

До Председателя на научно жури,  
определено със заповед на Ректора  
на Медицински университет – Плевен

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Тоньо Илиев Шмилев, дм,  
Катедра по педиатрия и медицинска генетика към МФ на МУ, Пловдив,  
Адрес за контакти: 4000 Пловдив, бул. „Васил Априлов“15А,  
сл. тел. 032602250, GSM 0898562366,  
e-mail: [t.shmilev@gmail.com](mailto:t.shmilev@gmail.com)

Избран на основание решението на АС при МУ, Плевен (протокол № 11 от 2018 год.) и Заповед на Ректора на МУ, Плевен № 1607 от 3.7.2018 год., за външен член на Научно жури, във връзка със защита на дисертационния труд на д-р **Ния Ангелова Кръстева** (медицина 03.01.38; научна специалност 03.01.50 – педиатрия), от Катедра по детски болести, Факултет „Медицина“, МУ – Плевен, на тема: „**Клинична характеристика, белодробна функция и цитокинов профил при деца с бронхиална астма и затлъстяване**“, за присъждане на образователната и научна степен „доктор“.

**Научен ръководител:** доц. Бойко Шентов, дм  
**Консултант:** проф. Пенка Переновска, дм

**Кратка биография на докторанта:** д-р Ния Кръстева завършва МУ-Плевен през 2011 год. Работи последователно като лекар ординатор в клиника по детски болести УМБАЛ „д-р Георги Странски“, хоноруван асистент, специализант и докторант в Катедра по детски болести на МУ, Плевен. За неголемия си трудов стаж е участник в научно-изследователски проекти финансирани от МУ-Плевен; участник в програма Еразъм за обмяна на докторанти в клиника по педиатрия, Любляна. Има признат курс Pediatric Asthma, в Милано 2017. Владее отлично английски и добре немски езици.

**Познаване актуалността на проблема:** Дисертационният труд на д-р Кръстева е фокусиран върху проблем с голямо значение за клиничната практика. Бронхиалната астма (БА) и затлъстяването са заболявания, с висока честота, честа причина за посещение при лекар и отсъствие от училище, асоциират се със сериозни усложнения, трудно се повлияват от лечението и показват склонност към персистиране в зряла възраст. Все по-често водещи специалисти застъпват становището за съществуването на връзка между тях. В същото време се наблюдава значително зачестяване на съчетанието между тях, като именно това ги превръща в сериозен социален и здравен проблем.

Ранната диагноза, адекватното терапевтично поведение и редовното проследяване на тези пациенти са важна предпоставка за превенция на усложненията и осигуряване на по-благоприятна дългосрочна прогноза.

В световната литература вече има значителен брой публикации в тази област и въпреки, че все още има и доста противоречиви данни, се налага изводът, че затлъстяването е рисков фактор за БА сред всички изучавани демографски групи.

У нас също има публикации третиращи отделни страни на проблема, но досега за детската популация не е провеждано подобно проучване. А това е основателен повод

д-р Кръстева да се насочи към разработване на темата, свързана с решаване на много от неизвестните въпроси.

**Дисертацията** е написана на 108 стр., съдържа 15 таблици, 22 фигури и 3 приложения. Литературната справка включва 220 заглавия (31 от тях на кирилица). 67 (30,5 %) от литературните източници са от последните 5 години, а 147 (66,8 %) от последните 10 години.

Трудът на д-р Кръстева е структуриран според класическия модел, и включва: Въведение – 1 стр.; Литературен обзор – 30 стр.; Цел и задачи – 1 стр., Материал и методи – 8 стр., Резултати – 24 стр., Обсъждане – 12 стр., Изводи – 1 стр., Приноси – 1 стр.; Библиография – 16 стр.

Във връзка с дисертационния труд са посочени 3 публикации (по правило са необходими 3), едната от тях е под печат. Във всички публикации д-р Кръстева е първи автор. На научни форуми у нас и в чужбина са изнесени 5 доклада (4 от резюметата им са публикувани). Във всички съобщения д-р Кръстева е първи автор.

**Литературният обзор** обхваща 30 стр. и разглежда взаимоотношенията БА затлъстяване в няколко аспекта:

1. Епидемиологична връзка между БА и затлъстяването у децата
2. Влияние на затлъстяването върху БА: имунопатогенеза на астмата и затлъстяване; затлъстяване – клинична изява и контрол на астмата; лечение на астмата при деца със затлъстяване.
3. Влияние на затлъстяването върху белодробната функция: физиология на дишането и нарушения обусловени от затлъстяването; влияние на затлъстяването върху белодробните функционални показатели.
4. Хронично нискостепенно системно възпаление при затлъстяване и БА: обща характеристика на възпалението; адипозна тъкан и хронично възпаление; високочувствителен С-реактивен протеин при БА; тумор-некротизиращ фактор алфа и астма; интерлевкин 6 и астма.
5. Редуциране на излишното телесно тегло и влиянието му върху БА и хроничното възпаление.

