

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ “МЕДИЦИНА”

КАТЕДРА “КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”

Д-р Николай Атанасов Янев

**ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ С ХОББ.
ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ**

АВТОРЕФЕРАТ

на

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
За присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”**

Научен ръководител
Доц. Д-р Явор Иванов, д.м.

Официални рецензенти:
Проф. Д-р Даниела Петрова, д.м.н.
Доц. Д-р Ваня Юркова, д.м

Плевен 2015г.

Дисертационният труд съдържа 199 страници и е онагледен с 59 фигури, 17 таблици и 1 проложение. Библиографията обхваща 300 литературни източника, от които 18 са на кирилица и 282 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на
от в гр. Плевен
Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ – Плевен
www.mu-pleven.bg

Съдържание

Използвани съкращения	4
I. Въведение	6
II. Цел на проучването	6
III. Задачи на проучването	6
IV. Обект и предмет на проучването	7
V. Признаци на наблюдение	7
VI. Място и време на проучването	8
VII. Характер на наблюдението	8
VIII. Инструментариум, органи и администриране на наблюдението.....	9
IX. Методични подходи	9
X. Резултати от проучването	12
XI. Обсъждане на резултатите.....	53
XII. Изводи	75
XIII. Приноси.....	76
XIV. Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд.....	76

Използвани съкращения

БАКД – Бета-2 агонист с кратко действие
БАЛ – Бронхоалвеоларен лаваж
БК – Белодробен карцином
БТЕ – Белодробна тромбоемболия
ВЕД – Върхов експираторен дебит
ВК – Витален капацитет
ГЕР/ГЕРБ – Гастроезофагеална рефлуксна болест
ДЦБА – дългодействащ бета-2 агонист
ЕКГ - Електрокардиография
ИБС – Ишемична болест на сърцето
ИКС – Инхалаторен кортикостероид
КС - Корткостероид
КТ – Компютърна томография
ЛИЗ – Лист история на заболяването
МДП – Малки дихателни пътища
ОКС – Орални кортикостероиди
ОМИ – Остър инфаркт на миокарда
ОСА – Обструктивна сънна апнея
ПАХ – Пулмонална артериална хипертония
ПКК – Пълна кръвна картина
СЗ – Съпътстващи заболявания
СЗО – Световна Здравна Организация
СКС – Системен кортикостероид
СН – Сърдечна недостатъчност
СП – Съпътстваща патология
ССЗ – Сърдечносъдови заболявания
СУЕ – Скорост на утаяване на еритроцитите
ФВК – Форсиран витален капацитет
ФЕД – Форсиран експираторен дебит
ФЕО1 – Форсиран експираторен обем за 1 секунда
ФИД – Функционално изследване на дишането
ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест

ХСБ – Хипертонична сърдечна болест
ACOS – Asthma-COPD Overlap Syndrome
ANOVA - Analysis of variance
ARIC - The Atherosclerosis Risk in Communities Study
BMI – Body mass index
BOLD - Burden of Obstructive Lung Disease
CARDIA - Coronary Artery Risk Development in Young Adults
CAT – COPD Assessment Test
CCAAT - CCAAT-enhancer-binding proteins
CCQ - Clinical COPD Questionnaire
CHS - Cardiovascular Health Study
COCOMICS - The Collaborative Cohorts to assess Multicomponent Indices of COPD in Spain
COPD - Chronic obstructive pulmonary disease
CRP - C-Reactive Protein
CRQ - Chronic Respiratory Disease Questionnaire
ECLIPSE - Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points
ECRHS - European Community Respiratory Health Survey
EOLO - Evaluation of obstructive lung disease and osteoporosis
EPI-SCAN - The Epidemiologic Study of COPD in Spain
FACIT - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FBG - Фибриноген
FHSOC - Framingham Heart Study Offspring Cohort
GOLD - the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
HRQL - Health-related quality of life
mMRC - Modified Medical Research Council scale
NHANES - National Health and Nutrition Examination Surveys
PCS - The Prevention of Coronary Sclerosis
SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire
TNF - Tumor necrosis factor
TORCH - Toward a Revolution in COPD Health
UPLIFT - The Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium
WBC - White Blood Cells

I. Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е заболяване с значими социални, медицински и здравноикономически ефекти. Честотата и смъртността, които продължават да нарастват са изпитание за здравната система, както в Българи така и по света. Затова е необходима точна и навременна информация получена от продължително проследяване на болните с ХОББ.

Продължителното проследяване на болните с ХОББ се базира на комбинрането на клинични, функционални, лабораторни и фармакоикономически показатели, проследени в хода на заболяването. Клинично са проследени основните симптоми, обостряния на заболяването и смъртността. От функционална гледна точка проучихме патофункционалните ефекти на обструкцията. Изследваните биомаркери, дават ценна информация за протичането и клиничния ход на заболяването. Получената информация може да бъде използвана, за подобряване на здравните грижи и оптимизиране на разходите при пациентите с ХОББ.

В настоящият труд е направен опит, за пръв път в България, за комбинирана оценка и проследяване на пациенти с ХОББ, като за целта са използвани препоръките на комитета на GOLD от 2014г.

II. Цел на проучването

Да се проследят болни с ХОББ за период от 36 месеца по основни клинично-лабораторни и функционални показатели, да се отчетат нежеланите събития и анализ на реализираните директни и индиректни разходи за периода на проучването.

III. Задачи на проучването

1. Да се направи разпределение на болните с ХОББ по GOLD 2014.
2. Да се проучи стабилността на групите по GOLD 2014, за период от три години.
3. Да се проведе анализ на динамиката на параметрите от функционалното изследване на дишането за периода на проучването.
4. Да се проследи динамиката на симптомите, чрез валидизирани скали mMRC и

CAT.

5. Да се установят нивата на основни биомаркери - фибриноген, CRP и левкоцити при екзацербация и да се определи значението им при проследяването на болните.

6. Да се характеризира съпътстващата патология и да се оцени влиянието и върху протичането на ХОББ

7. Да се проследят и характеризират за периода на проучването - екзацербациите, хоспитализациите и смъртността.

8. Да се направи фармакоикономическа оценка на ХОББ сред проследените пациенти, на базата на директните и индиректни разходи, за периода на проучването.

IV. Обект и предмет на проучването

Обект на проучването:

Включени са 262-ма амбулаторни пациенти, на последователен принцип, които доброволно след подписано информирано съгласие, участваха в проучването след одобрение от комисията по етика на МУ - Плевен.

Анализирани са 262 анкетни карти, 564 спирометрии, 1040 въпросника за диспнеята и качеството на живот и 606 серумни проби за биомаркери.

Предмет на проучването:

Параметри от обективната оценка на болните с ХОББ (функционално изследване на дишането, скала за оценка на симптомите mMRC и CAT, биомаркери (фибриноген, CRP и левкоцити), съпътстваща патология, екзацербации, хоспитализации и смъртност) и реализираните разходи свързани със заболяването за периода на проучването.

V. Признаци на наблюдение

Разработена е алгоритъм за регистриране и изследване на клиничко-лабораторните характеристики на пациентите: демографски параметри, тежест на заболяването, функционално изследване на дишането, проследяване на симптомите, биомаркери при екзацербация, придружаващи заболявания и бъдещите нежелани събития - екзацербации, хоспитализации и смърт. (фиг. 3)



Фиг. 3 Алгоритъм за регистриране и проследяване на пациентите

VI. Място и време на проучването

Място на проучването:

Проучването се проведе в амбулаторни условия в ГПСМП “ Астма център”. Пациентите, хоспитализирани в периода на проучване са проследени в “Клиника по пулмология и фтизиатрия - Проф. Д-р Стефан Тодоров” при “УМБАЛ - Д-р Георги Странски” ЕАД, Плевен.

Време на проучването:

Периодът на проучване е 36 месеца - от 01 януари 2012 до 31 декември 2014г, като ретроспективно са проучени броя и продължителността на хоспитализациите и екзацербациите през 2011 г.

VII. Характер на наблюдението

Проучването е комплексно относно изучавания обект и предмет и изчерпателно за времето на наблюдение. Дизайнът съчетава описателно-срезово и проспективно кохортно

проучване.

VIII. Инструментарий, органи и администриране на наблюдението

За събиране на необходимата информация се създаде индивидуална статистическа карта за пациентите с ХОББ.

Наблюдението е проведено от автора на разработката. При провеждане на наблюдението и регистрация на информацията взеха участие лекари и медицински сестри от “Клиника по пулмология и фтизиатрия - Проф. Д-р Стефан Тодоров” и ГПСМП “Астма център - Плевен”. Проучването е администрирано чрез Решение на АС при МУ Плевен протокол № 14 от 06.06.2011г.

IX. Методични подходи

В проучването са използвани следните методи:

1. Социологически методи - проучване на архивна документация
2. Анкетен метод
3. Клинични методи - анамнеза и физикално изследване
4. Други методи на изследване - антропометрия, функционално изследване на дишането, клинична лаборатория
5. Фармакоикономически методи
6. Статистически методи

Социологически методи

Анализирана е медицинска документация за проследяваните болни за периода 2011 - 2014 г. В това число епикризи, амбулаторни листове и при хоспитализирани болни ЛИЗ (лист история на заболяването).

Анкетен метод

Всички участници в проучването са анкетирани относно :

1. Демографски данни
2. История на заболяването

3. Съпътстващи заболявания
4. Рискови фактори за развитие на ХОББ
5. Трудоспособност
6. Качество на живота
7. Имунопрофилактика
8. Провеждано лечение
9. Профилактика

Клинични методи

На пациентите е проведен клиничен преглед според правилата на добрата медицинска практика. Снета е детайлна анамнеза и статус на всички хоспитализирани болни, по повод екзацербация на ХОББ.

Други методи

Антропометрия

Теглото се определи посредством калибрирана теглилка (в килограми). Ръсътът се определи чрез ръстомер (в сантиметри) в изправен стоеж на пациента. На базата на измерванията се определи индекс телесна маса (ВМІ) по формулата:

$$\text{ВМІ} = \frac{\text{Тегло (кг)}}{\text{Ръст (см)}^2}$$

Спирометрия

Проведена е спирометрия за определяне на форсиран витален капацитет (ФВК), форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1), върхов експираторен дебит (ВЕД), форсиран експираторен дебит 25-75 (ФЕД 25-75). Спазени са критериите за качество на провеждане на изследването.

Лабораторни изследвания

На пациентите с екзацербация на ХОББ е взета кръвна проба на гладно във вакутейнер с натриев цитрат.

Измерени са серумната концентрация на С-реактивен протеин (CRP), фибриноген

(FBG) и е определен броя на левкоцитите от ПКК по автоматична методика. Референтните граници са определени от клинична лабораторията, както следва:

CRP - до 5 mg/L

FBG - от 2 - 4 g/L

WBC - от 3,5 - 10,0 x 10⁹/L

Фармакоикономически методи

Определена е стойността (в лева), на директните и индиректните разходи. Използван е честотният подход - група болни за даден период от време. Като метод за остойностяване, се приложи метода “човешки капитал”.

За оценяване на разходите в групите по GOLD 2014 се използва анализа цена-придобивка. Взети са средни цени и са приравнени за периода 1 януари 2012 до 31 декември 2014г.

Директните разходи

1. Стойността на медикацията за лечение и контрол на ХОББ.
2. Стойността на лечението на екзацербация, налагаща хоспитализация. В това число разходите за леглоден, медицински услуги и консумативи

Индиректните разходи

1. Стойността на загубената работоспособност поради заболяване.

Статистически методи

Данните от проучването са обработени със софтуерен статистически пакет SPSS (v. 20) и EXCEL за Mac.

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 LSD, Tukey, Scheffe, Bonferroni, Newman-Keuls, Duncan и непараметричните тестове при различно от нормалното разпределение на случаите Pearson² - test, Mann-Whitney W-test, Kruscal-Wallis H-test.

За моделиране и прогнозиране на корелационни зависимости са използвани регресионни модели. За моделиране и сравняване на данни от типа време-събитие е приложен теста Kaplan-Maier.

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

Х. Резултати от проучването

Характеристика и разпределение на болните с ХОББ по GOLD 2014

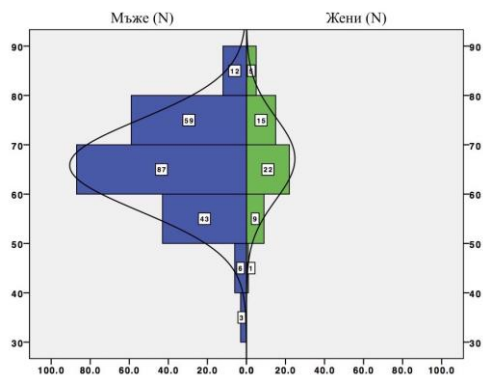
1. Численост, представителност и демографска характеристика на изследвания контингент

1.1 Численост и представителност

В проучването взеха участие общо 262-ма амбулаторни пациенти с ХОББ. Тази съвкупност е представителна и отразява 12,12% от проведените (3177) диспансерни прегледи през 2012 г. за област Плевен.

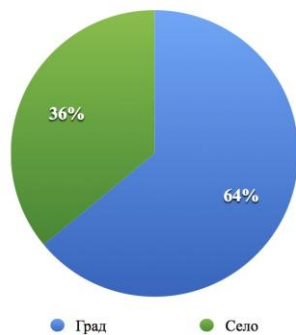
1.2 Демографска характеристика

От включените пациенти 210 (80,2%) са мъже и 52 (19,8%) са жени, на средна възраст $66,1 \pm 9,1$. Най-голям е броят на болните ($N=109$; 41,6%) в групата 60 -69г и при двата пола. Разпределение по възрастови групи и пол е представено на фиг.4.



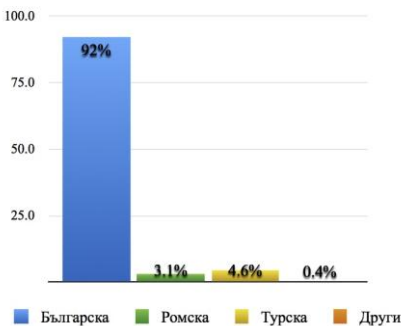
Фиг. 4 Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

Повечето от пациентите (64%) живеят в град Плевен. Останалите 36% населяват села от областта (фиг. 5).



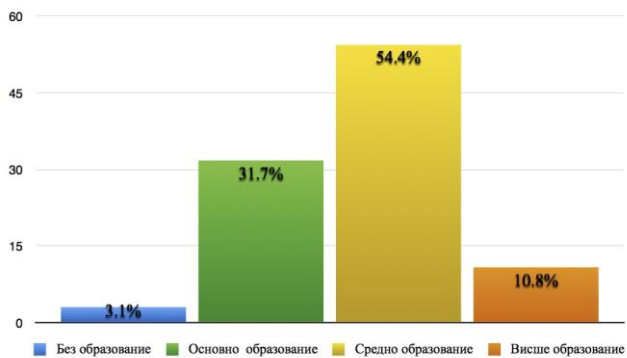
Фиг. 5 Разпределение по местожителство

Според етническата си принадлежност, болшинството от пациентите са българи (92%) (фиг. 6).



Фиг. 6 Разпределение по етническа принадлежност

Според вида на завършеното образование (фиг. 7), най-голям е дялът на пациентите със средно образование (54,4%).

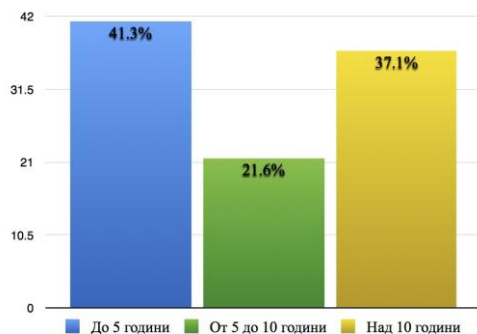


Фиг. 7 Разпределение на пациентите по степен на образование

2. Характеристика на пациентите с ХОББ в изследваната кохорта

2.1 Давност на заболяването

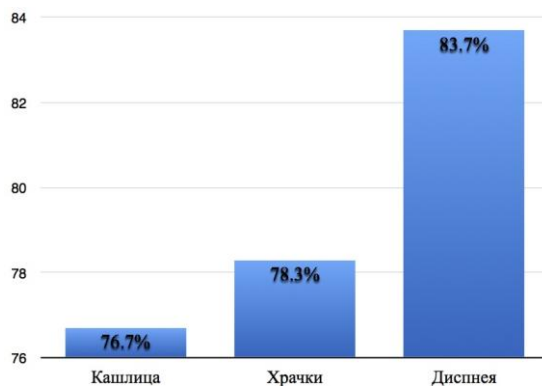
Според давността на заболяването пациентите са представени на фиг. 8. Разликата в давността не е статистически значима ($p > 0,05$).



Фиг. 8 Давност на основното заболяване

2.2 Основни симптоми

Основните симптоми на ХОББ - кашлица, продукцията на храчки и диспнея, са с висока честота сред изследваните пациенти (фиг. 9). Най-честият симптом е диспнеята, наблюдава се при 83,7% от тях.



Фиг. 9 Честота на основните симптоми в изследваната кохорта

Повечето от болните са с кашлица през деня и рано сутрин. През нощта за кашлица съобщават само 8% от пациентите (фиг. 10).



Фиг. 10 Поява на кашлица през денонощието

Диспнеята е по-изразена през деня при 54% от пациентите, а при 37% е през цялото денонощие (фиг. 11).



Фиг. 11 Поява на диспнея през денонощието

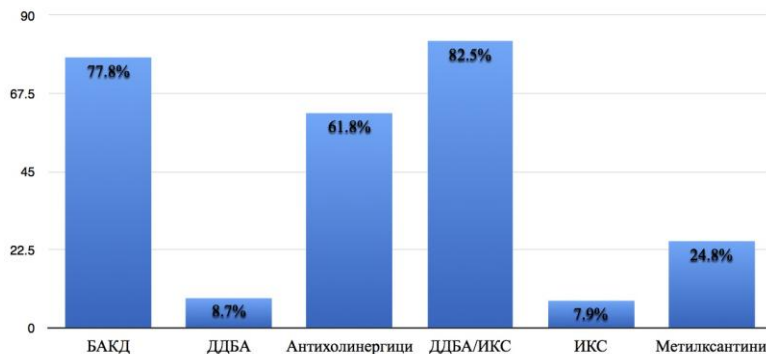
2.3 Провеждано лечение за ХОББ

2.3.1 Провеждано лечение в стабилно състояние и сътрудничество

Изследваната група е с високо ниво на сътрудничество при употреба на предписаните медикаменти. От изследваните 262-ма пациенти 212 (96,4%) съобщават за ежедневна употреба на поддържащата терапия, а 146 (74,1%) употребяват БАКД само при необходимост.

Провежданото лечение за ХОББ е препоръчано в съответствие с насоките на GOLD от 2011 г. На фиг. 12 е представена приеманата от пациентите медикация. Най-виока е употребата на комбинираните препарати с ДДБА/ИКС (82,5%) и антихолинергици (61,8%).

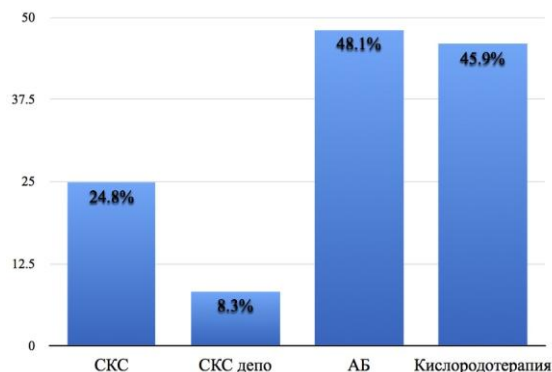
В лечението на пациентите самостоятелното приложение на ДДБА и ИКС е най-ниско, съответно 8,7% и 7,9%.



Фиг. 12 Провеждано лечение в изследваната кохорта, в стабилно състояние

2.3.2 Провеждано лечение при екзацербация в последните 12 месеца

В условията на екзацербация, през последната година, само 1/4 от тях са лекувани със системни кортикостероиди (24,8%), докато с антибиотик -около половината (48,1%). При екзацербации налагащи хоспитализация, е проведена кислородотерпия при 45,9% от болните с ХОББ (фиг. 13).



