs-CRP при децата с астма и затлъстяване спрямо другите три групи (219). Подобни резултати са съобщени и в друго проучване (47). В противовес на нашите данни са резултатите от проучването на М. Jensen и сътр. (2013), които изследват подобни на нас групи и не намират достоверни разлики по отношение на IL-6 и hs-CRP в групите, дори при децата със затлъстяване (106). В контраст с нашите данни са и тези, получени от Т. Deraz и сътр. (2012), които установяват значимо по-високи серумни нива на hs-CRP при деца с бронхиална астма спрямо контролна група от здрави деца. Освен това серумните му нива са достоверно по-високи при стероид наивната група - децата астматици, които не са лекувани с ИКС, в

сравнение с тези, които са ги прилагали. Същите автори смятат, че hs-CRP може да се използва като индиректен маркер за мониториране на възпалението на дихателните пътища (65). В друго проучване също се установяват по-високи серумни нива на hs-CRP при децата с астма спрямо контролната група (85).

Тези разминавания в резултатите биха могли да намерят обяснение в начина на подбор на участниците с бронхиална астма в проучванията – според тежест на заболяването, наличие на екзацербация, фенотип, степен на контрол, прилагана контролираща терапия. Изследваните от нас деца с астма (със и без затлъстяване) не са в екзацербация и голяма част използват ИКС. Това може да е една от причините да не установяваме такова възпаление при астматиците с нормално телесно тегло, но в групата на децата с астма и затлъстяване, въпреки че не са в екзацербация и приемат ИКС това възпаление е налице. Това ни кара да смятаме, че хроничното системно възпаление при децата с астма и затлъстяване се дължи предимно на самото затлъстяване, а не толкова на наличието на астма. Според някои автори, хроничното системно възпаление при астма се повлиява от ИКС (65,100). Освен това серумните нива на някои от маркерите му, какъвто е hs-CRP, при прилагащите ИКС е сходен със серумните нива при здрави индивиди (111). При изследване на серумната концентрация на hs-CRP при астматици е установено, че той е сигнификантно по-висок сред стероид наивните пациенти, отколкото сред контролите, но няма разлика при сравнение на използващите ИКС и контролите (191). Не се установяват и разлики в серумните му нива при деца с астма с различна тежест на заболяването (117). В друго проучване, но проведено сред възрастни пациенти с астма такива различия не се наблюдават и в серумните стойности на IL-6 (88).

Вероятно и възрастта играе известна роля. Според I. Olafsdottir и сътр. (2005) при пациентите с неалергична астма серумните стойности на hs-CRP са сигнификантно по-високи спрямо контролната група от здрави лица, но при сравнение на тези с алергична астма и контролната група няма разлика (157). Друг автор също посочва, че пациенти с неутрофилна астма имат по-високи нива на hs-CRP и IL-6 спрямо тези с не-неутрофилна астма и здравите лица, като последните две групи имат сходни нива на тези маркери (213). Известно е, че за детската възраст най-често срещания фенотип е този на алергичната астма. Това може да е една от причините, поради които не установяваме системно възпаление при децата с астма и нормално телесно тегло.

В настоящото проучване не се установява връзка между серумните концентрации на маркерите на хронично нискостепенно системно възпаление и контрола на астмата.

Тези резултати съвпадат с получените от N. Sigari и сътр. (2013), които също не установяват разлики в серумните концентрации на hs-CRP при групи пациенти с различен контрол на астмата (184). Нашите групи от изследвани деца включват малък брой участници, но сме премахнали ИТМ като замъгляващ фактор, тъй като правим сравнение отделно за всяка от двете групи. N. Ramakrishnan и сътр. (2017) изследват по-голяма група деца с астма (n=75) на възраст от 5 до 15 години и установяват сигнификантно по-високи стойности на hs-CRP при децата с частичен и лош контрол на заболяването, спрямо децата с добър контрол. Не е описано обаче дали част от тези деца са със затлъстяване, което би могло да е причина за сигнификантните разлики, ако в групите с частичен и лош контрол са попаднали деца с по-голям ИТМ (168). Противоположни на нашите резултати получават и M. Navratil и сътр. (2009) - децата с лош контрол на астмата са с по-високи нива на hs-CRP, в сравнение с добре контролираните (151). Данните ни не съпадат и с изнесените от X. Chen и сътр. (2015), които установяват негативна корелация между IL-6, hs-CRP и TNF- $\alpha$  и контрола на астмата (56).

## **Заклучение**

Широкото разпространение на бронхиалната астма и затлъстяването, както и непрекъснато покачващата се честота на тези заболявания определя по-голямата вероятност бронхиалната астма да протича на фона на подлежащо затлъстяване. Познаването на някои клинични особености на бронхиалната астма при деца със затлъстяване, както и на евентуалните механизми на взаимодействие би допринесло за по-ефективен терапевтичен подход при тези пациенти.