Обзорът е написан на ясен литературен български език. Чете се лесно и приятно. Чуждици са използвани само там, където няма подходящ български превод или става въпрос за международно приети в литературата термини.

В края на обзора авторът оформя 6 предпоставки (това е своеобразно заключение) за разработването на дисертационния труд – нарастващата честота на затлъстяването и алергичните заболявания, в т.ч. и на БА сред българските деца и възможността тя да протича на фона на подлежащо затлъстяване. Важни са също противоречивите сведения за влиянието на затлъстяването върху дихателната функция, нееднозначните резултати относно връзката между затлъстяването и БА и неясната връзка между астмата и контрола ѝ, и хроничното нискостепенно системно възпаление при затлъстяване.

**Целта** на дисертационния труд е ясно формулирана. Поставени са **6 задачи**, като изпълнението на всичките е свързано с постигане на поставената цел – проучване на клиничната характеристика, спирометричните параметри и серумните нива на някои от маркерите за хронично нискостепенно системно възпаление при БА у деца със затлъстяване.

#### **Материал и методи:**

**Материалът** включва 248 деца на възраст от 6 до 17 год. Проучването е проспективно за периода от април 2014 г. до юли 2017 г. Пациентите включени в проучването са разделени на 4 групи (I гр. с БА и затлъстяване; II гр. само с БА; III гр. само със

затлъстяване и IV гр. – контролна от клинически здрави), като при оформянето на всяка от тях пациентите с подбрани по ясни включващи и изключващи критерии.

**Методи:** *анамнеза* при което се скринират пациентите включени в отделните групи, въз основа на съответните критерии, а след това се извършва подробен разпит за заболяванията им. Децата с астма са разделени на подходящи групи във връзка с провежданото лечение и контрола на БА по критериите на GINA.

*Физикален преглед и антропометрични измервания* (ИТМ и ОК), по които децата със затлъстяване са разделени на 4 групи, според тежестта му.

*Функционално изследване на дишането:* спирометрия и бронходилататорен тест.

*Имунологични изследвания:* интерлевкин 6, тумор-некротизиращ фактор алфа, високочувствителен CRP.

*Статистически методи:* резултатите от проучването и проведените изследвания са обработени с подходящи статистически методи и добре онагледени.

**Резултати.** При провеждане на проучванията са спазени етичните изисквания за медицински изследвания с участие на хора, използвани са информирани съгласия, получени от родителите. Спазени са и всички норми на добрата клинична практика.

1. Обща характеристика на изследваните деца.

1.1. Установено е, че средната възраст на децата със затлъстяване е статистически значимо по-висока сравнено с децата с БА със или без затлъстяване.

1.2. Половото разпределение на децата по групи показва значимо преобладаване на момчетата с БА (със или без затлъстяване) спрямо децата без астма (само със затлъстяване или здрави), при които относителния дял на момчетата е по-голям.

1.3. ИТМ не се различава съществено при двете групи деца без затлъстяване (със или без БА), но за децата със затлъстяване е сигнификантно по-висок спрямо децата с БА и затлъстяване.

2. Клинико-епидемиологична характеристика на БА при децата със затлъстяване.

2.1. Разпределението на пациентите по възраст на диагностициране и давност на БА при децата със или без затлъстяване не се различава значимо. Продължителността на заболването при деца с БА и затлъстяване и децата с астма без затлъстяване се различава значимо, но анализът на данните показва, че няма връзка между затлъстяването и давността на БА.

2.2. Фамилна обремененост и БА. Авторът не установява сигнификантна разлика във фамилната обремененост при групите със и без затлъстяване.

2.3. Атопичен терен – не се установяват по анамнезата статистически значими данни за по-чест атопичен терен при децата с астма и затлъстяване. Сред децата с БА и затлъстяване, атопичен терен по-често се установява при момчетата, докато в групата с БА и нормално тегло той е по-чест при момчетата, но статистическа достоверност липсва. Не се наблюдават съществени разлики между двете групи (БА със и без затлъстяване) по отношение на съобщаваните алергични прояви – алергия към белтъка на кравето мляко, хранителна алергия, алергичен ринит и медикаментозна алергия

2.4. Затлъстяването рисков фактор за хоспитализация на децата с астма – не се установява зависимост между честотата на хоспитализациите или приложение на системен кортикостероид и затлъстяването у децата с астма.