Фиг. 13 Провеждано лечение в изследваната кохорта в екзацербация

2.4 Имунопрофилактика

Пациентите провели имунопрофилактика (имунизация с противогрипна ваксина; антипневмококова или с прием на имуномодулатори) през предходните 12 месеца са 17,5%.

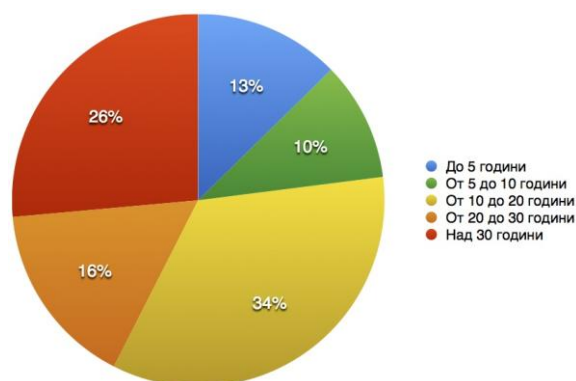
2.5 Експозиция на рискови фактори

Експозицията на рискови фактори е представена на табл. 4. Най-чест рисков фактор сред болните е тютюнопушенето (79,5%), излагането на вредности на работното място (72,3 %) и изгаряне на биогорива (68,1%).

Табл. 4 Експозиция на рискови фактори в изследваната кохорта

Експозиция	%
Тютюнопушене	-
Активно (настоящи и бивши пушачи)	79.5
Пасивно	35.1
Биогорива и биомаса	68.1
Замърсен въздух	15.5
Инфекции в детска възраст	24.7
Недохранване в детска възраст	13.4
Наследственост	27.9
Вредности на работното място	72,3

Средният стаж на тютюнопушене при пациентите е $40,6 \pm 28,1$ п.г. (пакетогодини), а средната възраст, на която е започнала експозицията е $19 \pm 5,3$ г. В изследваната кохорта, средната възраст, на която пациентите са отказали тютюнопушенето е $54 \pm 11,8$ г., като от отказването до момента на включване в проучването, са минали средно $12,2 \pm 11,2$ г. Пасивното тютюнопушене е с честота 35,1% от анкетираните. Въпреки ниската честота, експозицията при 3/4 от пациентите е над 10 години (фиг. 14).



Фиг. 14 Средна експозиция при пасивно тютюнопушене

При 72,3 % от пациентите е установена експозиция на работното място на прах,

химикали, резки температурни промени. От тях при 56,1% излагането е над 10 години, а при 16,2% е под 10 години.

Изгаряне на биогорива и биомаси за отопление, е третият по честота рисков фактор, със средна експозиция е $36,5 \pm 26,9$ г.

Наследствена обремененост е съобщена от 27,9% от пациентите в проучването, като от тях, при 89,2% това са роднини от първа линия (родители и сиблинги). Най-често това са астма (n=34; 13%), ХОББ (n=21; 8%) и хроничен бронхит (14; 5,3%).

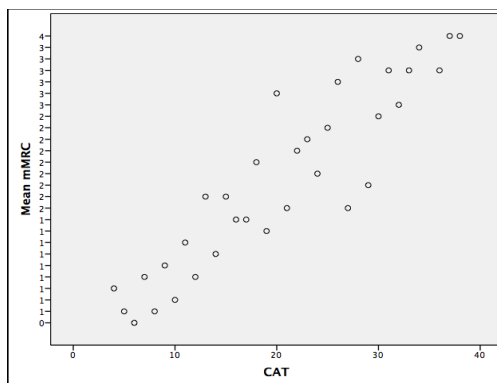
3. Разпределение на пациентите с ХОББ по GOLD 2014

3.1 Параметри на класификацията на GOLD

За категоризирането на пациентите от кохортата, по класификацията на GOLD от 2014, е необходимо да се оценят симптомите чрез валидизирани въпросници, да се уточни броят на екзацербциите и хоспитализациите през предходните 12 месеца и да се определи тежестта на обструкцията.

3.1.1 mMRC и CAT при пациентите с ХОББ. Групиране на базата на симптомите

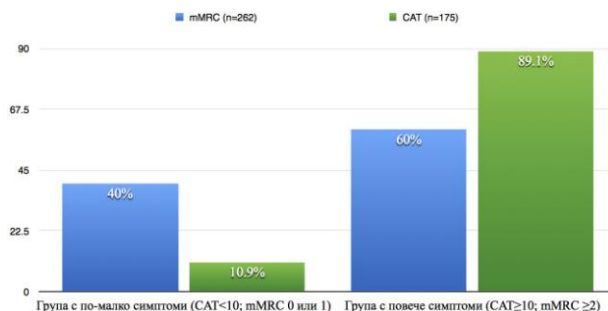
При оценяване на симптомите са използвани препоръчаните от комитета на GOLD въпросници - CAT и mMRC. Средният точков сбор при включване на пациентите в проучването, за mMRC е $1,9 \pm 1,2$, а за CAT $20,2 \pm 7,8$. Установи се положителна корелационна зависимост между точковия сбор на двата въпросника в проучваната кохорта ($p < 0,01$) (фиг. 15).



Фиг. 15 Линейна зависимост между mMRC и CAT

На базата на получените резултати, са разпределени в две групи: група с по-малко симптоми (CAT<10; mMRC 0 или 1) и симптоматична група (CAT≥10; mMRC ≥2) (фиг. 16).

Установи се статистически значима разлика при прилагането на двете скали, за разпределение на пациентите в групите ($\chi^2 = 22,1345$; $p < 0,01$). Тази разлика вероятно е свързана с разликата в броя на невалидно попълнените въпросници, за сметка на CAT, затова в анализа се фаворизира mMRC.



Фиг. 16 Разпределение на кохортата в групи според симптомите

3.1.2 Екзацербации, хоспитализации и тежест на обструкцията при пациентите с ХОББ. Групиране на базата на риска от екзацербация.

Ретроспективно е анализиран броят на екзацербациите и хоспитализациите през 2011г., на базата на медицинска документация, амбулаторни листове и съобщенията от пациента епизоди, налагащи промяна в медикацията (АБ или ОКС).

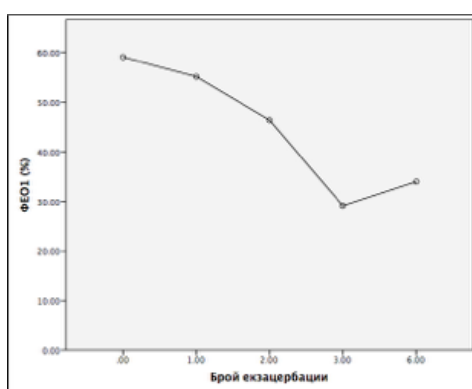
За периода 01.01.2011 до 31.12.2011 са установени 274 екзацербации, от които 95 (34,7%) налагащи лечение в болница. От пациентите при 105 (40,1%) не е регистрирана екзацербация. Установеният среден брой екзацербации е $1,0 \pm 1,0$ за година.

Проведена е спирометрия при включване на пациентите в проучването. Всички те отговарят на спирометричните критерии за фиксирана обструкция. Средната стойност на ФЕО1 след бронходилатация в кохортата е $52,1 \pm 19,7$ % ($2,3 \pm 0,8$ L). Разпределението им според тежестта на обструкцията е представено на таблица 5.

Табл. 5 Разпределение на пациентите според степента на обструкция

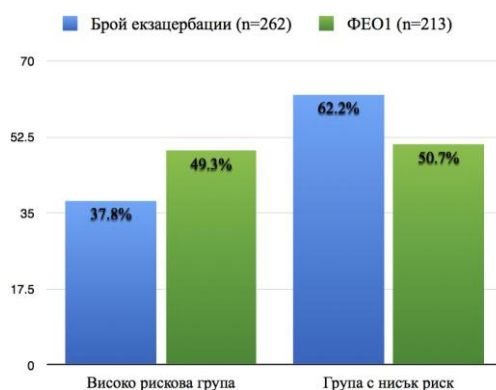
n=213	GOLD 1 (n=16)	GOLD 2 (n=92)	GOLD 3 (n=71)	GOLD 4 (n=34)	sig.
%	7.5	43.2	33.3	16.0	p < 0.01
ФЕО1 (%)	89.7 ± 8.6	63.4 ± 8.8	39.7 ± 5.7	24.7 ± 3.6	p < 0.01
ФЕО1 (L)	2.4 ± 0.6	1.7 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.1	p < 0.01

Установи се негативна корелационна зависимост между броя на екзацербациите и степента на тежест на обструкцията (p<0,01) (фиг. 17).



Фиг. 17 Линейна зависимост между ФЕО1 (%) и броя на екзацербациите

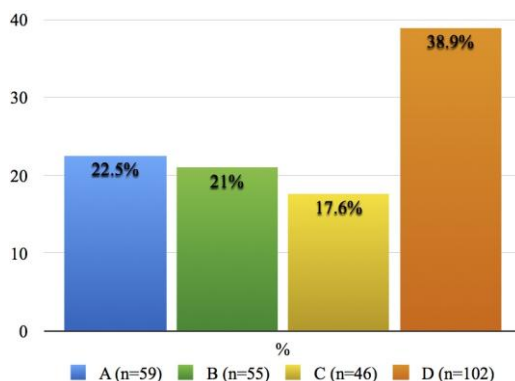
Пациентите са разпределени в две групи на база брой на екзацербациите през предходната година и степен на обструкцията - високо рискова група (≥ 2 екзацербации или 1 хоспитализация; GOLD 3 и 4) и група с нисък риск (1 или 0 екзацербации; GOLD1 и 2).



Фиг. 18 Разпределение на кохортата в групи според риска от екзацербация и стойностите на ФЕО1

Не се установи статистически значима разлика между разпределението в двете групи ($p=0,102$), в зависимост от използвания параметър (фиг. 18).

3.2 Разпределение на пациентите по GOLD в групите А, В, С и D



Фиг. 19 Разпределение на кохортата по GOLD 2014

На базата на критериите на GOLD от 2014г., пациентите са разпределени в групи по тежест на заболяването - А, В, С и D. Използва се mMRC за оценка на симптомите, а за оценка на риска от екзацербация - броя на екзацербациите през предходната година и тежестта на обструкцията (фиг. 19). Установи се статистическа значимост при разпределението по групи ($\chi^2 = 12,566$; $p < 0,01$). Най-голям брой пациенти са категоризирани в група D (38,9%), а най-малък в група C (17,6%).

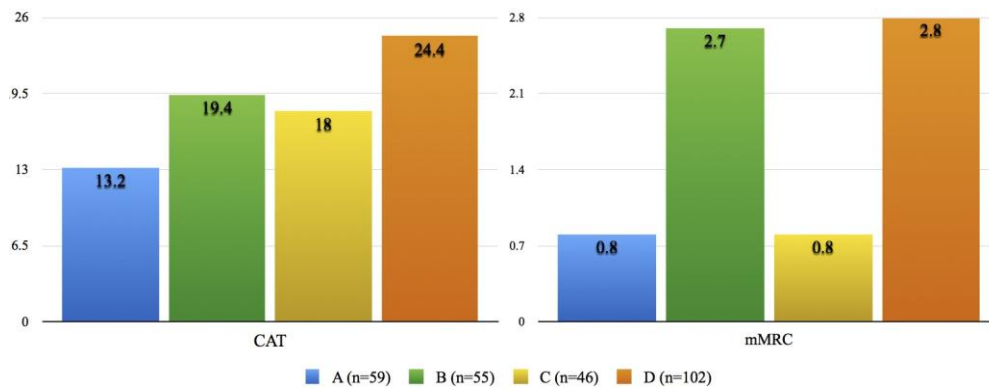
Табл. 6 Характеристика на кохортата по GOLD 2014

	A (n=59)	B (n=55)	C (n=46)	D (n=102)	sig.
Демографски показатели					
Навършени години	65.0	64.6	65.0	68.0	p=0.057
Жени %	20.3	14.5	19.6	22.5	p=0.697
BMI kg/m ²	27.2	27.3	27.4	25.5	p=0.126
Тютюнопушене					
Пакетогодини	40.3	41.6	35.6	42.4	p=0.704
Пушачи (настоящи) %	37.3	21.8	23.9	20.2	p=0.301
Медикация					
ИКС %	11.5	4.3	4.8	9.1	p=0.470
ДДБА/ИКС %	74.1	80.4	84.6	87.6	p=0.212
ДДБА %	9.3	10.6	11.9	5.7	p=0.632
БАКД %	66.1	75.5	78.0	86.0	p<0.05
Антихолинергици %	57.1	53.1	65.1	67.8	p=0.304
Метилксантини %	13.7	20.8	32.5	29.9	p=0.101
Сътрудничество %	95.7	93.2	97.6	93.2	p=0.726
Употреба на БАКД при нужда %	83.3	75.6	74.3	69.4	p=0.459
Имунопрофилактика					
Ваксини и имуномодулатори %	14.0	11.3	26.1	18.8	p=0.230
Медикация при екзацербация					
СКС	22.6	26.5	20.9	27.9	p=0.809
Депо СКС	11.5	4.2	4.7	10.3	p=0.390
Антибиотици	36.4	47.1	50.0	54.9	p=0.187
Кислородотерапия	16.4	45.1	50.0	61.7	p<0.01

Категоризирането на пациентите е независимо от възрастта, пола, BMI и стажа на тютюнопушене и не се установи значима разлика между изброените параметри (табл.6).

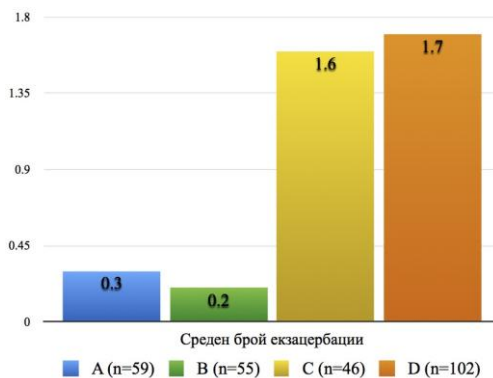
Разпределението по GOLD 2014, доведе до очаквани различия относно определящите параметри - ФЕО1, брой екзацербации през предходната година и симптоми.

При отчитане на симптомите, със съответните скали, е налична статистическа разлика в групите с повече симптоми (B и D), в сравнение с групите с по-малко симптоми (A и C) (p<0,001) (фиг.20).



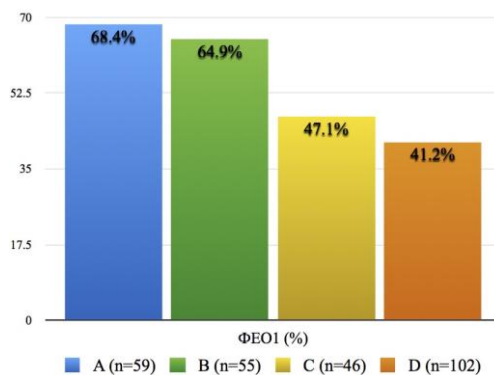
Фиг. 20 CAT и mMRC при групиране по GOLD 2014

Статистически различия се откриват и при броя на екзацербациите в предходната година. В нискорисковите групи, броят на последните е до 6 пъти по-нисък, в сравнение с високорисковите (фиг.21).



Фиг. 21 Среден брой екзацербации в предходната година

Стойността на ФЕО1, като процент от предвидената стойност, намалява от А към D ($p < 0.01$) (фиг. 22), като разликата между А и D е 27,2%.



Фиг. 22 Средна стойност на ФЕО1 в групите по GOLD 2014

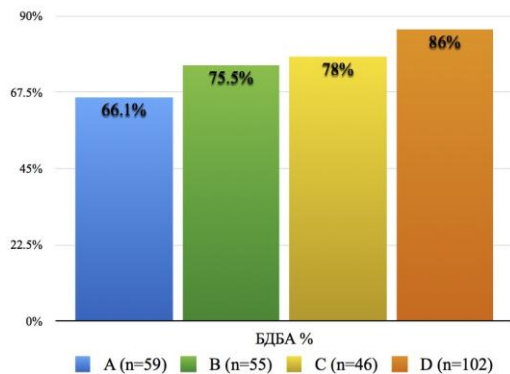
При останалите функционалните показатели от ФИД, се установи сигнификантно

намаляване на стойностите от група А към D ($p < 0,01$). Резултатите са представени на таблица 7.

Табл. 7 Средни стойности на показателите от ФИД при групиране по GOLD 2014

Средни стойности	GOLD A		GOLD B		GOLD C		GOLD D		sig.
		SD		SD		SD		SD	
FEV1 % pred	68.4	11.9	64.9	13.7	47.1	19.5	41.2	16.5	$p < 0.01$
FEV1 (L)	1.9	0.5	1.8	0.6	1.3	0.6	1.1	0.4	$p < 0.01$
FVC %	81.2	13.9	75.9	12.1	64.6	19.8	58.4	18.2	$p < 0.01$
FVC (L)	2.9	0.8	2.6	0.7	2.2	0.8	2.0	0.7	$p < 0.01$
PEF 25-75 %	41.2	18.3	39.8	23.9	24.4	13.9	21.6	12.2	$p < 0.01$
PEF 25-75 (L/s)	1.3	0.6	1.3	0.8	0.8	0.5	0.6	0.3	$p < 0.01$
PEF %	72.2	19.7	66.7	21.4	56.9	20.4	45.9	18.9	$p < 0.01$
PEF (L/min)	327.8	110.2	298.3	123.9	249.7	99.0	198.0	84.5	$p < 0.01$

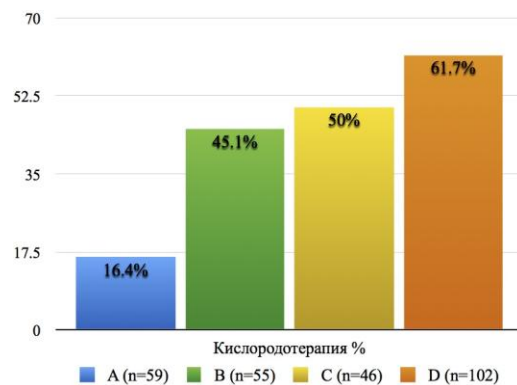
Не се установи разлика в честотата на употреба на групите медикаменти за лечение, при високо ниво (93,2%-97,6%) на сътрудничество. За отбелязване е високата употреба на комбинирани препарати в групите с нисък риск от екзацербация (средно 77,3%) и ниската честота на лечение с ИКС като монотерапия и в четирите групи ($p > 0,05$). При употребата на БДБА се отчете покачване на честотата на ползване в посока А към D (фиг. 23).



Фиг. 23 Честота на употребата на БДБА

При лечение на екзацербация в предходните 12 месеца не се установи статистически значима разлика в честотата на употребата на СКС и антибиотици, въпреки покачването на честотата от ниско- към високорисковите групи.

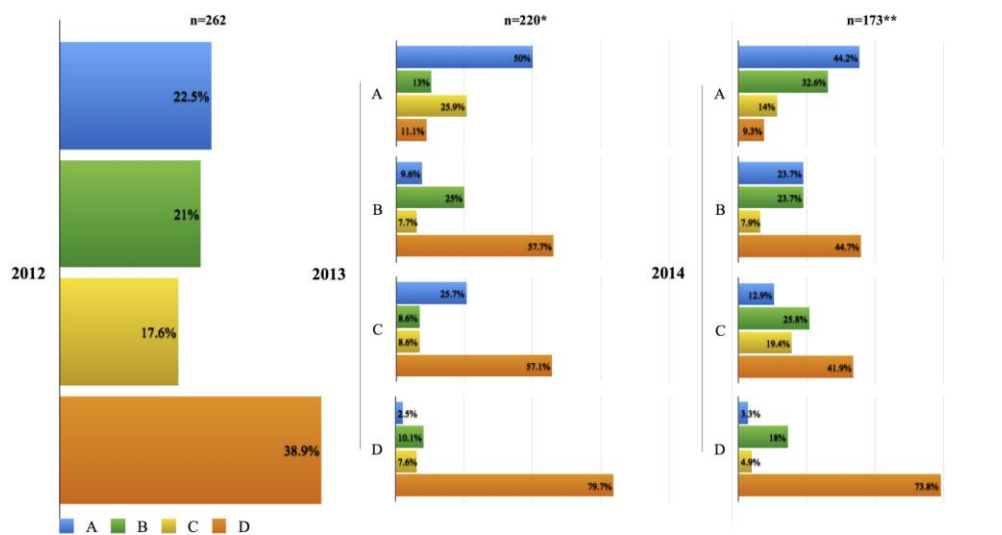
Процентът на пациентите ползвали кислородотерапия при лечение на екзацербация нараства от А към D ($p < 0,05$) (фиг. 24).