При децата със затлъстяване е налице хронично нискостепенно системно възпаление, което е възможно да е част от тези свързващи механизми.

С редуциране степента на затлъстяване настъпва подобряване на белодробната функция и контрола на астмата, поради което трябва да се насърчават дейностите, свързани с физическа активност, нормализиране на телесното тегло и хранителните навици.



## VI. ИЗВОДИ

1. Клинико-епидемиологичната характеристика на бронхиалната астма при деца със затлъстяване не се отличава съществено от тази при децата с нормално телесно тегло, но децата с бронхиална астма и затлъстяване използват по-високи дози ИКС.
2. Функционалните параметри на дишането при децата с бронхиална астма и затлъстяване спрямо тези с бронхиална астма и нормално телесно тегло не показват статистически значими разлики. Голяма част от екзацербациите могат да настъпят при нормален FEV<sub>1</sub>, без това да е зависимо от затлъстяването.
3. Децата с БА и затлъстяване показват тенденция към по-слаб БДО спрямо децата с БА и нормално телесно тегло.
4. При малка част от децата със затлъстяване, предимно трета степен, се установяват вентилаторни нарушения, като преобладават тези от рестриктивен тип. Нискостепенното затлъстяване няма съществено влияние върху вентилаторните показатели.
5. Повишените серумни нива на високочувствителният С – реактивен протеин (hs-CRP) и интерлевкин 6 (IL-6) доказват наличието на нискостепенно хронично възпаление при децата със затлъстяване (със и без бронхиална астма), но не се доказва наличието му при деца с астма и нормално телесно тегло. Серумните концентрации на TNF- $\alpha$  не се различават значимо при различните групи.
6. Не се доказва връзка между серумните нива на изследваните възпалителни маркери и контрола на астмата.

## **VII. ПРИНОСИ**

1. Проведен е подробен клинико-епидемиологичен анализ на бронхиалната астма при деца със затлъстяване.
2. Анализирани е ролята на затлъстяването в отговора към  $\beta_2$  агонисти при деца с бронхиална астма.
3. Определена е честотата и вида на вентилаторните нарушения сред деца със затлъстяване. Потвърдена е ролята на високостепенното затлъстяване за рестриктивни нарушения при ФИД.
4. За пръв път у нас са изследвани серумните нива на маркери за хронично нискостепенно системно възпаление при деца с бронхиална астма.
5. Потвърдено е наличието на хронично нискостепенно системно възпаление при деца със затлъстяване.
6. Изследвана е връзката между маркерите за хронично възпаление и контрола на астмата.
7. Доказва се необходимостта от комплексен подход при проследяването на деца с бронхиална астма и съпътстващо затлъстяване.

## VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### ПУБЛИКАЦИИ:

- **Кръстева Н.,** Б. Шентов. *Бронхиална астма и затлъстяване в детска възраст.* Педиатрия, 2016; 4: 22-25
- **Кръстева Н.,** Б. Шентов. *Върху някои промени във функционалното изследване на дишането при деца със затлъстяване.* Наука Пулмология, 2018; 2:26-29
- **Krasteva N.,** B. Shentov, A. Ruseva, Ch. Petrova, S. Petkov. *Chronic low-grade systemic inflammation in children with asthma and obesity.* JBCR 2018 – под печат

### УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ:

- **N. Krasteva,** B. Shentov, S. Elkina, N. Balgaranov. *Bronchial asthma presentation in obese children.* European Respiratory Journal Sep 2017, 50 (suppl 61) PA4505
- **N. Krasteva,** B. Shentov, S. Elkina. *Cytokines in asthma and obesity in children.* ERS International Congress, Paris, France 15-19 Sep 2018, PA1303
- **Krasteva N.,** Shentov B., Elkina S., Petrova Ch. *Negative impact of obesity on pulmonary function in asthmatic children.* XIII International scientific conference for students and young doctors – Pleven, Bulgaria, 7-10 October 2015, Abstract book: 131
- **Krasteva N.,** Shentov B., Elkina S., Petrova Ch. *Relation between obesity, hs-CRP and asthma in children.* XV International scientific conference for students and young doctors – Pleven, Bulgaria, 9-14 October 2017, Abstract book: 199
- **Кръстева Н.,** Б. Шентов. *Проинфламаторни цитокини при деца с бронхиална астма и затлъстяване.* Четвърта национална конференция по Педиатрия „Социално значими заболявания в детска възраст“, Велико Търново, 16-17 март 2018 - Постер