2.5. Контролираща терапия – няма разлика по отношение провежданата контролираща терапия при децата с астма със или без затлъстяване. Децата със затлъстяване използват по-висока средна доза еквивалент на флутиказон пропионат, като разликата е статистически достоверна.

3. ФИД при изследваните деца.

3.1. Вентилаторни показатели при изследваната група – общо сравнение. Не се установява сигнификантна разлика в средните стойности на вентилаторните показатели при децата с БА и затлъстяване спрямо децата с БА и нормално тегло, но

те са значимо по-ниски при децата с астма (със и без затлъстяване) спрямо децата със затлъстяване и контролната група.

- 3.2. Сравнение на спирометричните показатели и бронходилататорния отговор при деца с БА и затлъстяване и нормално тегло. Не се установява връзка между затлъстяването и тежестта на бронхиалната обструкция. Данните сочат още, че половината от екзацербациите могат да настъпят при нормални стойности на  $FEV_1 > 80\%$ , като теглото не оказва влияние върху това. Децата с астма и затлъстяване имат еднаква средна стойност на изходния  $FEV_1$  спрямо децата с астма и нормално тегло, но показват тенденция за по-слаб БДО, без това да достига статистическа значимост. Установена и умерена корелационна зависимост между  $FEV_1$  и процента на бронходилататорен отговор – с намаляване стойностите на  $FEV_1$  процента на бронходилатация нараства. Това е потвърдено и с регресионен анализ.
- 3.3. Сравнителен анализ на спирометричните параметри при деца с различна степен на затлъстяване и контролната група. Установено е, че средните стойности на вентилаторните показатели при трите изследвани групи със затлъстяване са в референтни стойности. При група 3 средната стойност на  $FEV_1$  е статистически значимо по-ниска спрямо първа и втора степен на затлъстяване и контролната група от здрави деца. Същото важи и за FVC %. Средните стойности на Тифно са подобни за всички групи и не показват различия. При PEF и MMEF<sub>25-75</sub> се отбелязва леко понижение с покачване на степента на затлъстяване, без това да е сигнификантно.
- 3.4. Нарушение във вентилаторните показатели при деца със затлъстяване. Почти всички деца с нарушен FVC са с ИТМ над  $34 \text{ kg/m}^2$  и обиколка на талия над 100 см.
4. Хронично нискостепенно възпаление, затлъстяване и астма.
  - 4.1. Интерлевкин 6. Стойностите му са достоверно по-високи при деца със затлъстяване и при тези с астма и затлъстяване в сравнение с контролите здрави и децата с астма без затлъстяване.
  - 4.2. Тумор-некротизиращ фактор алфа. Неговите средни стойности са по-ниски при децата с астма и затлъстяване, както и при децата с астма и нормално тегло, спрямо децата само със затлъстяване и контролната група, без разликата да е статистически значима.
  - 4.3. Високочувствителен CRP. В групата на децата с астма и затлъстяване неговите средни стойности са по-високи, спрямо групата със затлъстяване без астма, но без статистическа значимост в разликата. Спрямо тях средните стойности в групата на астматиците без затлъстяване и контролната група от здрави, са значимо по-ниски.
  - 4.4. Връзка между хроничното системно възпаление и контрола на астмата. Анализът установява, че няма връзка между контрола на астмата и системното възпаление, характеризирано чрез серумните концентрации на интерлевкин 6, тумор-некротизиращия фактор алфа и високочувствителния CRP, както при децата със затлъстяване и астма, така и при децата с астма и нормално тегло.

#### **Обсъждане.**

В него много добре е очертана клинично-епидемиологичната характеристика на БА при деца със и без затлъстяване, в сравнение с контролната група от здрави деца. Средната възраст на изява на астмата при затлъстяване е по-висока от тази при астма без затлъстяване, което съвпада с литературните данни.

Давността на астмата при затлъстяване е по-малка от тази при децата с астма и нормално тегло, но зависимост между давността на астмата и затлъстяването не е доказана. Важна е констатацията, че давността на астмата не води до наднормено тегло, а по-скоро лошият контрол на астмата и честите екзацербации ограничават физическата активност на децата и може да са предпоставка за повишаване на телесното тегло.

Потвърждават се данните от литературата, които сочат че фамилната обремененост и атопията са рискови фактори за развитие на астма и, че тези рискови фактори не са по-чести при децата с астма и затлъстяване.