Фиг. 24 Честота на кислородотерапия при лечение на екзацербация

Стабилност на групите по GOLD 2014, за период от три години.

Стабилността на групите по GOLD от изследваната кохорта се проследи, за период от три години. Промените през годините, са представени на фиг. 25.



Фиг. 25 Промяна в групите по GOLD за периода на проследяване

Група А е приблизително стабилна, като през първата година на проследяване, остават 50% от пациентите, а в края на проучването 44,2% ($p < 0,01$). Пациентите от група А, основно мигрират в С (14,0 %) и В (32,6%).

В група В се запазват около 25% от пациентите до края на проучването. От останалите, приблизително половината се преместват в D, а 25% към група А.

В група С в края на проучването се запазват около 20%. През първата година основно мигрират в D (57,1%) и по-малко в А (25,7%), а през втората 25,8% в група В.

Групата D остава най-стабилна, в нея се запазват 73,8% от пациентите и само 18% спадат в B в края на проследяването.

Уместно е да се отбележи, че в периода на проследяване, всяка година намалява броя на пациентите. Този факт е в половината от случаите поради настъпила смърт, а в останалите, поради липса на данни. В края на периода останаха 66% (n=173) от първоначалните 262 пациента.

Анализ на динамиката на параметрите от функционалното изследване на дишането за периода на проучването

При проучването на пациентите, се провежда спирометрия, веднъж годишно, за периода от три години (2012-2014г.). Проследени са ФЕО1, ФВК, ФЕД 25-75 и ВЕД. Измерените стойности са представени като % от предвидената стойност, в обем (L) и скорост (L/s; L/min).

Параметрите са проучени в две направления - промяна на показателите, спрямо групирането през първата година (2012) и стойностите им при класифициране по GOLD през 2013 и 2014 г.

Установи се значима разлика между изследваните параметрите в отделните групи ($p<0.01$), като стойностите спадат прогресивно от А към D.

Средните стойности на параметрите от ФИД в кохортата, при включването, през втората и третата година на проучването, са представени на таблица 8. Установи се намаляване на ФВК от 5,3% в цялата кохорта, за сметка на същия в група А (5,2%), В (5%) и D (6,4%), свързано с прогресията на заболяването ($p<0.01$). Останалите параметри в групите през 2012, 2013 и 2014г. са без статистически различия.

Проследи се динамиката в показателите на ФИД на пациентите след класифициране по GOLD през 2012г. По този начин се установи средногодишния спад в параметрите, независимо от миграцията към друга група по тежест на заболяването. Средните стойности са представени на таблица 9. Средногодишния спад на ФЕО1 е статистически значим в групите А и В, и достига 4,8% (150мл). Спадът на ФВК варира в групите, като в края на проследяването е най-голям в А (8%;120мл) и най-малък в D (5,4%; 70 мл)($p<0.01$). Установи се прогресивно увреждане на малките дихателни пътища на пациентите в група А. ФЕД 25-75 е намалял с 0,11L/s за три години ($p<0.05$).

Табл. 8. Средни стойности на ФИД в групите по GOLD през 2012, 2013 и 2014г.

	2012	2013	2014	Средногодишна динамика	
				2012 - 2014	Sig
Общо (n)	200	199	165	-	-
ФЕО1 (%)	52.05	51.93	51.92	0.06	p=0.952
ФВК (%)	67.39	68.33	56.71	5.34	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	29.3	28.63	28.3	0.50	p=0.596
ВЕД (%)	57.18	57.34	56.71	0.23	p=0.837
ФЕО1 (L)	1.39	1.39	1.37	0.01	p=0.701
ФВК (L)	2.31	2.36	2.32	0.00	p=0.871
ФЕД 25-75 (L/s)	0.88	0.87	0.84	0.02	p=0.426
ВЕД (L/min)	252.67	250.52	248.5	2.08	p=0.716
GOLD A (n)	44	39	32		
ФЕО1 (%)	68.38	70.74	70.96	-1.29	p=0.365
ФВК (%)	81.15	83.35	70.7	5.23	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	41.22	41.23	38.9	1.16	p=0.534
ВЕД (%)	72.22	70.66	70.71	0.76	p=0.724
ФЕО1 (L)	1.90	1.98	1.93	-0.02	p=0.809
ФВК (L)	2.91	2.95	3.02	-0.05	p=0.544
ФЕД 25-75 (L/s)	1.27	1.3	1.19	0.04	p=0.505
ВЕД (L/min)	327.75	321.82	316.59	5.58	p=0.650
GOLD B (n)	31	23	36		
ФЕО1 (%)	64.87	64.12	63.72	0.58	p=0.687
ФВК (%)	75.93	76.8	65.8	5.07	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	39.8	37.12	34.75	2.53	p=0.254
ВЕД (%)	66.7	71.5	65.8	0.45	p=0.847
ФЕО1 (L)	1.76	1.7	1.58	0.09	p=0.162
ФВК (L)	2.6	2.58	2.38	0.11	p=0.216
ФЕД 25-75 (L/s)	1.25	1.10	1.00	0.13	p=0.083
ВЕД (L/min)	298.25	284	276.33	10.96	p=0.424
GOLD C (n)	41	27	18		
ФЕО1 (%)	47.09	52.59	48.55	-0.73	p=0.784
ФВК (%)	64.58	72.77	61.72	1.43	p=0.617
ФЕД 25-75 (L%)	24.41	28.55	28.5	-2.05	p=0.394
ВЕД (%)	56.92	59.85	61.72	-2.40	p=0.414
ФЕО1 (L)	1.25	1.48	1.35	-0.05	p=0.537
ФВК (L)	2.2	2.62	2.3	-0.05	p=0.625
ФЕД 25-75 (L/s)	0.75	0.89	0.9	-0.08	p=0.344
ВЕД (L/min)	249.65	270.22	277.77	-14.06	p=0.324
GOLD D (n)	84	104	75		
ФЕО1 (%)	41.17	42.91	39.26	0.96	p=0.451
ФВК (%)	58.4	60.36	45.68	6.36	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	21.55	22.65	20.76	0.40	p=0.735
ВЕД (%)	45.91	49.43	45.68	0.11	p=0.934
ФЕО1 (L)	1.05	1.11	1.05	0.00	p=0.954
ФВК (L)	1.95	2.05	2.04	-0.05	p=0.407
ФЕД 25-75 (L/s)	0.61	0.67	0.61	0.00	p=0.970
ВЕД (L/min)	197.98	214.98	202.38	-2.20	p=0.745

Табл. 9 Средни стойности и динамика на показателите, след класифициране по GOLD през 2012

	2012	2013	2014	Средногодишна динамика	
				2012 - 2014	Sig
Общо (n)	200	199	165	-	-
ФЕО1 (%)	52.05	51.93	51.92	0.06	p=0.952
ФВК (%)	67.39	68.33	56.71	5.34	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	29.30	28.63	28.30	0.50	p=0.596
ВЕД (%)	57.18	57.34	56.71	0.23	p=0.837
ФЕО1 (L)	1.39	1.39	1.37	0.01	p=0.701
ФВК (L)	2.31	2.36	2.32	0.00	p=0.871
ФЕД 25-75 (L/s)	0.88	0.87	0.84	0.02	p=0.426
ВЕД (L/min)	252.67	250.52	248.50	2.08	p=0.716
GOLD A (n)	44	50	43		
ФЕО1 (%)	68.38	64.8	62.67	2.855	p<0.05
ФВК (%)	81.15	78.06	65.04	8.06	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	41.22	37.50	35.02	3.10	p=0.071
ВЕД (%)	72.22	66.96	65.04	3.59	p=0.082
ФЕО1 (L)	1.90	1.80	1.69	0.11	p=0.057
ФВК (L)	2.91	2.80	2.68	0.12	p=0.162
ФЕД 25-75 (L/s)	1.27	1.16	1.06	0.11	p<0.05
ВЕД (L/min)	327.75	304.48	288.55	19.6	p=0.083
GOLD B (n)	31	47	36		
ФЕО1 (%)	64.87	54.55	55.16	4.86	p<0.05
ФВК (%)	75.93	70.27	60.22	7.86	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	39.80	30.25	33.11	3.35	p=0.268
ВЕД (%)	66.70	59.17	60.22	3.24	p=0.227
ФЕО1 (L)	1.76	1.45	1.47	0.15	p=0.054
ФВК (L)	2.60	2.39	2.33	0.14	p=0.165
ФЕД 25-75 (L/s)	1.25	0.92	1.00	0.13	p=0.189
ВЕД (L/min)	298.25	262.51	267.80	15.23	p=0.320
GOLD C (n)	41	36	31		
ФЕО1 (%)	47.09	48.52	48.87	-0.89	p=0.707
ФВК (%)	64.58	67.5	56.96	3.81	p=0.086
ФЕД 25-75 (L%)	24.41	24.61	23.77	0.32	p=0.839
ВЕД (%)	56.92	55.38	56.96	-0.02	p=0.993
ФЕО1 (L)	1.25	1.3	1.26	-0.01	p=0.945
ФВК (L)	2.2	2.33	2.25	-0.02	p=0.790
ФЕД 25-75 (L/s)	0.75	0.76	0.71	0.02	p=0.880
ВЕД (L/min)	249.65	241.69	246.32	1.67	p=0.715
GOLD D (n)	84	65	55		
ФЕО1 (%)	41.17	42.18	43.12	-0.97	p=0.511
ФВК (%)	58.4	60.03	47.61	5.40	p<0.01
ФЕД 25-75 (L%)	21.55	22.95	22.45	-0.45	p=0.687
ВЕД (%)	45.91	49.83	47.61	-0.85	p=0.610
ФЕО1 (L)	1.05	1.09	1.10	-0.03	p=0.500
ФВК (L)	1.95	2.03	2.09	-0.07	p=0.250
ФЕД 25-75 (L/s)	0.61	0.66	0.63	-0.01	p=0.640
ВЕД (L/min)	197.98	205.93	204.98	-3.50	p=0.712

Сравнени са показателите в динамика, на кохортата разделена на пушачи (втч. бивши пушачи) и непушачи. Установиха се статистически значимо по-ниски стойности на ФЕО1(%), ФЕД 25-75 (%) при пушачите ($p < 0.05$). Средните стойности са представени на таблица 10.

Табл. 10. Средни стойности на ФИД при пушачи и непушачи

	2012	2014	Спад			2012	2014	Спад		П/НП
Непушачи (n)	39	34	-	sig	Пушачи (n)	158	129	-	sig	sig
ФЕО1 (%)	59.41	57.88	0.765	$p=0.715$	ФЕО1 (%)	50.65	50.62	0.015	$p=0.987$	$p < 0.01$
ФВК (%)	70.51	58.5	6.005	$p < 0.01$	ФВК (%)	67.07	56.55	5.26	$p < 0.01$	$p=0.585$
ФЕД 25-75 (L%)	35.2	31.02	2.09	$p=0.407$	ФЕД 25-75 (L%)	28.12	27.82	0.15	$p=0.881$	$p < 0.05$
ВЕД (%)	61.38	58.5	1.44	$p=0.532$	ВЕД (%)	56.49	56.55	-0.03	$p=0.981$	$p=0.377$
ФЕО1 (L)	1.31	1.26	0.025	$p=0.696$	ФЕО1 (L)	1.42	1.4	0.01	$p=0.771$	$p=0.062$
ФВК (L)	1.96	1.97	-0.005	$p=0.973$	ФВК (L)	2.42	2.43	-0.005	$p=0.938$	$p < 0.01$
ФЕД 25-75 (L/s)	0.97	0.84	0.065	$p=0.422$	ФЕД 25-75 (L/s)	0.87	0.85	0.01	$p=0.671$	$p=0.753$
ВЕД (L/min)	235.23	223.47	5.88	$p=0.604$	ВЕД (L/min)	259.07	256.89	1.09	$p=0.869$	$p < 0.05$

Проследихме промяната в показателите на ФИД, като групирахме пациентите според степента на обструкцията (GOLD 2007). В GOLD 2 се установи сигнификантен спад на ФЕО1, ФЕД25-75 и ВЕД (%). В GOLD 4 има сигнификантно, но клинично незначимо подобрение в показателите (табл. 11)

Табл. 11 Средни стойности и динамика на показателите, след класифициране по степента на обструкция (GOLD 2007)

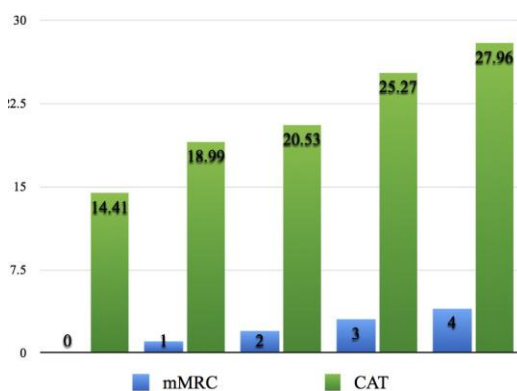
	2012	2013	2014	Средногодишна динамика	
				2012 - 2014	Sig
Общо (n)	200	159	143		
ФЕО1 (%)	52.05	52.53	52.38	(0.17)	$p=0.875$
ФВК (%)	67.39	69.47	69.20	(0.91)	$p=0.376$
ФЕД 25-75 (L%)	29.30	28.61	28.38	0.46	$p=0.850$
ВЕД (%)	57.18	58.06	56.73	0.23	$p=0.643$
ФЕО1 (L)	1.39	1.41	1.38	0.01	$p=0.832$
ФВК (L)	2.31	2.40	2.35	(0.02)	$p=0.698$
ФЕД 25-75 (L/s)	0.88	0.87	0.84	0.02	$p=0.676$
ВЕД (L/min)	252.67	251.74	247.68	2.49	$p=0.466$
GOLD 1 (n)	16	13	12	-	-
ФЕО1 (%)	89.68	81.30	84.75	2.47	$p=0.207$
ФВК (%)	98.93	94.07	94.91	2.01	$p=0.575$
ФЕД 25-75 (L%)	62.06	53.53	59.58	1.24	$p=0.832$
ВЕД (%)	90.00	80.46	80.08	4.96	$p=0.175$
ФЕО1 (L)	2.44	2.31	2.27	0.09	$p=0.436$
ФВК (L)	3.43	3.42	3.27	0.08	$p=0.584$
ФЕД 25-75 (L/s)	1.91	1.65	1.80	0.05	$p=0.743$
ВЕД (L/min)	404.81	374.38	359.75	22.53	$p=0.278$
GOLD 2 (n)	90	77	74	-	-
ФЕО1 (%)	63.40	61.58	59.60	1.90	$p < 0.05$
ФВК (%)	76.18	76.28	73.72	1.23	$p=0.208$
ФЕД 25-75 (L%)	36.35	33.63	32.35	2.00	$p < 0.05$
ВЕД (%)	67.40	66.35	61.79	2.81	$p < 0.05$
ФЕО1 (L)	1.68	1.63	1.54	0.07	$p=0.70$
ФВК (L)	2.59	2.57	2.45	0.07	$p=0.258$
ФЕД 25-75 (L/s)	1.10	1.01	0.95	0.08	$p < 0.05$
ВЕД (L/min)	295.06	279.74	265.87	14.60	$p=0.70$
GOLD 3 (n)	63	51	44	-	-
ФЕО1 (%)	39.73	41.53	39.40	0.16	$p=0.835$
ФВК (%)	58.77	61.15	60.04	(0.63)	$p=0.619$
ФЕД 25-75 (L%)	19.49	20.78	18.20	0.65	$p=0.297$
ВЕД (%)	45.77	47.60	46.25	(0.24)	$p=0.874$
ФЕО1 (L)	1.05	1.10	1.04	0.01	$p=0.765$
ФВК (L)	2.02	2.12	2.05	(0.01)	$p=0.806$
ФЕД 25-75 (L/s)	0.58	0.62	0.54	0.02	$p=0.233$
ВЕД (L/min)	203.03	209.43	202.69	0.17	$p=0.982$
GOLD 4 (n)	31	18	13	-	-
ФЕО1 (%)	24.70	24.16	25.30	(0.30)	$p=0.634$
ФВК (%)	43.09	46.11	50.76	(3.84)	$p < 0.05$
ФЕД 25-75 (L%)	11.83	11.27	11.46	0.19	$p=0.636$
ВЕД (%)	33.77	36.05	41.07	(3.65)	$p < 0.05$
ФЕО1 (L)	0.67	0.70	0.73	(0.03)	$p=0.254$
ФВК (L)	1.51	1.69	1.90	(0.20)	$p < 0.05$
ФЕД 25-75 (L/s)	0.36	0.35	0.36	0.00	$p=0.848$
ВЕД (L/min)	151.93	163.27	189.46	(18.77)	$p=0.051$

Проследяване на динамиката на симптомите, чрез валидизирани скали mMRC и CAT.

Веднъж годишно, за периода на проследяване, пациентите попълваха въпросници за обективизиране на симптомите при ХОББ - mMRC и CAT. Уместно е да се уточни, че всички резултати са в стабилно състояние, въпросниците, попълвани в екзацербация, са изключени от анализа.

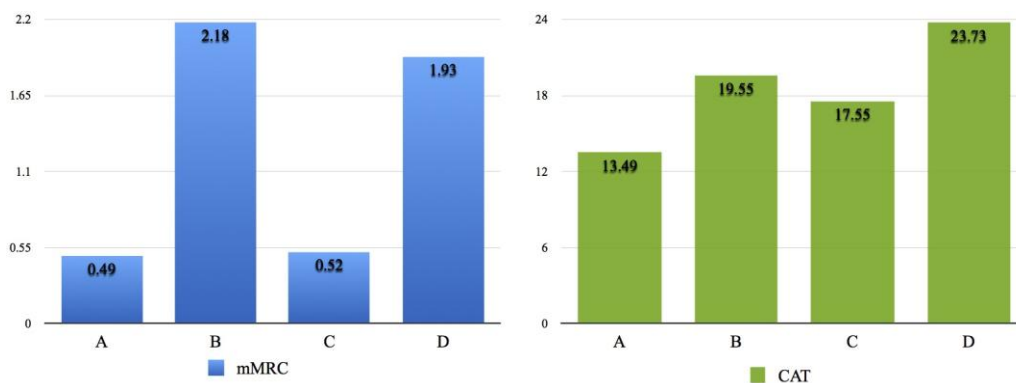
Резултатите са анализирани в две направления - сравнение на средния точков сбор по групи, през годините и второ направление, след групиране през 2012, проследяване на динамиката във втората и третата година.

Средния точков сбор на mMRC и CAT в цялата кохорта, са в положителна линейна корелационна зависимост ($p < 0.01$). На фиг. 26 е представена, зависимостта, като е изчислен точковия еквивалент на CAT, спрямо петте степени на mMRC.



Фиг. 26 Линейна зависимост между mMRC и CAT

Установена е сигнификантна разлика, в точковия сбор в четирите групи по тежест ($p < 0.01$), като са по-високи в B и D и по-ниски в A и C. Представени са на фиг. 27.



Фиг. 27 Средни стойности на mMRC и CAT в групите по GOLD

Тази разлика се запазва и през втората и третата година на проучването, но е статистически значима само при mMRC ($p < 0,01$). Средните стойности на проучваните показатели, спрямо групирането по GOLD, през периода на проучването е представено на таблица 12. Наблюдава се сигнификантно по-ниска стойност на mMRC през 2013 и 2014, но този факт е обясним, имайки предвид миграцията на пациентите в друга група по тежест, в течение на времето.

Табл. 12 Средни стойности на mMRC и CAT през 2012, 2013 и 2014г. в групите по GOLD

	2012	2013	2014	Sig.
Общо (n)	262	199	77	
mMRC	1.98	1.02	1.13	$p < 0.01$
CAT	20.21	19.97	20.48	$p = 0.945$
GOLD A				
mMRC	0.75	0.14	0.00	$p < 0.01$
CAT	13.21	14.20	12.60	$p = 0.945$
GOLD B				
mMRC	2.73	1.28	1.62	$p < 0.01$
CAT	19.41	21.20	12.50	$p = 0.945$
GOLD C				
mMRC	0.78	0.19	0.00	$p < 0.01$
CAT	17.95	16.38	16.00	$p = 0.945$
GOLD D				
mMRC	2.82	1.42	1.27	$p < 0.01$
CAT	24.36	23.08	22.88	$p = 0.945$

След като групирахме пациентите през 2012 по GOLD, проследихме динамиката на CAT и mMRC на втората и третата година от проучването (табл. 13).

Статистическа значимост се установи в динамиката на стойностите на mMRC. Пациентите в група А и В са с известно подобрение (0.85-0.12), докато в С се отчита влошаване. Групата D има подобряване с 1,46, но това е поради, големия брой починали пациенти в групата и е клинично несигнификантно.

Табл. 13. Динамика на mMRC и CAT

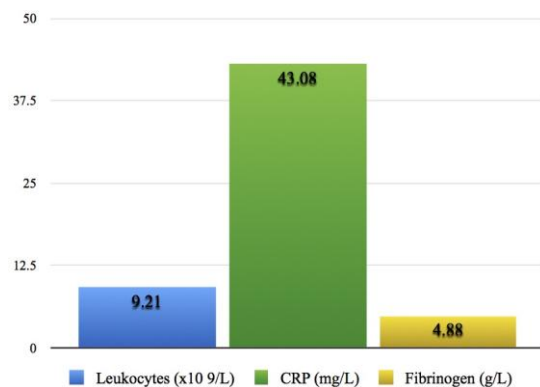
	2012	2013	2014	2012-2014	Sig.
Общо (n)	262	199	77		
mMRC	1.98	1.02	1.13	0.85	p<0.01
CAT	20.21	19.97	20.48	-0.27	p=0.945
GOLD A					
mMRC	0.75	0.34	0.63	0.12	p<0.01
CAT	13.21	13.61	3.50	9.71	p=0.945
GOLD B					
mMRC	2.73	1.14	1.13	1.6	p<0.01
CAT	19.41	23.67	23.38	-3.97	p=0.945
GOLD C					
mMRC	0.78	0.91	0.88	-0.1	p<0.01
CAT	17.95	16.94	18.75	-0.8	p=0.945
GOLD D					
mMRC	2.82	1.40	1.36	1.46	p<0.01
CAT	24.36	23.76	22.13	2.23	p=0.945

Нива на основни биомаркери - фибриноген, CRP и левкоцити при екзацербация и значението им при проследяването на болните.

1. Нива на фибриноген, CRP и левкоцити при екзацербация на ХОББ

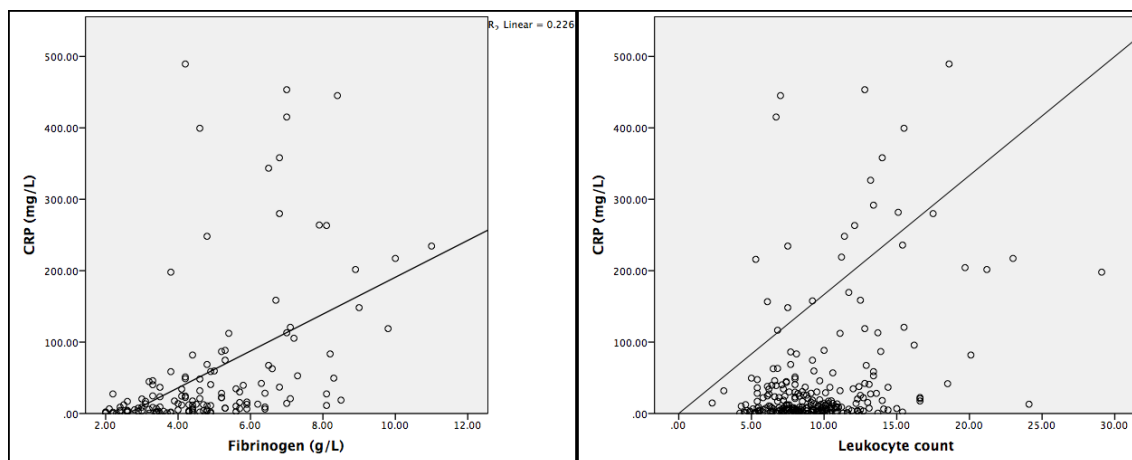
При хоспитализация, по повод екзацербация на ХОББ, на проучваните пациенти, са взети кръвни проби за изследване на броя на левкоцитите от ПКК (n=429), а от плазма - CRP (n=283) и фибриноген (FBG) (n=196).

Средните нива на левкоцитите ($9,21 \pm 3,47$), CRP ($43,08 \pm 83,94$) и FBG ($4,88 \pm 1,9$) са представени на фиг. 28.



Фиг. 28 Средни нива на левкоцити, CRP и FBG при екзацербация

Установи се корелативна зависимост между плазменото ниво на CRP и FBG ($p < 0.05$), както и на CRP и броя на левкоцитите от ПКК ($p < 0.01$) (фиг. 29).



Фиг. 29 Линейна корелативна зависимост на CRP с фибриноген и броя на левкоцитите

Изследвахме зависимостта на нивата на биомаркерите при екзацербация от пола, тютюнопушене и съпътстваща патология. Установява се статистически по-ниско ниво на CRP при пушачите ($p < 0.05$). Останалите резултати са без статистически различия между групите и са представени на табл. 14.

Броят на левкоцитите ($p < 0.01$) и плазменото ниво на фибриногена ($p < 0.05$) корелирет със стажа на тютюнопушене измерен в пакетогодини.

Табл. 14 Средни нива на левкоцити, CRP и фибриноген по пол, тютюнопушене и съпътстваща патология

	Левкоцити (x10 ⁹ /L)	Sig.
Мъже	9.33	NS
Жени	8.8	NS
Пушачи	8.92	NS
Непушачи	9.48	NS
Със съпътстваща патология	9.26	NS
Без съпътстваща патология	9.15	NS
	CRP (mg/L)	
Мъже	45.89	NS
Жени	34.53	NS
Пушачи	19.95	p<0.05
Непушачи	48.93	p<0.05
Със съпътстваща патология	41.88	NS
Без съпътстваща патология	52.8	NS
	Фибриноген (g/L)	
Мъже	4.84	NS
Жени	5.01	NS
Пушачи	5.03	NS
Непушачи	5.19	NS
Със съпътстваща патология	4.91	NS
Без съпътстваща патология	4.68	NS

Проучени са и средните нива на биомаркерите в екзацербация, в групите по GOLD. Установените нива са представени на табл. 15. Фибриногенът корелира с групите по тежест, като е най-висок в група В (6,4 g/L) и най-нисък в А (4,3g/L) (p<0.05).

Табл. 15 Средни нива на биомаркерите в групите по GOLD

GOLD	Левкоцити (x10 ⁹ /L)	Sig.
GOLD A	9.10	NS
GOLD B	10.01	NS
GOLD C	8.61	NS
GOLD D	9.30	NS
	CRP (mg/L)	
GOLD A	42.20	NS
GOLD B	80.15	NS
GOLD C	38.93	NS
GOLD D	41.87	NS
	Фибриноген (g/L)	
GOLD A	4.33	p<0.05
GOLD B	6.41	p<0.05
GOLD C	5.38	p<0.05
GOLD D	4.78	p<0.05

2. Значение на С-реактивен протеин и левкоцити при проследяване на болни с ХОББ

Проучена е връзката на нивото на биомаркерите в екзацербация с бъдещи събития - екзацербации, хоспитализации (болничен престой) и смъртност.

Установи се положителна корелативна връзка между CRP и болничния престой. Пациентите в екзацербация с CRP над 40 mg/L, са с по-дълъг болничен престой (средно

8,9 ± 3 дни), в сравнение с тези под тази стойност (7,8±1,7 дни) (p<0.01) в изследваната кохорта.

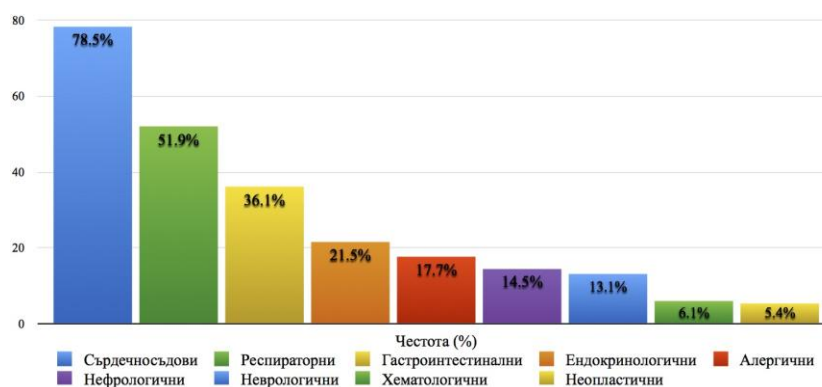
При същите стойности на CRP се установява и повишена смъртност - около 1/4 от пациентите са починали за тригодишния период на проучването (p<0,05).

Установи се положителна корелативна връзка между абсолютния брой на левкоцитите при екзацербация, с броя на хоспитализациите и екзацербациите за тригодишен период (p<0.01).

Пациентите с левкоцитоза (над 13 x 10⁹/L) са с по-голям брой (средно 4,7 ± 3) хоспитализации за тригодишен период, спрямо пациентите без лекоцитоза и тези под 13 x 10⁹/L (3,8 ±2,3) (p<0,05).

Характеристика на съпътстващата патология и оценка на влиянието и върху протичането на ХОББ

Съпътстваща патология (СП) се установи при 90,3% от пациентите в проучването. Честотата на съпътстващите заболявания е представена на фиг 30. Не се установява разлика в честотата на съпътстващата патология в групите по GOLD (p>0.05).



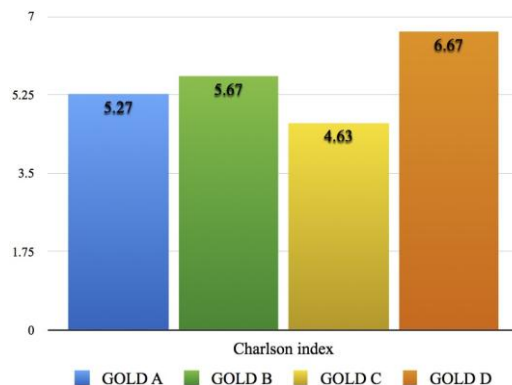
Фиг. 30 Честота на съпътстващите заболявания

За да се оцени десетгодишният риск от смърт от съпътстващата патология, е преоценена чрез Charlson index. Установихме статистическа разлика между групите (p<0.01), като индекса е най-висок в симптоматичните групи (B и D) и относително по-нисък в (A и C) (фиг. 31). На базата на референтната таблица на Charlson, десетгодишната преживяемост на пациентите във всички групи е под 25%.

Наличието на съпътстваща патология се свързва с по-дълъг болничен престой.

Пациентите без коморбидности са със среден престой $7,0 \pm 1,9$, докато при тези със съпътстваща патология е $8,0 \pm 1,5$ ($p < 0,05$)

Коморбидностите се свързват и с по-висока стойност на mMRC. При пациентите с коморбидности е средно $2,0 \pm 1,2$, докато при пациентите без съпътстваща патология е $1,5 \pm 1,1$.



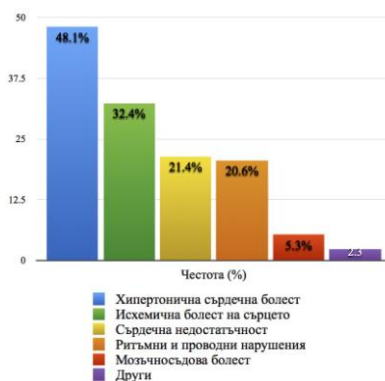
Фиг. 31 Charlson index при групиране по GOLD

1. Сърдечносъдова патология (ССП)

Честотата на сърдечносъдовата патология е 78,5%. В това число се включват хипертоничносърдечна болест, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводни нарушения, мозъчносъдовата болест и други (фиг 32). Най-висока е честотата на ХСБ (48,1%), следвана от ИБС (32,4%). Сърдечната недостатъчност и ритъмно-проводните нарушения се откриват при 1/5 от пациентите.

Няма статистически значима разлика в честотата на ССЗ в групите по GOLD ($p > 0,05$).

Сърдечносъдовата патология се асоциира с по-възрастните пациенти ($62,7 \pm 10,5$) ($p < 0,01$).



Фиг. 32 Честота на сърдечносъдова патология по нозологични единици

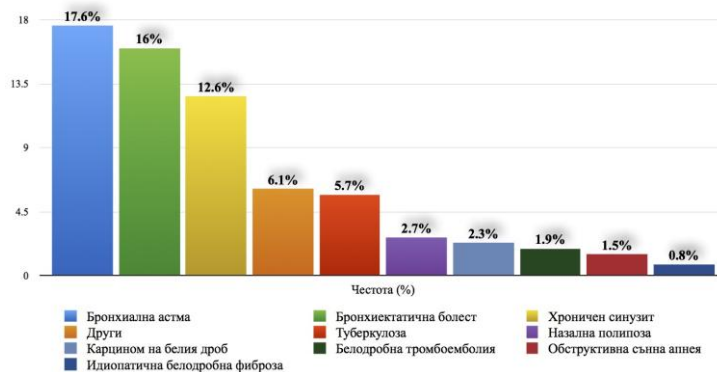
Установихме статистическа разлика в Charlson index, в групите по GOLD при пациентите със сърдечносъдови заболявания ($p < 0.01$). Индексът е висок в симптоматичните групи (1.35-1.69) и относително по-нисък в А и С (1.04-1.05). На базата на тези резултати десетгодишната преживяемост, само със сърдечносъдова патология е около 74% и варира в групите по GOLD.

Средният болничен престой е статистически по-дълъг, при пациентите със СС патология ($8,0 \pm 1,4$) в сравнение на тези без ($7,5 \pm 1,8$) ($p < 0.05$).

Установихме корелация на симптомите с наличието на съпътстваща сърдечносъдова патология. Пациентите със ССП са с по-висок резултат от САТ ($20,6 \pm 7,5$ vs $17,1 \pm 8,0$) и mMRC ($2,1 \pm 1,1$ vs $1,5 \pm 1,0$) ($p < 0.01$).

2. Респираторни заболявания

Установихме съпътстваща респираторна патология при 51,9% от пациентите. Към тях сме включили бронхиектатична болест, белодробна тромбоемболия, идиопатична белодробна фиброза и туберкулоза, както и някои заболявания на горни дихателни пътища - обструктивна сънна апнея, хроничен синусит и назална полипоза. Уместно е да се уточни, че пациентите при които фигурира астма, отговарят на спирометрични критерии на GOLD за ХОББ и вероятно се каса за АСОС (фиг. 33).



Фиг. 33 Честота на респираторна съпътстваща патология

Не се установи статистически значима разлика в честотата на съпътстващата респираторна патология при разпределение на пациентите в групи по GOLD. Charlson index е 0.8 ± 1.1 , което отговаря на 88% десетгодишна преживяемост на пациентите.

Установихме по-висок резултат от mMRC ($2,2 \pm 1,2$ vs $1,7 \pm 1,0$) и САТ ($21,8 \pm 7,3$ vs

17,6 ± 7,6) при пациентите със съпътстваща респираторна патология (p<0.01).

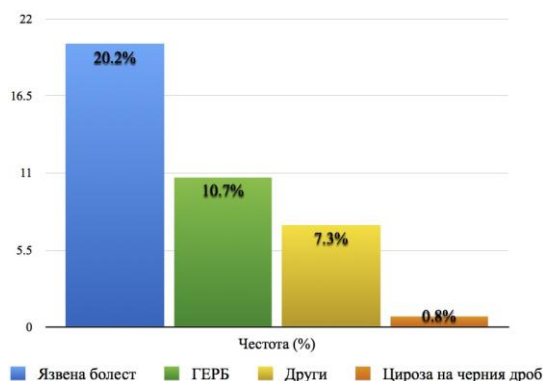
Наличието на съпътстваща респираторна патология, корелира с броя на екзацербациите за тригодишния период на проследяване (p<0.01).

3. Болести на обмяната

Честотата на болестите на обмяната в нашето проучване е 36,2%, от тях при 24,0% се касае за затлъстяване (BMI ≥ 30) и 12,2% (BMI < 20) с недोхранване.

4. Гастроинтестинални заболявания

Честотата на проучените гастроинтестинални заболявания (ГЕРБ, язвена болест и чернодробна цирроза) в изследваната кохорта е 36,1%. С най-висока честота е язвената болест (20,2%), следвана от ГЕРБ (10,7%). Въпреки ниската честота на чернодробната цирроза (0,8%), тя е включена в анализа на преживяемостта поради лошата прогноза на заболяването (фиг. 34).



Фиг. 34 Честота на гастроинтестиналните заболявания

Средният Charlson index е 0,4 ± 0,7, като се повишава от група А към D (p>0.05). Десетгодишната смъртност от съпътстващата патология е 12%.

5. Ендокринологични заболявания

Честотата на ендокринологичните заболявания при проучените пациенти е 21,5%, като нозологичната единица с най-висока честота е захарният диабет - 17,6%.

Средният Charlson index е 0,2 ± 0,4, което отговаря на 88% преживяемост за десетгодишен период.

6. Алергични заболявания

Честотата на съпътстващите алергични заболявания е 17,7%. В това число се включват алергичния риноконюнктивит (7,3%), кожни алергии с честота 4,6% (екзема, уртикария, атопичен и контактен дерматит) и други алергии 5,0%(хранителни, лекарствени).

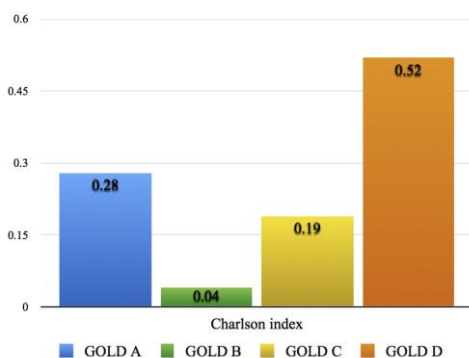
7. Нефрологични заболявания

Честотата на нефрологичните заболявания е 14,5%. От тях бъбречнокаменна болест се открива при 10,3% от пациентите в кохортата. Другите проучени заболявания съставляват 3,0% и 1,1% за бъбречна поликистозна болест.

Установява се статистически значима разлика в честотата на нефрологичните заболявания в групите по GOLD. Най-голяма честота има в група D, следвана от група A, а най-ниска има група B. Този факт води и до значима разлика в Charlson index в групите (фиг. 35).

Съпътстващата патология повлиява и САТ, като при пациентите с налична нефропатия достига $22,7 \pm 8,6$ и е сигнификантно по-висок от пациентите без ($19,5 \pm 7,4$).

Наличието на нефрологични заболявания корелира и с броя на екзацербациите за тригодишния период на проучването ($p < 0.05$).



Фиг. 35 Charlson index на нефрологичните заболявания при групиране по GOLD 2014

8. Психиатрични заболявания

Честотата на депресията сред пациентите с ХОББ в кохортата е 6,9%.

Депресията се асоциира с по-висок точков сбор на mMRC ($2,4 \pm 1,0$ vs $1,9 \pm 1,2$)

Наличието на депресия корелира с болничния престой. При пациентите с налична

депресия средния болничен престой е $8,4 \pm 1,8$ дни, а в контролната група $7,9 \pm 1,5$ дни ($p < 0,05$).