Не се доказва връзка между затлъстяването и наличието на хоспитализации, честота на екзацербации и употреба на системни кортикостероиди при децата с астма. Подобни резултати се съобщават в няколко проучвания, вкл. и при мета анализ.

За разлика от някои литературни данни, д-р Кръстева установява че децата с астма и затлъстяване, в сравнение с астматиците без затлъстяване, използват по-висока доза инхалаторен кортикостероид, което се свързва с намален отговор към ИКС, а може би и с техниката на инхалиране.

У децата със затлъстяване, макар и несигнификантно пристъпите по-често се провокират от физическо усилие в сравнение с групата астматици без затлъстяване, но обяснението на този факт може да се крие и в ефекта на самото затлъстяване върху дихателната функция.

Обсъдени са също резултатите от ФИД и бронходилататорния отговор при децата с астма със и без затлъстяване, както и при децата само със затлъстяване. Не са установени сигнификантни различия при сравнение на средните стойности на вентилаторните показатели при децата със затлъстяване спрямо децата с нормално тегло, но при разделяне на пациентите със затлъстяване според тежестта му вече се откриват значимо по-ниски стойности на FEV1% и FVC% в групата с 3-та ст. на затлъстяване в сравнение с контролната група. Това показва, че затлъстяването е фактор, който оказва влияние върху вентилаторните показатели, като по-ниската степен няма изразен ефект. Данните на д-р Кръстева частично съвпадат с тези от литературата. Обсъждат се причините за констатираните известни противоречия с цитираните в литературата резултати.

В настоящото проучване не е установена връзка между серумните концентрации на маркерите на хроничното ниско степенно системно възпаление в контрола на астмата. Данните от литературата в тази насока са противоречиви, като или подкрепят или са в противоречие с тези на д-р Кръстева, за което тя отново търси обяснение.

Авторът на труда заключава, че има голяма вероятност БА да протича на фона на подлежащо затлъстяване. Трябва добре да се познават клиничните особености в протичането на астмата в тези случаи, както и механизмите на взаимодействие между нея и затлъстяването, което би допринесло за по-добра ефективност на терапията при тези пациенти. Един от възможните свързващи механизми е хроничното нискостепенно системно възпаление. С редуциране на телесното тегло при затлъстяване настъпва подобрене на контрола на астмата, затова децата всячески трябва да се стимулират да редуцират теглото си.

**Изводите** (6 на брой) са ясни и логически свързани с изпълнението на поставените задачи и получените резултати.

**Приносите** на дисертацията са налице.

Специално искам да подчертая нещо, което авторът премълчава, че това е първото по рода си комплексно проучване на въпроса за взаимоотношенията между бронхиалната астма и затлъстяването сред детската популация в България.

Важен принос е, че за пръв път са изследвани серумните нива на маркерите на хроничното нискостепенно системно възпаление при деца с БА и затлъстяване, и е потвърдено наличието му при тези пациенти.

Потвърдена е връзката между маркерите на хронично възпаление и контрола на астмата.

Доказана е необходимостта от комплексен подход при проследване на деца с БА и съпътстващо затлъстяване.

**Авторефератът** към дисертационния труд на д-р Кръстева (51 стр.) съдържа всички негови основни данни и послания и е добре онагледен.

**Забележка:** не е отразено личното участие на автора при извършването на различните изследвания – ФИД, лабораторните изследвания на маркерите характеризиращи хроничното нискостепенно възпаление – интерлевкин 6, тумор-некротизиращ фактор алфа, високочувствителен CRP

### **Заклучение:**

Трудът на д-р Кръстева е оригинален, представя интересни автентични резултати в една недостатъчно проучена област на педиатричната пулмология у нас. Той е плод на задълбочени търсения и използване на подходящи, на трудоемки методики. Приносите на автора са безспорни и дават възможност за комплексен подход при проследване на деца с БА и съпътстващо затлъстяване.

Намирам, че представеният ни дисертационен труд отговаря, вкл. и в наукометрично отношение на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ - Плевен за образователната и научна степен „доктор“.

**Доброто познаване на данните от литературата, използването на подходящ набор от методи, показатели от ФИД и биомаркери на хроничното нискостепенно системно възпаление, изтъкнатите приноси и представената научна продукция, ми дават основание да препоръчам на уважаваните членове на научното жури да присъдят на д-р Ния Ангелова Кръстева образователната и научна степен „доктор“.**

15.11.2018 г.  
гр. Пловдив

Подпис:.....  
/проф. Т. Шмилев/