9. Хематологични заболявания

От хематологичните заболявания интерес представлява съпътстващата анемия. Честотата на анемия при болните в кохортата е 5,7%.

Наличието на анемия води до сигнификантно удължаване на средния болничен престой. При пациентите с анемия е $8,0 \pm 2,3$ дни а при пациентите без анемия е $7,9 \pm 1,5$ дни.

10. Неопластични заболявания

Честотата на неопластичните заболявания (карцином на простата, карцином на млечната жлеза, карцином на стомаха) е 5,0%. Уместно е да се уточни, че при пациентите, изброените заболявания са в ремисия над 5 години.

Установихме корелация между наличието на съпътстващата патология и тригодишната смъртност ($p < 0,01$).

Проследяване и характеризирание на екзацербациите, хоспитализациите и смъртността.

1. Екзацербации и хоспитализации

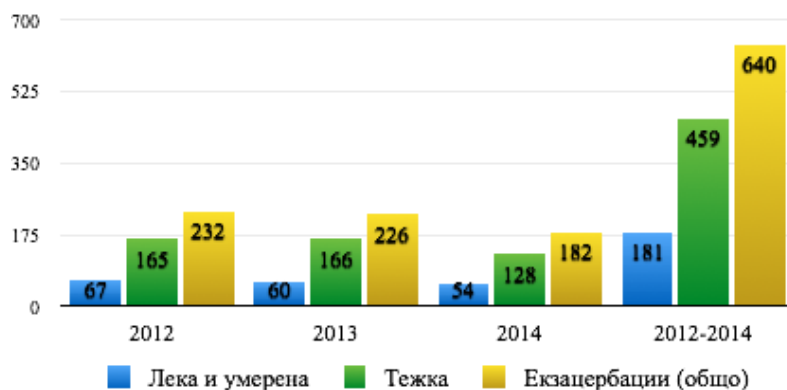
Проследихме броя на екзацербациите при пациентите от кохортата за тригодишен период (2012-2014). Установихме 640 екзацербации, от които 181 лека и умерена екзацербация (лекувани в амбулаторни условия) и 459 - тежки (лекувани в болнични условия или хоспитализации) (фиг. 36).



Фиг. 36 Относителен дял на типа екзацербации за тригодишен период

При проследяване през годините се установява запазване на съотношението 1:3 на леките и умерените, спрямо тежките екзацербации (хоспитализации) ($p < 0.01$) (фиг. 37).

Средният брой екзацербации и хоспитализации, както и честотата им спада постепенно от 2012 до 2014 г, но това е свързано със смъртността в кохортата (табл. 16)



Фиг. 37 Екзацербации за периода 2012-2014

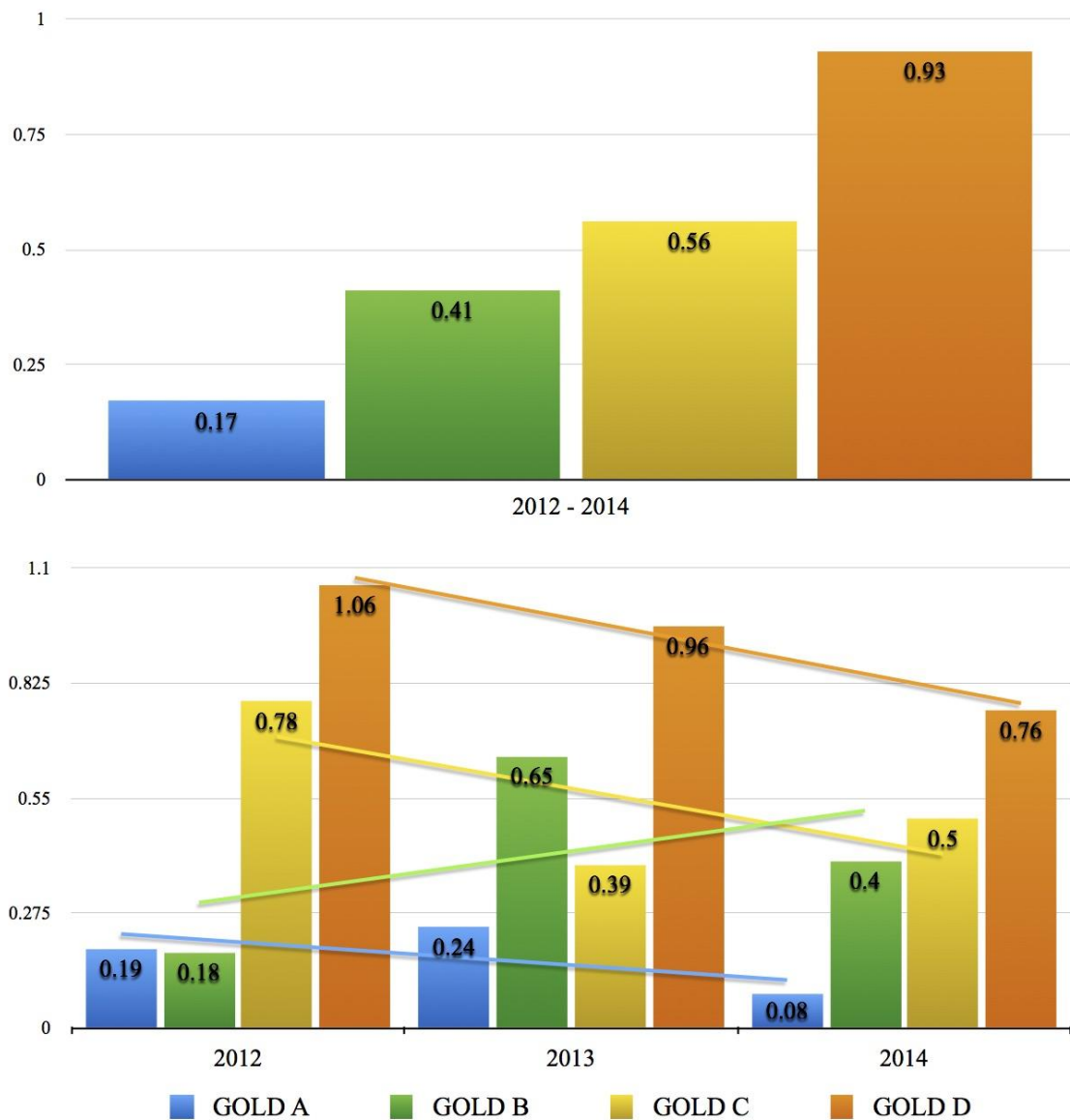
Табл.16 Средногодишен брой и честота на екзацербациите и хоспитализациите

Екзацербации	Брой (n)	Честота (%)	Средногодишно	SD
2012	232	51.1	0.89	1.1
2013	226	48.5	0.86	1.2
2014	182	37.8	0.69	1.1
2012-2014	640	45.8	0.81	1.1
Хоспитализации				
2012	165	41.6	0.63	1.0
2013	166	37.8	0.63	1.0
2014	128	27.9	0.49	1.0
2012-2014	459	35.8	0.58	1.0



Фиг. 38 Среден брой екзацербации в групите по GOLD за периода 2012-2014

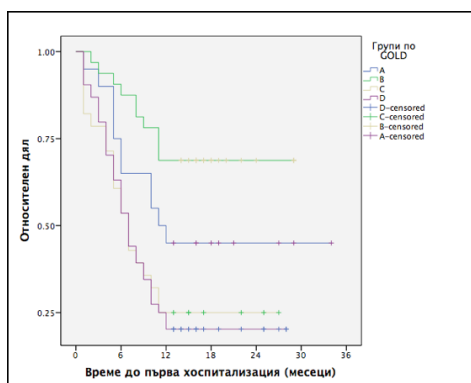
Установихме статистически значимо по-голям брой екзацербации за тригодишния период, в групите с висок риск (C и D), спрямо групите с нисък (A и B) ($p < 0.01$). Честотата на екзацербациите постепенно нараства от A към D (фиг. 38). Запазва се тенденцията на спад на средния брой на екзацербации спрямо 2012, но в група B се отчита почти двукратно повишение ($p < 0.01$)



Фиг. 39 Среден брой хоспитализации в групите по GOLD за периода 2012-2014

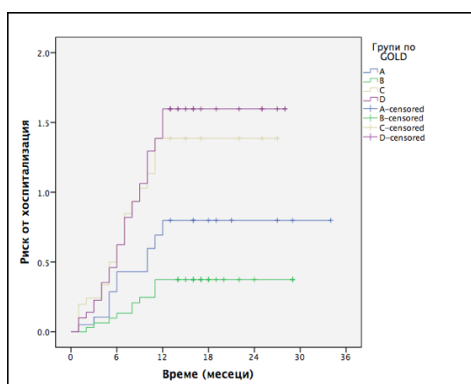
Броят на хоспитализациите в група D, за тригодишен период е най-висок, като е почти два пъти по-висок спрямо B и C и пет пъти, спрямо група A ($p < 0.01$). Наблюдава се двукратно увеличаване на хоспитализациите в група B между първата и третата година на проучането (0.18 vs 0.4) ($p < 0.01$) фиг. 39.

Статистическа разлика се установява и във времето до първата хоспитализация при групиране по GOLD. В група D е 16 месеца, в група C е 22 месеца, а в A и B е около 30 месеца ($p < 0.01$) (фиг. 40).



Фиг. 40 Време до първа хоспитализация в групите по GOLD

Поради това риска от хоспитализация при пациентите е най-висок в D и C и по-нисък в A и B (фиг. 41) ($p < 0.01$).



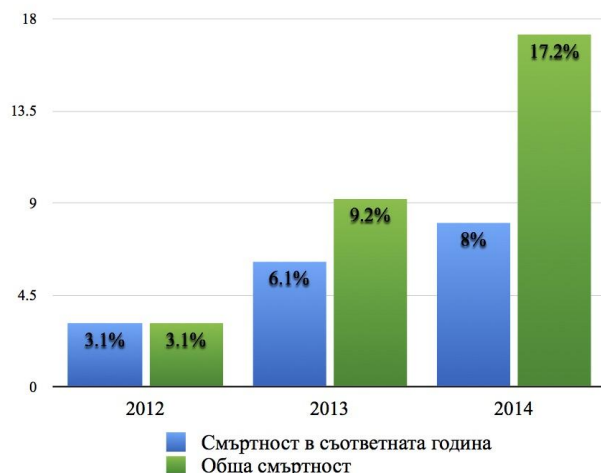
Фиг 41. Риск от хоспитализация в групите по GOLD

Установихме положителна корелативна връзка между броя на хоспитализациите за периода на проследяване и симптомите измерени чрез CAT ($p < 0.05$) и mMRC ($p < 0.01$).

Също така броят на хоспитализациите се свързва с възрастта и те са повече във възрастовата група над 60 години ($p < 0.05$).

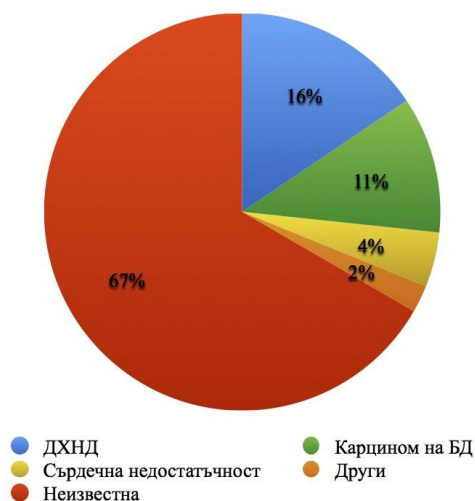
2. Смъртност

Проследихме смъртността, в изследваната кохорта, за период от три години. Смъртността нараства от 2012 (3,1%) до 2014 (8%) и в края на третата година общата смъртност е 17,2% (45) (фиг. 42)



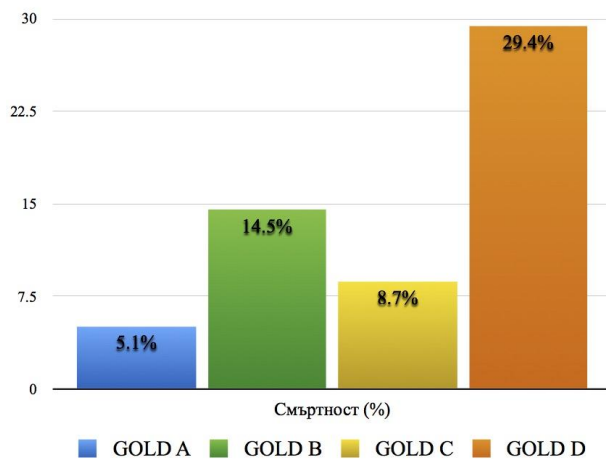
Фиг. 42 Смъртност в проследяваната кохорта за периода 2012 -2014г.

Непосредствената причина за смърт е установена при пациентите, починали в болнични условия, но остава неизяснена при тези от тях починали в дома (67%). Най-висока е смъртността от декомпенсирана хронична дихателна недостатъчност (16%), следвана от карцином на белия дроб (11%) (фиг. 43).

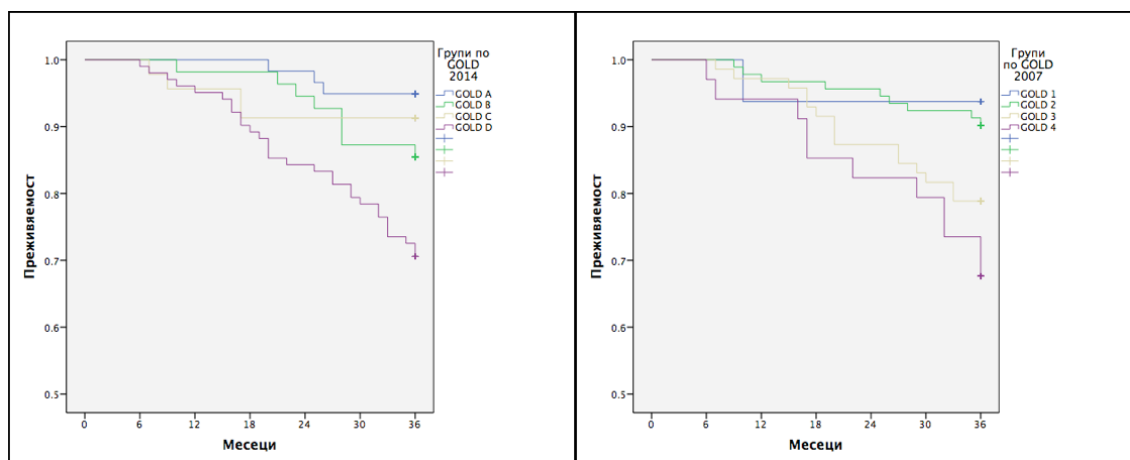


Фиг. 43 Причина за смърт

Проучихме смъртността в групите по GOLD. Установи се статистически значима разлика в смъртността. Най-висока е в симптоматичните групи (В и D) и е по-ниска в А и С ($p < 0.01$) (фиг 44).



Фиг. 44 Смъртност при групиране по GOLD 2014



Фиг 45. Тригодишна преживяемост при пациентите групирани по GOLD 2014, GOLD 2007

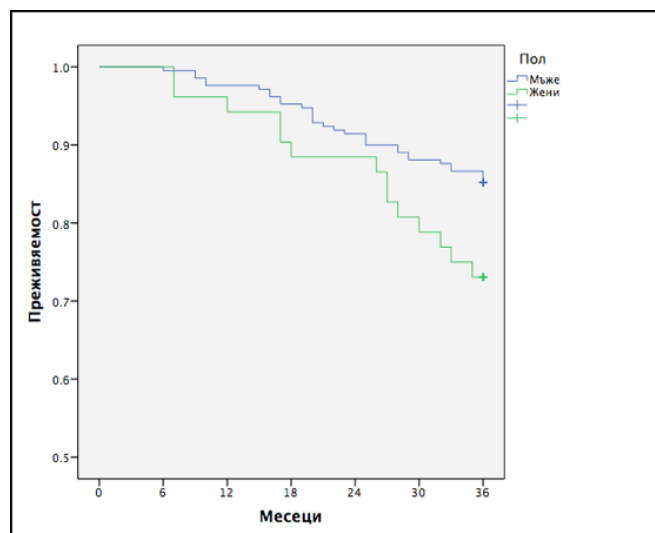
Този факт повлиява и тригодишната преживяемост в групите по GOLD. Преживяемостта намалява от А към D. Пациентите в група D са с най-ниска средна преживяемост - 32 месеца, а тези в група А са с най-висока 35,4 месеца ($p < 0.01$) (табл. 17, фиг 45).

Тригодишната преживяемост е статистически различна и в групите по степента на обструкция (GOLD 2007). Най-висока в GOLD 1 (34,4 месеца) и постепенно намалява до GOLD 4 - 31,7 месеца ($p < 0.01$) (табл. 17, фиг 45)

Табл. 17 Тригодишна преживяемост

	Средна тригодишна преживяемост (месеци)	SD (месеци)	Sig.
GOLD 2014			
GOLD A	35.4	0.4	0.001
GOLD B	34.4	0.7	
GOLD C	33.9	1.0	
GOLD D	33.6	0.8	
GOLD 2007			
GOLD 1	34.4	1.6	0.01
GOLD 2	34.7	0.6	
GOLD 3	32.9	0.8	
GOLD 4	31.7	1.5	
Пол			
Мъже	33.9	0.4	0.05
Жени	32.3	1.0	
Екзацербации			
Без екзацербации	34.8	0.4	0.01
1 екзацербации	33.3	0.8	
> 1 екзацербации	31.6	1.1	
Хоспитализации			
Без хоспитализации	34.9	0.3	0.001
1 хоспитализации	32.4	0.9	
> 1 хоспитализации	30.8	1.6	
mMRC			
mMRC 0	35.6	0.4	0.001
mMRC 1	34.5	0.6	
mMRC 2	33.9	0.9	
mMRC 3	32.5	0.9	
mMRC 4	31.3	1.5	
CAT			
CAT < 10	35.5	0.5	0.001
CAT 10 - 19	34.1	0.7	
CAT 20 - 29	32.7	0.9	
CAT 30 - 40	28.8	2.0	

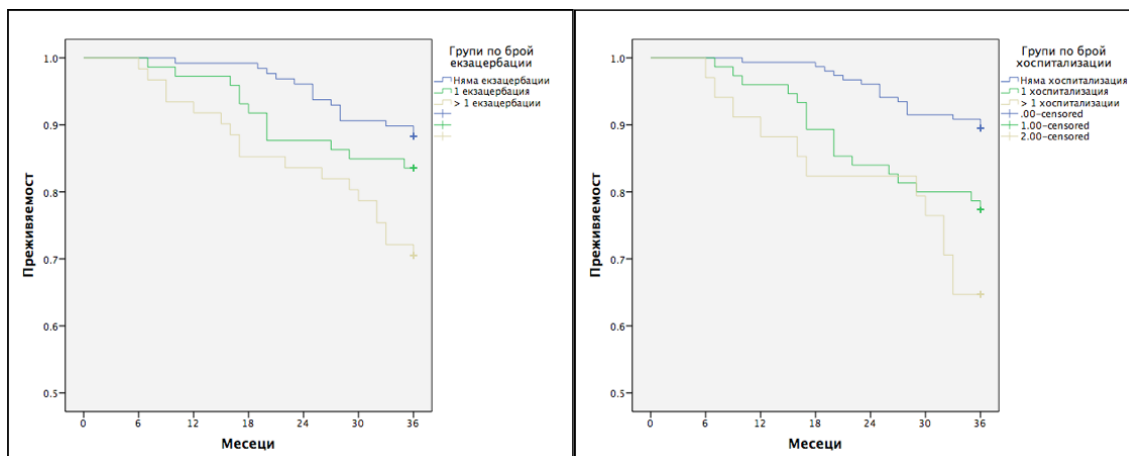
Установихме и статистически значима разлика в тригодишната преживяемост на мъжете (33,9 месеца), спрямо жените (32,3 месеца) ($p < 0,05$) фиг. 46.



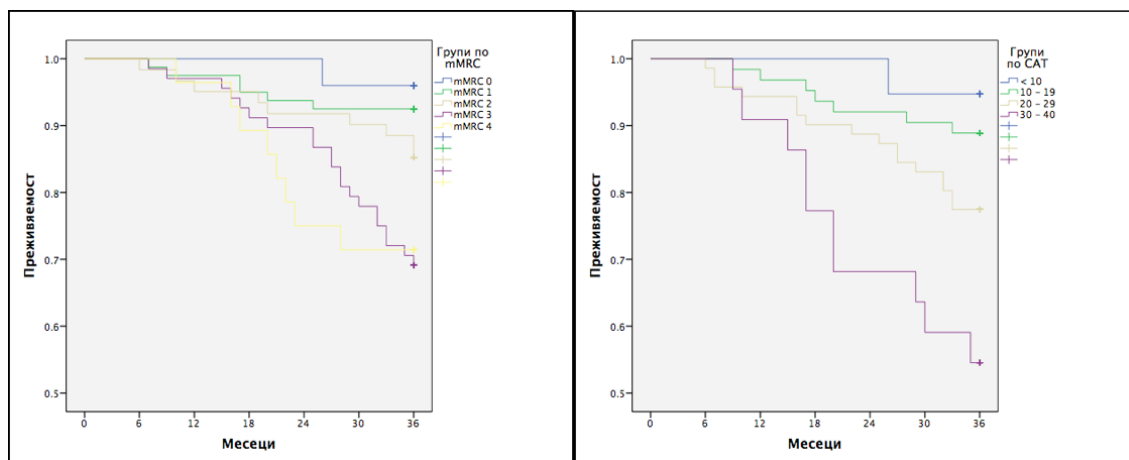
Фиг. 46 Тригодишна преживяемост при мъже и жени с ХОББ

Проучихме връзката между броя екзацербации и респективно хоспитализации (за

тригодишен период) и тригодишната преживяемост. Установи се статистическа разлика между групите, която е представена на табл. 17 и фиг. 47. Пациентите с повече от една хоспитализация, са с по-ниска преживяемост в сравнение с пациентите, които имат повече от една екзацербация ($p < 0.01$).



Фиг. 47 Тригодишна преживяемост при пациентите на базата на екзацербации и хоспитализации



Фиг. 48 Тригодишна преживяемост при пациентите на базата на симптомите

Сравнихме и преживяемостта на пациентите, според симптомите, като използвахме групиране по степените на mMRC и CAT (фиг. 48). Установи се статистически значима разлика, както при mMRC, така и по CAT ($p < 0.001$). Пациентите с точков сбор от CAT ≥ 30 имат най-ниска преживяемост - 28,8 месеца.

Фармакоикономическа оценка на ХОББ сред проследените пациенти, на базата на директните и индиректни разходи, за периода на проучването.

1. Директни разходи при пациентите с ХОББ

Установихме директните разходи при пациентите от проследяваната кохорта, на базата на стойността на лечението на заболяването в стабилно състояние (инхалаторна и орална терапия за контрол на заболяването), към което добавихме и стойността на лечението в случаите на екзацербация налагаща хоспитализация.

Общо директните разходи за проследяваната кохорта за 2012 г. са 487847,29 лв. От тях 347427,84 лв. (71,2 %) са за лечение на заболяването в стабилно състояние и 140419,45 (28,8 %) лв. за лечение на тежки екзацербации (хоспитализации).

Средната стойност на директните разходи за лечение на пациент с ХОББ през 2012г е $1959,22 \pm 1061,51$ лв.

Средната стойност на директните разходи през 2012г., варира сигнификантно в зависимост от пола, BMI, възрастовата група, етническата принадлежност, групите по GOLD 2014, степента на обструкция (GOLD 2007) (табл. 18).

Като групираме пациентите по GOLD 2014, установяваме по-високи разходи във високо рисковите групи (C и D) и по-ниски в A и B ($p < 0.001$).

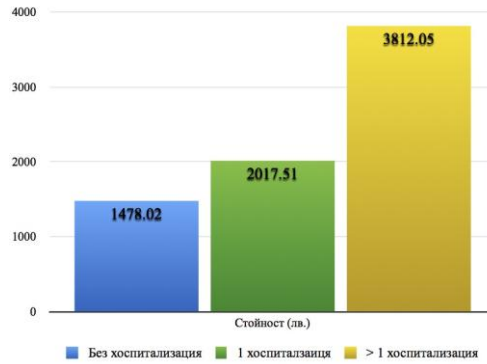
Директните разходи корелират със степените на тежестта на обструкция (GOLD 2007). Най-ниски са разходите в GOLD 1 ($1278,99 \pm 861,71$ лв.), като нарастват стъпаловидно и достигат два пъти по-високи стойности в GOLD 4 ($2669,89 \pm 1187,89$ лв.) ($p < 0.001$).

Високи директни разходи са установени при - женски пол, възраст под 60 години, недोхранване и малцинствена етническа принадлежност ($p < 0.05$).

Таблица 18. Средни стойности на директни разходи

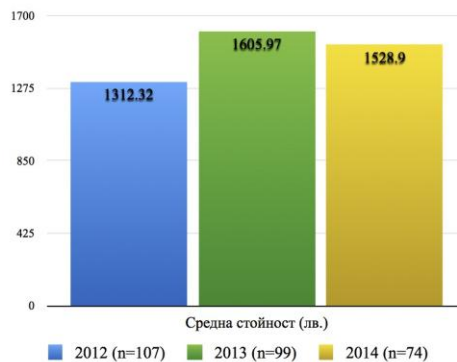
	Стойност (лв.)	SD	Sig.
GOLD 2014			
GOLD A	1558.68	682.13	p<0.001
GOLD B	1507.17	769.98	p<0.001
GOLD C	2138.04	1228.46	p<0.001
GOLD D	2326.87	1130.01	p<0.001
GOLD 2007			
GOLD 1	1278.99	861.71	p<0.001
GOLD 2	1732.56	794.40	p<0.001
GOLD 3	2196.11	1190.18	p<0.001
GOLD 4	2669.89	1187.89	p<0.001
Хоспитализации			
Без хоспитализация	1478.02	575.21	p<0.001
1 хоспитализация	2017.51	844.49	p<0.001
> 1 хоспитализация	3812.05	1061.51	p<0.001
ВМІ			
ВМІ < 20	2626.05	959.90	p<0.05
ВМІ 20 - 29.9	1938.24	1096.41	p<0.05
ВМІ ≥ 30	1863.59	930.86	p<0.05
Пол			
Мъже	1892.59	1029.34	p<0.05
Жени	2217.91	1152.64	p<0.05
Възрастова група			
< 60 години	2263.41	1033.55	p<0.05
≥ 60 години	1862.65	1054.65	p<0.05
Етническа принадлежност			
Българска	1914.57	1026.56	p<0.05
Ромска	2501.78	1603.38	p<0.05
Турска	2344.63	1027.18	p<0.05

Сигнификанта е разликата, на стойността на директните разходи между пациентите, с хоспитализация по повод екзацербация и тези без хоспитализация (p<0.001). При тези от пациентите, които имат повече от една хоспитализация, директните разходи се удвояват (фиг. 49).



Фиг. 49 Директни разходи в зависимост от броя на хоспитализациите

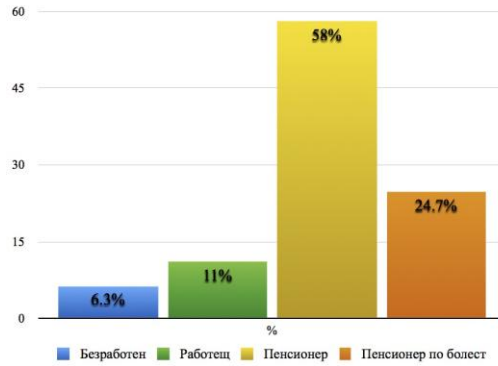
Проследихме разходите за хоспитализации за тригодишен период 2012 - 2014г. Разходите за пациентите нарастват във времето за сметка на болничното лечение. През 2012 разходите за болнично лечение са $140419,45 \pm 885,48$ лв. те са реализирани от 107 (40,8%) от пациентите от проследяваната кохорта. През следващата година броят на хоспитализираните пациенти в кохортата намалява (99; 37,8%), но разходите продължават да нарастват до $1528991,36 \pm 1210,31$ лв. Тази тенденция се запазва и през третата година на проучването. На фиг. 50 е представена средната стойност на директните разходи за хоспитализация за периода 2012 - 2014г.



Фиг. 50 Средна стойност на директни разходи за хоспитализация 2012 - 2014г.

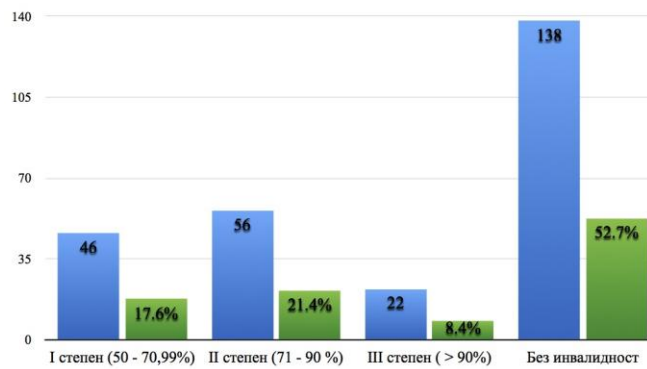
2 . Индиректни разходи при пациентите с ХОББ

Според работния статус най-голям дял имат пенсионерите (58,0%) следвани от пенсионерите по болест (24,7%). Работещите са само около 1/10 от всички (фиг. 51).



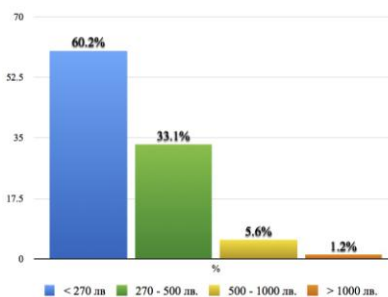
Фиг. 51 Работен статус на пациентите в кохортата

От всички проследени 262-ма пациенти, през 2012г. 47,3% са с инвалидност. На фиг. 52 са представени групите по степента на инвалидност.



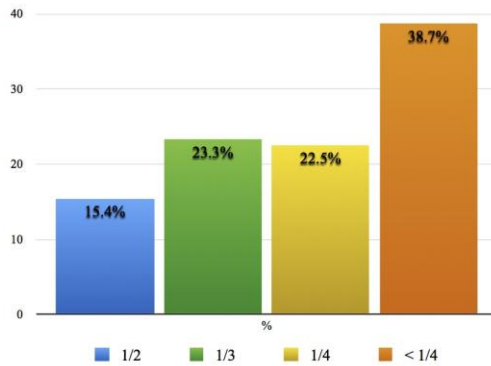
Фиг. 52 Инвалидност в проследяваната кохорта

Според месечните доходи разделихме пациентите на четири групи (фиг. 53). Най-голям дял имат пациентите с месечни доходи до 270 лв. (60,2%), които заедно с тези с доходи до 500лв. (33,1%) съставляват над 90% от кохортата.



Фиг. 53 Разпределение според месечния доход

Проучихме и дела от месечните доходи, които пациентите отделят за медикация, свързана със заболяването (фиг. 54).



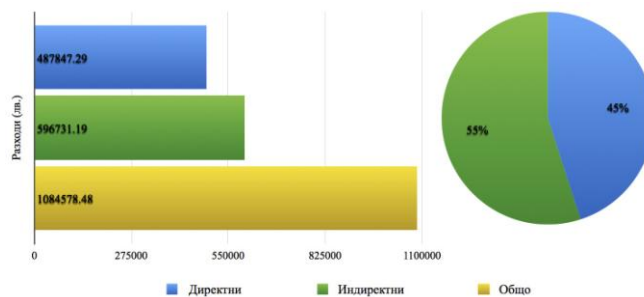
Фиг. 54 Дял от месечните доходи за медикация свързана с ХОББ

Индиректните разходи изчислихме на базата на трудозагуба (в лева), поради временна нетрудоспособност при работещите пациенти и пенсионираните поради болест. Информацията относно средната работна заплата за 2012 г. в различните отрасли е взета от справка на “Национален статистически институт”.

Общо индиректните разходи за пациентите в трудоспособна възраст възлизат на 596731,19 лв. за 2012г., от които поради временна нетрудоспособност са 2170,19 лв (0,4%). Основно индиректните разходи, изчислени като пропуснатата полза (в лева), са за сметка на пенсионираните поради болест.

3. Разходи при пациентите с ХОББ в проучената кохорта за 2012г.

Разходите за ХОББ за 2012г. в проследяваната кохорта възлизат на 1084578,48 лв. (4139,61 лв. средно на пациент за година) Индиректните разходи са с по-голям дял (55%) в сравнение с директните разходи (45%) (фиг. 55).



Фиг. 55 Годишни разходи в проследяваната кохорта

XI. Обсъждане на резултатите

Характеристика и разпределение на болните с ХОББ по GOLD 2014

1. Численост, представителност и демографска характеристика на изследвания контингент

1.1 Численост и представителност

В проучването включихме общо 262-ма пациенти на последователен принцип. Тази съвкупност е представителна и представлява 12,12% от проведените амбулаторни прегледи за област Плевен през 2012г.

1.2 Демографска характеристика

От включените пациенти 80,2% (210) са мъже и 19,8% (52) жени. По-високата честота на заболяването при мъжете, е причина за по-големия дял на пациентите от мъжки пол. Това съотношение е сравнимо с други проучвания в Плевенска област, проведени от екипа на Павлов и сътр. (9).

Средната възраст на пациентите в проучването е $66,1 \pm 9,1$. Възрастовото им разпределение, от изследваната кохора показва най-голям брой във възрастовата група 60-60г., които съставляват 41,6%. Според данни от големи мултицентрови проучвания, честотата на заболяването при пациенти над 65 години е до четири пъти по-висока в сравнение с възрастовата група 45-64 г. (138, 263), което обяснява получените резултати.

Повечето пациенти от изследваната кохорта живеят в градски условия (64%) и са българи (92%), въпреки по-високата честота на заболяването сред селското население, установена в предишни проучвания (9, 10). Този факт показва по-добра достъпност на болните живеещи в градски условия до специализирана помощ и диспансерно наблюдение.

Относно нивото на образование се установи най-голям дял на пациентите със средно образование (54,4%), следвани от пациентите с основно образование (31,7%) и с висше (10,8%). Установена е в световната литература, зависимост, между степента на образование и честотата на заболяването. Характерна е по-висока честота на ХОББ, сред по-ниско образованите пациенти (222).

2. Характеристика на пациентите с ХОББ в изследваната кохорта

2.1 Давност на заболяването

Пациентите в проучването бяха разделени на три групи, спрямо давността на заболяването - до 5 години, от 5 до 10 и над 10 години. Не се установи статистически значима разлика в разпределението на пациентите по давност. Извадката е с хомогенно разпределение по този критерий и е представителна.

2.2 Основни симптоми

В проучването изследвахме честотата и дневната вариация на някои ключови симптоми при ХОББ - кашлица, храчки и диспнея. Най-често съобщавана от пациентите е диспнеята (83,7%), следвана от продукцията на храчки (78,3%) и кашлица (76,7%).

Диспнеята е основен, най-често съобщаван симптом, при болните с ХОББ. Характерна е появата при физически усилия през деня, което е вероятно свързано с хиперинфлацията (155).

Симптомите основно се проявяват през деня, като за кашлицата е характерна и по-висока честота сутрин (44%). Резултатът се потвърждава от проучване на екипа на Smith и сътр., които чрез дигитален звуков запис, анализират появата на симптома в денонощието и установяват превалиране през деня и рано сутринта (253). Нощните симптоми са повлияни от намаления кашличен рефлекс (284) и централно подтискане през ноща (221), което обяснява и ниската честота на кашлицата в нашето проучване.

2.3 Провеждано лечение за ХОББ

2.3.1 Провеждано лечение в стабилно състояние и сътрудничество

Пациентите в изследваната кохорта съобщават високо ниво на сътрудничество (96,4%) при поддържаща инхалаторната терапия, като 74,1% употребяват БАКД само при необходимост. Анализирахме приложената инхалаторна терапия и установихме най-висока употреба на комбинираните инхалаторни препарати (ДДБА/ИКС) и антихолинергици. Самостоятелната употреба на ИКС е ниска, което е в унисон с препоръките за лечение на ХОББ (5).

2.3.2 Провеждано лечение при екзацербация в последните 12 месеца

При лечение на екзацербация се установява употреба на АБ и кислородотерапия при половината от пациентите, докато СКС е предписан при 1/4 от тях.

Провеждането на антибиотична терапия при екзацербация на ХОББ е спорен въпрос. В метаанализ на Saint и сътр., се сравняват данните от рандомизирани проучвания при пациенти с ХОББ в екзацербация. Установява се сигнификантно, но клинично значимо подобрене, само при пациентите с ниски показатели от ФИД (235). В случаите, когато има повишена продукция на храчки и кашлица, употребата на антибиотик води до намаляване на смъртността (77%) и повишаване на успеха от лечението (100). При напредване на заболяването водеща причина за екзацербация е дихателната недостатъчност, което не винаги налага употреба на АБ, но е уместна кислородотерапия. Тези факти обясняват получените резултати в проучването ни.

2.4 Имунопрофилактика

В проучването установихме ниска честота на проведена имунопрофилактика в предходните 12 месеца - 17,5%.

Пневмококовата ваксина намалява значително риска (4 пъти) за хоспитализация по повод остро възпаление на белите дробове при пациентите с ХОББ (272). Доказаната ефективност на имунопрофилактиката при пациенти с ХОББ в световната литература е предпоставка за подобряване на профилактичните мерки при болните и в България.

2.5 Експозиция на рискови фактори

Проучихме честотата на експозиция на основни рискови фактори за ХОББ. Установихме висока честота на активно тютюнопушене. От всички пациенти 79,5% са пушачи или бивши пушачи, със среден стаж $40,6 \pm 28,1$ п.г.. Установената честота е сравнима с големи мултицентрови проучвания (179).

Пасивно тютюнопушене се установи при 35,1% от пациентите. Въпреки ниската честота, при 3/4 от пациентите експозицията е над 10 години. Според литературни източници пасивното тютюнопушене повишава риска за развиване на ХОББ и увеличава сигнификантно смъртността при болни непушачи (82, 133, 169, 229, 238).

Експозицията на вредности на работното място (прах, газове, химикали и резки температура промени) са определени в световната литература като възможен рисков фактор за развиване на ХОББ. В нашето проучване се установи експозиция на професионални вредност при 72,3% от пациентите, като при приблизително половината (56,1%) експозицията е над 10 години. Този резултат е значително по-висок от получените в други студии, изследващи професионалната експозиция, където се установява два пъти по висок риск за развиване на заболяването и честота сред болните с ХОББ между 24 - 46% (275).

От проучената кохорта 68,1% са с експозиция на вредности, в следствие на изгаряне на биогорива (дървесина и твърдо гориво) за отопление. Според данни на СЗО около 50% от домакинствата са изложени на рискова експозиция от биогорива (44). Мета анализ, изследващ риска за развиване на ХОББ при излагането на биогорива, го определя като категоричен рисков фактор (136). Друго проучване установява, че промените в качеството на живота и смъртността са като при активното тютюнопушене (224).

Изследвахме и честотата на фамилната обремененост на пациентите от кохората, като проучихме наличието на астма, ХОББ или хроничен бронхит, при роднините им от първа линия. Честотата е 27,9% като при 89,2% от тях се касае за наличие хронична пулмопатия при роднини от първа линия. Полученият резултат е сравним с проучване на McCloskey и сътр., които установяват честота 31,5% при роднини от първа линия (188).

3. Разпределение на пациентите с ХОББ по GOLD 2014

Категоризирането на болните с ХОББ според новата класификация на комитета на GOLD от 2014г., е на базата на броя на екзацербациите (в.т.ч и хоспитализации), степента на обструкция (според тежестта) и наличието на симптоми, измерени чрез валидизирани въпросници (mMRC и CAT).

3.1.1 mMRC и CAT при пациентите с ХОББ. Групиране на базата на симптомите

Всички пациенти, включени в проучването попълниха mMRC и CAT. Уместно е да се отбележи, че поради невалидно попълнени CAT въпросници, от анализ изключихме 89 (33,9%) от тях. При попълването на mMRC пациентите не са срещнали трудности и

всички са валидни.

Получихме среден точков сбор от двата въпросника, попълнени при инициращата визита, съответно за mMRC $1,9 \pm 1,2$, а CAT $20,2 \pm 7,8$.

Двата въпросника корелират помежду си сигнификантно в проучването ни ($p < 0,01$). Тази зависимост е описана от създателя на CAT - Paul Jones, използвайки данните от проучването HEED (152).

Въпреки това, в проучване на Han et al., се установява статистическа разлика в разпределението на болните в групите, в зависимост от използвания въпросник, при анализирани на COPDgene кохортата (123). Тази разлика се потвърждава и от други автори (21, 123, 127, 165, 202, 256, 292, 295).

Поради тази причина сравнихме разпределението на пациентите на базата на въпросниците в двете групи - група с по-малко симптоми (CAT < 10; mMRC 0 или 1) и симптоматична група (CAT ≥ 10 ; mMRC ≥ 2). Установихме че близо 89,1% от пациентите в кохортата попадат в симптоматичната група, ако се използва CAT и 60% при mMRC, при това разликата е сигнификантна ($p < 0,01$). Този факт, данните от международните проучвания (21, 123, 127, 165, 202, 256, 292, 295), както и големия брой невалидни CAT въпросници е причина да фаворизираме mMRC, в проведеното от нас проучване.

Получените стойности на mMRC са съпоставими с получените резултати от проучването SOCOMICS, проведенно от Soriano и сътр. (256). В други проучвания, точковия сбор на mMRC е сигнификантно по-висок, като в проучване проведено в Полша от Wesołowski и сътр. Възможно е разликата да се обясни, както с различията в популационната извадка, така и със съпътстващата патология, особено сърдечно съдовата (292).

3.1.2 Екзацербации, хоспитализации и тежест на обструкцията при пациентите с ХОББ. Групиране на базата на риска от екзацербация.

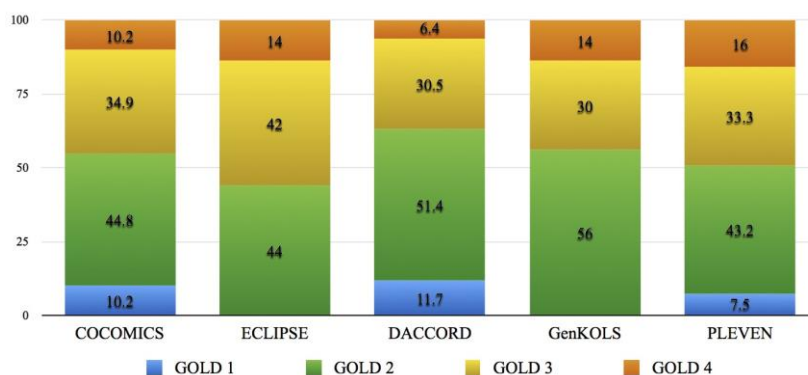
Установихме броя на екзацербациите през предходните 12 месеца. За екзацербация приехме всички хоспитализации, свързани с основното заболяване, както и лекуваните в амбулаторни условия, но налагащи промяна в ежедневната терапия и добавяне на АБ или ОКС.

Общия брой на екзацербациите през 2011г. са 274, които са реализирани от 59,9% от

пациентите. Средният брой за кохортата е $1,0 \pm 1,0$. Тези резултати са съпоставими с проучванията GenKOLS, COCOMICS (147, 292).

За да установим степента на обструкция при пациентите в кохортата, проведохме спирометрия след бронходилатация, като спазихме препоръките за качество. При 49 (18,7%) от проведените спирометрии, установихме технически грешки или неспазване на критериите за качество, поради тази причина са изключени от анализа.

Получихме средна стойност на ФЕО1 $52,1 \pm 19,7$ %, което е сравнимо с проучвания в други кохорти (147). Базирайки се на класификацията според тежестта на обструкция 7,5% от пациентите попаднаха в GOLD1, 43,2% в GOLD2, 33,3% GOLD3 и 16,0 % в GOLD4. Това разпределение са наблюдава и в други проучвания (фиг. 56).



Фиг. 56 Разпределение на пациентите по тежестта на обструкция

Анализирахме връзката между броя на екзацербациите в предходната година и степента на обструкция. Установихме, че пациентите с по-голяма тежест на обструкция, са реализирали по-голям брой екзацербации в предходните 12 месеца. Тази негативна корелативна зависимост е описана от множество източници (30, 46, 91, 92, 115, 118, 193, 194, 212, 280).

Спазвайки критериите на GOLD от 2014, разделихме пациентите на две групи: с висок риск (≥ 2 екзацербации или 1 хоспитализация; GOLD 3 и 4) и група с нисък риск (1 или 0 екзацербации; GOLD 1 и 2) от екзацербация. Според броя на екзацербациите 37,8% от пациентите попадат във групата с висок риск, а според степента на обструкция 49,3%. Въпреки разликата, не се установи статистическа значимост. Първо взехме в предвид броя

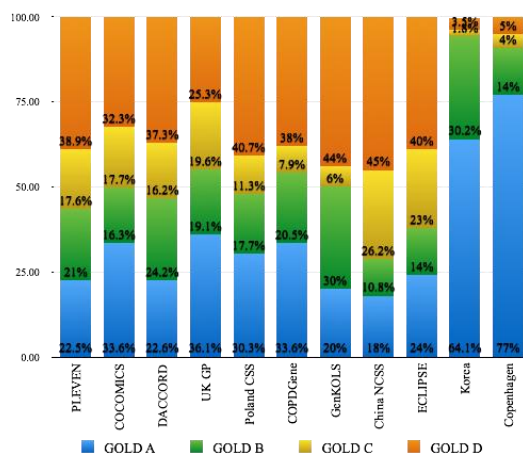
на екзацербациите през предходната година и като втори критерий степента на обструкция. По този начин се спази принципът за “по-високия риск” и получихме, че 59,9% от пациентите спадат към високо рисковата група. Високият дял на пациентите във високо рисковата група е съпоставим с получения при разпределение на пациентите в кохортата на COPDGene, ECLIPSE, DACCORD (22, 123, 295).

3.2 Разпределение на пациентите по GOLD в групите А, В, С и D

Класификацията на GOLD от 2014, разделя пациентите на четири групи. След като установихме необходимите променливи, класифицирахме пациентите в четирите групи и получихме: 22,5% са група А, 21% група В, 17,6% са група С и 38,9% са група D. Най-голям дял имат пациентите в група D, следвани от група А, а най-малък дял - група С.

Това разпределение е сходно с полученото при разпределение на кохортите на COPDGene, DACCORD и проучването на Wesołowski и сътр. Общото между всичките, е че кохортите са от амбулаторни пациенти, които са набрани на последователен принцип и са с диагностициран ХОББ, а дизайнът им е real-life. Проучването на Wesołowski и сътр., е проведено в Полша, където болшинството от населението е славянско, както и в България (123, 292, 295).

В други големи мултицентрови проучвания, разпределението е различно от полученото от нас. Това може да се обясни, както с разлика в дизайна и начина на набиране на пациентите, така и със популационните и етнически различия в проследяваните кохорти. На фиг. 57 е представено разпределението по GOLD 2014 в някои проучвания.



Фиг. 57 Разпределение на пациентите по GOLD 2014

Групите по GOLD се различават по клинични, функционални, образни и биологични характеристики (22).

В проведеното от нас проучване не се установи разлика между групите според възрастта, пола, BMI и стажа на тютюнопушене. Разлика не се открива в изброените параметри и в кохортата на ECLIPSE (22).

Установи се статистически значима разлика в симптомите, определени чрез mMRC, като симптоматичните групи B и D, са с приблизително четири пъти по-висок точков сбор от A и C ($p < 0,001$). Тази значителна разлика е сравнима с изследваните в ECLIPSE, GenKOLS, COPDGene, където тя варира от 2 до 4 пъти. При CAT, също се установи статистическа разлика в групите, но по-малка.

При проучването на броя на екзацербациите, установихме че, високо рисковите групи (C и D) имат средно до 6 пъти повече екзацербации през предходната година, в сравнение с ниско рисковите групи (A и B). Този резултат се потвърждава, от получените в ECLIPSE и GenKOLS, където получават сходни стойности.

От функционална гледна точка, установихме статистически достоверна разлика в групите спрямо ФЕО1 (%;L), ФВК (%;Л), ФЕД 25-75 (%; L/s) и ВЕД (%; L/min). Получените резултати при всички показатели, намаляват в посока от A към група D. До този извод, но относно ФЕО1, достигат екипа на Augusti. Няма данни, от проведени до момента проучвания, за ФВК, ФЕД 25-75 и ВЕД.

При проведеното амбулаторно лечение, статистически значима разлика установихме в употребата на БАКД, като честотата на използване на медикамента нараства от група A (66,1%), към група D (86,0) ($p < 0,05$). Не се установи разлика в честотата на употреба на останалите медикаменти за лечение и контрол на заболяването, в.т.ч. ИКС, ДДБА/ИКС, ДДБА, антихолинергици и метилкасантини.

Честотата на употреба на комбинирани препарати в групите с нисък риск (A и B), е висока (от 74,1% до 80,4%), което е в конфликт с препоръките на GOLD, както и употребата на монотерапия ИКС (4,3% - 11%) при ХОББ. Въпреки това, тя е сравнима с тази публикувани в проучването ECLIPSE, където също се установява употреба на ИКС като монотерапия между 8% - 10% от пациентите и честота на ДДБА/ИКС (44%-55%) при група A и B. Вероятно една от причините за лечение с ИКС и комбинирани препарати е ACOS.

Проучихме и приложеното лечение, при екзацербация през последните 12 месеца преди началото на изследването. Не се установи статистическа разлика в приложеното лечение (СКС, депо СКС и АБ). Интересен факт е постепенното увеличаване на честотата на кислородолчение от А към D (16,4% - 61,7%), при лечение на екзацербация в болнични условия. Вероятно този факт се свързва със задълбочаване на дихателната недостатъчност при пациентите с напредване на заболяването.

Стабилност на групите по GOLD 2014, за период от три години.

Проучихме стабилността на групите за период от три години. След първоначалното разпределение на пациентите през 2012г. разгледахме миграцията през годините във всяка група поотделно (фиг. 22).

Уместно е да се отбележи, че в периода на проследяване, всяка година намалява броят на пациентите. Този факт е в половината от случаите, поради настъпила смърт, а в останалите, поради липса на данни. В края на периода останаха 66% (n=173) от първоначалните 262 пациента.

Обобщено, за периода от три години се установи стабилност в групите А и D и времева променливост в групите В и С. Този факт е изследван единствено в проучването ECLIPSE и получените от нас резултати са с потвърдителен характер.

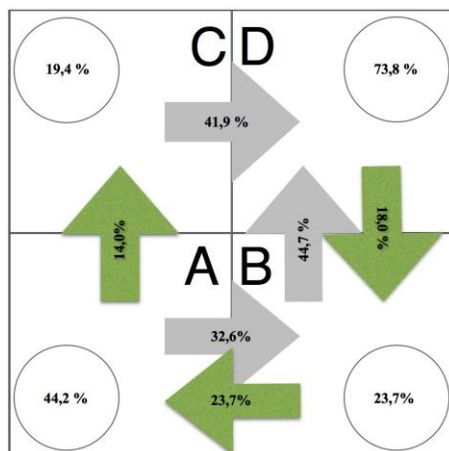
Интересен е въпросът за миграцията на пациентите в групите (фиг. 58).

В края на периода на проучване се установи, че група А отдава пациенти основно на група В (32,6%) и “приема” от същата група (23,7%), малко пациенти (14%) преминават директно в С.

Пациентите в група В мигрират в D (44,7%) и по-малко в А (23,7%) и получават повече пациенти от А (32,6%) и по-малко от D (18,0%).

В група С мигрират пациентите от А (14,0%) и отдава най-много на D (41,9%). Вероятно фактът, че голям дял от пациентите в тази група преминават в D и относително малко мигрират от А, е причина, както в нашето проучване, така и в мултицентрови проучвания, това да е групата с най-малък дял (123, 147, 292, 295).

Група D приема пациенти от C и B и отдава малко (18,5%) на B.



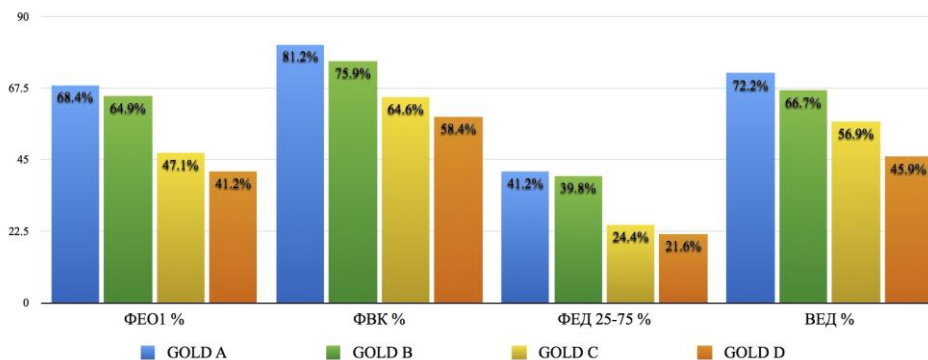
Фиг. 58 Миграция на пациентите в групите по GOLD

Промяната в групите, вероятно е свързана с прогресията на заболяването, когато посоката е от А към D, а в обратната е свързана с ефекта от лечението и профилактичните мерки. Нестабилното поведение на пациентите в В и С, може да доведе при подходящи условия (профилактика, лечение и т.н), до благоприятно спадане в по-ниска група, което води до намаляване на риска от екзацербация и редукция на медикацията.

Анализ на динамиката на параметрите от функционалното изследване на дишането за периода на проучването.

Проучихме динамиката на параметрите от ФИД при пациентите в изследваната кохорта за период от три години, като проследихме измененията, както в групите по GOLD 2014 и GOLD 2007, така и в зависимост от статуса на тютюнопушене

След като разпределихме пациентите по GOLD 2014, се установи статистически значима разлика във всички проучени параметри (ФЕО1; ФВК; ФЕД 25-75; ВЕД), като показателите спадат прогресивно в посока от А към D (фиг. 59). Резултатите, относно стойността на ФЕО1, са сравними с получените при групиране в ECLIPSE (22).



Фиг. 59 Параметри на ФИД в групите по GOLD 2014

Проследихме динамиката в получените базови стойности в групите по GOLD 2014, като проведохме веднъж годишно спирометрия.

Установихме сигнификантен годишен спад на ФЕО1 в GOLD A (2,9%; 110 мл.) и GOLD B (4,8%; 150 мл.). Тези резултати показват много по-голям годишен спад от очаквания. За сравнение в ECLIPSE, екипа на Augusti описват спад в GOLD A- 33,4 мл и GOLD B - 38,0 мл. В GOLD C и D се установи относителна стабилност на ФЕО1, като в края на проучването, нямаше статистическа разлика в стойностите.

Годишният спад на ФВК се раличава сигнификантно между групите по GOLD 2014, като намалява постепенно в посока от А към D. В група А се установи среден годишен спад от 8,0% (120 мл.), в група В 7,8% (140 мл.) и най-нисък в група D - 5,4 % (70 мл.). Стойностите на средногодишния спад на ФВК за цялата кохорта (5,3%) е приблизително равна на тази в група D.

Установихме статистически значим спад на ФЕД 25-75 в група А - 0,11 L/s, което се свързва с увреждане на малките дихателни пътища (110, 187, 190).

От всичко изложено до момента може да обобщим, че в ниско рисковите групи (А и В), в проведеното от нас проучване, се наблюдава прогресивно влошаване на функционалните параметри за тригодишен период, докато високо рисковите групи (С и D), остават относително стабилни, без сигнификантна промяна.

Сравнихме и динамиката на параметрите на ФИД, като класифицирахме пациентите на базата на степента на обструкция (GOLD 2007). Установихме сигнификантна динамика по всички изследвани показатели, единствено при пациентите в GOLD 2 (табл. 7). Според редица автори, по-бързо влошаване на показателите от ФИД се

открива в по-леките степени на обструкция, като това най-често е GOLD 2 (265). В GOLD 1, поради по-малкия брой пациенти, въпреки по-големия спад, не се установи статистическа значимост.

Сравнихме динамиката на показателите от ФИД при пушачи и непушачи. При непушачите с ХОББ не се установи сигнификантен спад на показателите от ФИД. Такъв се установи при пушачите (в.т.ч. и бивши пушачи) в ФЕО1 (0,015%), ФЕД 25-75 (0,15%) и ВЕД (1,09 L/min), но получените стойности са ниски и клинично незначими. Вероятно при проследяване за по-голям период от време, ще се установи по-голяма разлика, като публикуваната в научната литература до момента (13).

Динамика на симптомите, чрез валидизирани скали mMRC и САТ.

Проучихме симптомите при пациентите в кохортата за период от три години, като ползвахме валидизирани въпросници (САТ и mMRC). Пациентите попълваха въпросниците самостоятелно, веднъж годишно, като при попълването бяха в стабилно състояние.

Получихме среден точков сбор за цялата кохорта за mMRC $1,9 \pm 1,2$, а за САТ $20,2 \pm 7,8$. Установихме и корелационна зависимост между двата, въпросника, на базата на която изчислихме средния точков сбор на САТ при 5-те степени на диспнеята, измерена чрез mMRC (фиг. 23). Съответстващият сбор на САТ е значително по-висок (18,9) от публикувания в научната литература. Jones и сътр., установяват че стойности на mMRC ≥ 1 , съответстват на стойности на САТ ≥ 10 (152). mMRC измерва само един аспект от симптомите - диспнеята, вероятно поради този факт, получените резултати при САТ, в нашето проучване са по-високи. От друга страна, възможно е да се касае и за известни затруднения при самостоятелно попълване на въпросника (САТ) от страна на пациентите, имайки предвид и големия брой невалидно попълнени.

В четирите групи по GOLD 2014, се установи статистическа разлика между резултатите от mMRC, като симптоматичните групи (B и D) са с приблизително 4 пъти по-висок точков сбор в сравнение с A и C, както през първата година, така и през останалите две години от проучването. Тези резултати се подкрепят от получените в проучванията ECLIPSE, COPDGene и COCOMICS.

За да проучим динамиката на симптомите, след като разпределихме пациентите през първата година по GOLD 2014, проследихме промяната през втората и третата година от проучването. Установихме известно подобрение на диспнеята в групите А и В, а в група С - влошаване. Пациентите в група D, демонстрираха също значимо подобрение, вероятно повлияно от високата смъртност в тази група и съответно по-малкия брой пациенти.

От изложеното дотук можем да обобщим, че в проведеното от нас проучване, се установиха известни предимства на mMRC, спрямо CAT, като въпросник за оценка на симптомите при продължително проследяване на болни с ХОББ. Първо, по-точно категоризира пациентите от проучената кохорта според класификацията на GOLD 2014 и второ е по-достъпен за индивидуално попълване от самите болни, тъй като измерва най-често съобщавания от тях симптом - диспнеята.

Нива на основни биомаркери - фибриноген, CRP и левкоцити при екзацербация. Значение при проследяване на болните.

1. Нива на фибриноген, CRP и левкоцити при екзацербация на ХОББ

Екзацербацията на ХОББ, често се свързва с инфекции на долните дихателни пътища (86, 288) и поради това нивата на циркулиращите острофазови протеини и клетките на възпалението се повишават (86, 287). При някои пациенти се установяват повишени нива на маркерите и в стабилно състояние (108), които авторите свързват с нежелани бъдещи събития - спад на ФЕО1, екзацербации и хоспитализации (21, 79, 80, 268).

В проведеното от нас проучване проследихме нивата на CRP, FBG и левкоцити, при пациенти постъпващи за лечение в болнични условия поради екзацербация. За тригодишния период на проучването изследвахме CRP при 283 пациента, FBG при 196 и левкоцити при 429. Вземането на материали за изследване е на първия ден от хоспитализацията.

1.1 Плазмени нива на CRP при екзацербация на ХОББ

Установихме средни нива на CRP от $43,08 \pm 83,94$ mg/L. Резултатът съвпада с получените в проучването на Gupta и сътр., които установяват 50.71 ± 22.64 mg/L. (122). В други проучвания на Torres и Dentener се установяват повишени нива, но получените от

тях средни стойности са по-ниски. Вероятно вариацията им е свързана с употребата на ИКС, при лечението на ХОББ. Това е доказано от екипа на Sin (250).

Средните нива на CRP в нашето проучване, корелират с тези, както на FBG, така и с броя на левкоцитите от ПКК. Асоциацията на CRP с FBG и броя на левкоцитите е описана и от други автори (37, 237, 262). Този факт доказва надеждността на CRP, за установяване на инфекцията на долните дихателни пътища, като причина за екзацербация.

Не се установи статистически значима разлика между плазмените нива на изследваните биомаркери и пола, стауса на тютюнопушене и съпътстващата патология. Установените сигнификантно по-високи нива на CRP при непушачи, в сравнение с пушачи с ХОББ, е в разрез с получените от други автори (218, 274, 291), което вероятно е свързано с малкия брой непушачи в изследваната кохорта и е клинично незначимо.

Установеният в нашето проучване по-висок болничен престой на пациентите с повишен CRP (над 40 mg/L), е описан и в други проучвания (234). Този факт, заедно с повишената смъртност (25%) при пациентите в изследваната група, предсоставя възможност, CRP да бъде използван и като маркер, за бъдещи усложнения при екзацербация на ХОББ.

1.2 Плазмено ниво на FBG при екзацербация на ХОББ

Средното плазменото ниво на FBG, при изследваните пациенти в кохортата е повишено и е $4,88 \pm 1,9$ g/L. Измерените концентрации на FBG в нашето проучване са по-високи от тези, в обобщените в обзора на Manino, в кохортите на ECLIPSE, NHANES, FHSOC, CHS и ARIC (180). По-високите нива на FBG се свързват с по-тежка степен на обструкция (91, 179, 278), наличие на съпътстваща патология (50, 104, 260, 269) и активно тютюнопушене (170), което обяснява получените от нас резултати.

Въпреки че не се установи сигнификантно завишен FBG на пушачите в кохортата, то протеина корелира със стажа на тютюнопушене, измерен в пакетогодини. Нивото на фибриногена е дозозависимо от тютюнопушенето и се установява нормализирането му при отказване, до това при непушачи (170).

Проучихме средните нивата на FBG в групите по GOLD 2014. Установи се статистически достоверна разлика между тях, като е най-висока в група В ($6,4 \pm 1,9$ g/L) и група С ($5,3 \pm 1,9$ g/L) и е относително по-ниска в D ($4,7 \pm 1,9$ g/L) и А ($4,3 \pm 1,3$ g/L).

Резултатите се различават от получените в ECLIPSE, където е установено най-високо ниво в група D и най-ниско в A.

1.3 Левкоцити при екзацербация на ХОББ

Средното ниво на левкоцити от ПКК при пациентите в проучената кохорта е $9,21 \pm 3,47 \times 10^9/L$, като не се установи сигнификантна разлика в пола и съпътстваща патология. Резултатът е сравним с получения в проучване на Титоренков и сътр., при пациенти в екзацербация на ХОББ (17).

Броят на левкоцитите в периферна кръв, при непущачи и пушачи не се различава сигнификантно, но се установи асоциация със стажа на пушачите измерен в пакетогодини. Този резултат се потвърждава от части от проучването на Smith и сътр., където се установява асоциация със стажа, но броя на левкоцитите е бил по-висок при пушачи (254).

Абсолютният брой на левкоцитите в екзацербация, корелира с броя на екзацербациите и хоспитализации за тригодишния период на нашето проучване, като при пациентите с левкоцитоза над $13,0 \times 10^9/L$ се установиха по-голям брой хоспитализации. Повишеният риск от екзацербация се асоциира с левкоцитозата в проучване на Thomsen, като рискът нараства при едновременно повишени нива на FBG и CRP (269).

Съпътстваща патология при болни с ХОББ. Влияние върху протичането на заболяването.

Съпътстваща патология е налична при 90,3% от пациентите в проучената кохорта. Тази честота е по-висока от описаната в проучването ECLIPSE, където е между 72-85 % (22).

За да оценим тежестта на съпътстващата патология и съответния десетгодишен риск от смърт, я преценихме, като за целта използвахме Charlson index. Установихме сигнификантна разлика в групите по GOLD 2014 - индексът е най-висок в симптоматичните групи (B и D) и относително по-нисък в (A и C). Освен това се установи и по-висока стойност на mMRC при пациентите с коморбидности, в сравнение с тези без. От всичко това можем да обобщим, че симптоматичните групи се характеризират с по-тежка съпътстваща патология, която допринася за тежестта на диспнеята. Това заключение е

подкрепено и от данните от ECLIPSE (22). Десетгодишната преживяемост, изчислена чрез референтна таблица на Charlson, на пациентите с коморбидности е под 25%.

Съпътстващата патология се свързва и с по-дълъг болничен престой в проучването на Lake и сътр. (163), което се установи и при изследваната от нас кохорта.

1. Сърдечносъдова патология (ССП)

Най-честата коморбидност в проучването ни е сърдечносъдовата, която се намира при 78,5% от пациентите. Според нозологичната единица, с най-висока честота е хипертонията (48,1%), следвана от исхемичната болест на сърцето (32,4%), сърдечната недостатъчност (21,4%) и ритъмно-проводни нарушения (20,6%). Получените резултати са сравними с други проучвания сред българската популация (9, 15) и по-високи от публикуваните от авторите в международни проучвания. Тази разлика вероятно е свързана с популационната характеристика на проучваните кохорти - сърдечно съдовата патология се асоциира с по-възрастни пациенти и от друга страна с висока честота на сърдечносъдови заболявания сред българите.

Не намерихме статистически значима разлика в честотата на съпътстващата сърдечносъдова патология в групите по GOLD, но след преизчисляване с Charlson index, установихме по-високи стойности в симптоматичните групи (B и D). Диспнеята и симптомите измерени чрез САТ, корелират с наличието на ССЗ, откъдето можем да заключим, че резултатите се повлияват, от симптоми на последната, а не единствено на ХОББ.

Средният болничен престой е по-дълъг при пациентите със сърдечносъдова коморбидност (210), което се потвърди и в проучваната от нас кохорта.

Десетгодишната преживяемост на пациентите със съпътстваща сърдечносъдова патология е 74%, изчислено на базата на Charlson index. Високата честота и смъртност от ССЗ при пациенти с ХОББ, е установена и в проучване на Huiart и сътр. (137).

2. Респираторни заболявания

Проучихме честотата на съпътстващите респираторни заболявания при пациентите от изследваната кохорта - бронхиектатична болест, белодробна тромбоемболия, идиопатична белодробна фиброза и туберкулоза, както и някои заболявания на горни дихателни пътища - обструктивна сънна апнея, хроничен синусит и назална полипоза.

Установихме съпътстваща респираторна патология при 51,9% от пациентите, като с най-висока честота е бронхиалната астма (17,6%), следвана от бронхиектатичната болест (16%) и хроничния синусит (12,6%). Уместно е да се уточни, че пациентите, при които фигурира астма, отговарят на спирометрични критерии на GOLD за ХОББ и вероятно се каса за АСОС. Останалите респираторни коморбидности (туберкулоза, назална полипоза, карцином на белия дроб, белодробна тромбемболия, обструктивна сънна апнея и идиопатична фиброза), са с ниска честота (<5%).

Наличето на респираторна патология, се асоциира с повече екзацербации, за тригодишния период на проучването и повлиява резултата на mMRC и САТ.

3. Болести на обмяната

Проучихме честотата на недोхранване и затлъстяване в изследваната кохорта. Затлъстяването е по-често (24,0%) при пациентите, като честотата е сравнима с получената в други проучвания в България и чужбина (15, 261). Недохранване установихме при 12,2% от пациентите. Подобна е честотата, получена в проучването на Павлов и сътр., за Плевенска област и е сравнима с резултатите на Сапо (9, 47).

4. Гастроинтестинални заболявания

Честотата на гастроинтестиналните коморбидности е 36,1%, в.т.ч. язвена болест (20,2%), ГЕРБ (10,7%). Резултатите са сравними с получените в други проучвания от България и чужбина (7, 9, 20, 89, 160, 183, 182, 195).

5. Ендокринологични заболявания

Честотата на ендокринологични заболявания при пациенти с ХОББ е 21,5%, като с най-висока честота е захарният диабет - 17,6%. Получената честота е сравнима с резултатите, получени в проучвания в България (7, 9).

6 Алергични заболявания

Установихме висока честота на алергичните заболявания (17,7%) при пациентите. От тях честотата на алергичния риноконюнктивит е най-висока (7,3%), следвана от кожните

алергии (4,6%) и други 5,0%. Вероятно тя е свързана с пациентите с данни за ACOS, поради факта че се свързват по-често с бронхиална астма.

7. Нефрологични заболявания

Честотата на нефрологични заболявания при пациентите с ХОББ, в нашето проучване е 14,5%, като най-честа е бъбречнокаменната болест (10,3%). Честотата е различна в групите по GOLD 2014 - най-висока е в група D и по-ниска в А, В и С, което води и до значителна разлика и в Charlson index.

Наличието на нефропатия, корелира с броя на екзацербациите за тригодишния период на проучване и пациентите са с по-висок точков сбор от САТ. Тези резултати показват, негативния ефект на съпътстващата нефрологична патология върху протичането на ХОББ - по-чести екзацербации и влошаване на симптомите.

8. Психиатрични заболявания

Депресията е добре проучена коморбидност при ХОББ. Ние установихме депресия при 6,9% от пациентите. Тази честота е по-ниска от установената в други проучвания (162, 176, 240). Наличието ѝ води до повишаване на болничния престой и се свързва с по-тежка диспнея, базирайки се на резултатите от mMRC.

9. Хематологични заболявания

Честотата на анемията в проучената кохорта е 5,7%. Полученият резултат е по-нисък от други проведени проучвания в България и чужбина (9, 59, 75, 148). Установихме статистически по-дълъг болничен престой, при пациентите с анемия, което се подкрепя от заключението на Chambellian и сътр. (59)

10. Неопластични заболявания

При 5% от пациентите, установихме данни за неопластично заболяване (карцином на простата, карцином на млечната жлеза, карцином на стомаха) в ремисия над 5 години. Въпреки малката честота, се установи повишена тригодишна смъртност в групата.

Характеристика на екзацербациите, хоспитализациите и смъртността.

1. Екзацербации и хоспитализации

Проследихме броя на екзацербациите при пациентите за период от три години. От проучените 262-ма пациенти екзацербации се установиха при 65,6%. Регистрирахме общо 640 екзацербации, от които 2/3 тежки (72%), лекувани в болнични условия и 1/3 (28%) леки и умерени, лекувани в амбулаторни условия.

Това съотношение 1:3 се запази и през трите години на проучването, което показва по-високата честота на тежките екзацербации при болните с ХОББ. Последните се свързват с повишена смъртност, особено при пациенти нуждаещи се от хоспитализация и се асоциират с по-високи фармакоикономически разходи (243, 297).

Средният брой екзацербации и хоспитализации, както и честота им постепенно спадна от 2012 - 2014, което свързваме със смъртността в кохортата.

Сравнихме броя на екзацербациите за периода на проучването, в групите по класификацията на GOLD от 2014. Групите с висок риск (С и D) имаха три пъти повече екзацербации от групите с нисък риск (А и В). По отношение на хоспитализациите, броят им е най-висок в група D, които имаха и най-кратко време до първата хоспитализация (средно 16 месеца). Рискът от хоспитализация е най-висок в симптоматичните групи в проучването ни, което подкрепя предиктивната способност на новата класификация по отношение риска от екзацербация (5). Резултатите са сравними с получените в проучването ECLIPSE (22).

2. Смъртност

Общата смъртност постепенно нарастваше, като тя беше 3,1% през първата година, 9,2% през втората и достигна 17,2% в края на третата година, което е свързано с нарастване на честотата на смъртността за съответната година (3,1% - 8%).

Проучихме смъртността в групите по GOLD. Група D е с най-висока смъртност (29,4%), следвана от група В (14,5%) и е по-ниска в А (5,1%) и С (8,7%). Високата смъртност в симптоматичните групи вероятно е повлияна от съпътстващата сърдечно съдова патология, което твърдение се подкрепя и от други автори (22, 256).

Поради това, проучихме и непосредствената причина за смърт, при починалите пациенти. От всички починали, 67% са починали в дома и при тях, не беше установена. Информация беше налична за починалите в болнични условия, като при 16% се касаеше за декомпенсирана дихателна недостатъчност при 11% за карцином на белия дроб. Честотата на сърдечната недостатъчност, като непосредствена причина за смърт при хоспитализираните болни е 4%. Поради това можем да предположим, че причината за смърт при повечето пациентите с ХОББ в кохортата, е свързана с дихателна недостатъчност, следствие на ХОББ.

Проучихме три годишната преживяемост на пациентите в зависимост от използваната класификация (GOLD 2014, 2007), пола, броя на екзацербациите и хоспитализациите, както и в зависимост от симптомите, измерени чрез въпросниците mMRC и CAT.

При групиране по GOLD 2014, се установи най-ниска преживяемост в група D и група B и най-висока в група A. При класифициране по GOLD 2007, преживяемостта намалява, с увеличаване степента на обструкция от GOLD 1 към GOLD 4. Проучената преживяемост в групите по двете класификации, не се различаваше сигнификантно. Това заключение се потвърждава и от получените резултати от Soriano при сравнение на двете класификация в кохортата на COCOMICS (256).

Сравнихме преживяемостта в зависимост от пола и установихме, че в изследваната от нас кохорта тя е по-ниска при жените спрямо мъжете. Този резултат е от значение, тъй като от проучването на Ringbaek също е установена по-малка преживяемост от очаквана при жените (228). В други не се установява разлика в преживяемостта и смъртността между половете (24, 167, 273.), но въпреки това, имайки предвид трендовете на нарастване на честотата на ХОББ сред жените, е със съществено клинично значение.

Сигнификантна разлика се установи и при преживяемостта на пациентите в зависимост от броя на екзацербациите и хоспитализациите и е по-ниска в групите с една или повече, в сравнение с групите без екзацербации.

Установихме и разлика в преживяемостта в зависимост от тежестта на симптомите, като за целта я изследвахме при раличните степени на mMRC и CAT. По-високите резултати и в двата въпросника, се свързват с по-ниска преживяемост, което съвпада с данните от проучването на Nishimura (207)

Фармакоикономическа оценка на ХОББ сред проследените пациенти, на базата на директните и индиректни разходи, за 2012г.

1. Директни разходи при пациентите с ХОББ

Проучихме директните разходи при пациентите, през 2012г., като за целта установихме стойността на лечението на заболяването в амбулаторни и болнични условия. Получихме стойност, възлизаща на 487847,29 лв за 2012г., което прави среден годишен разход на пациент от $1959,22 \pm 1061,51$ лв. От тях, разходите за хоспитализации са едва 140419,45лв. (28,8%). Тези стойности са сравними с получените директни годишни разходи на Канада, Англия и Италия в мащабното проучване *Confronting COPD in North America and Europe* (296), но при тях дела за разходите по хоспитализации е по-висок (52-84%).

Установихме че, директните разходи варират сигнификантно в зависимост от пола, BMI, възрастовата група, етническата принадлежност, групите по GOLD 2014 и степента на обструкция (GOLD 2007).

По-високи директни разходи в нашето проучване, се свързват с женския пол, пациентите под 60 години и тези с недохранване ($BMI < 20$).

При групите по GOLD се установява постепенно покачване на директните разходи, в посока от А към D, като в групите С и D са най-високи и достигат $2326,87 \pm 1130$ лв. Тази зависимост е описана и от Boland и сътр. (39).

Директните разходи в проучената кохорта корелират и със степента на обструкция (GOLD 2007), което съвпада с проучването на Jansson и сътр. (144). Най-ниски са разходите в GOLD 1 ($1278,99 \pm 861,71$ лв.), като нарастват стъпаловидно и достигат два пъти по-високи стойности в GOLD 4 ($2669,89 \pm 1187,89$ лв.).

Директните разходи нарастват с всяка следваща хоспитализация. При пациенти без хоспитализация, стойността е средно 1478 ± 575 лв., при пациенти с една такава се покачва до 2017 ± 844 лв. и достига 3812 ± 1061 лв. при пациенти с повече от една.

Проследихме и разходите за хоспитализации при пациентите за периода на проучването. През 2012 г. разходите за болнично лечение са $140419,45 \pm 885,48$ лв. и са реализирани от 40,8% от пациентите в кохортата, като въпреки намаляващия брой пациенти през следващата година, разходите нарастват и достигат $1528991,36 \pm 1210,31$ през 2013г.

На базата на разходите изчислихме и средната стойност на една хоспитализация през 2012г. (1312,3 лв.), 2013 г. (1605,9 лв.) и 2014 г. (1528,9лв). Разходите са значително по-високи от получените (904 лв.) от Глоговска и сътр., при проучване на разходите за болнично лечение при пациенти с ХОББ през периода 2004-2008 година и несравнимо по-високи от предвидената за тяхното финансиране клинична пътека (420 лв. през 2015г.).

2. Индиректни разходи при пациентите с ХОББ

Проучихме индиректните разходи при пациентите в проучването, като установихме стопанска загуба на продуктивност, вследствие на причинено от заболяването отсъствие от работа, намалена работоспособност или преждевременна смърт на работника.

Повечето пациенти в проучената кохорта са пенсионери (58,0%), но е значителен и дялът на пациентите, които са пенсионирани поради заболяване (24,7%). Работещите пациенти са най-малко и съставляват 10% от пациентите. От всички пациенти 47,3% са с инвалидност, поради заболявания.

Месечните доходи на 60% от пациентите са до 270 лв. месечно, които заедно с пациентите с доход до 500лв., съставляват 90% от кохортата.

Проучихме и частта от месечните доходи, която пациентите, отделят за медикация, свързани с ХОББ. Около 40% от пациентите, отделят 1/4 от доходите си за медикаменти, но при 15% от пациентите този дял достига 1/2.

Изчислихме трудозагубата при временна нетрудоспособност при работещите и пропуснатите ползи при пенсионираните в трудоспособна възраст, като за целта използвахме информационна справка на “Национален статистически институт” за 2012г. Индиректните разходи за 2012г., при пациентите в изследваната кохорта, възлизат на 596731,19 лв.

3. Разходи при пациентите с ХОББ в проучената кохорта за 2012г.

Общата стойност на разходите (директни и индиректни) за пациентите в проучването за 2012г., възлиза на 1084578, 48лв. Дялът на индиректните разходи е по-голям (55%), сравнено с директните (45%). В повечето държави, участващи в проучването *Confronting COPD in North America and Europe*, се наблюдава по-голям дял на директните разходи (296). По-високите индиректни разходи, в нашето проучване, са за сметка на

големия брой пациенти с намалена трудоспособност и пенсионери по болест.

ХІІ. Изводи

1. В проучването се представи разпределението на пациентите по новата класификация на GOLD от 2014 г., при което се установи разлика между пациентите в четирите групи, по клинични и функционални параметри.
2. Проучи се стабилността на групите за три годишен период, като се установи относителна стабилност в групите А и D и времева променливост в групи С и В.
3. При пациентите в ниско рисковите групи (А и В), се установи прогресивен спад във времето на ФЕО1, ФВК, докато виско рисковите остават относително стабилни, което е предпоставка за провеждане на вторична профилактика в нискорисковите групи. Установиха се сигнификантно по-ниски стойности на ФЕО1, ФЕД 25-75, ФВК и ВЕД при пушачи с ХОББ, в сравнение с непущачи с ХОББ.
4. Установиха се предимства при използването на mMRC пред САТ при продължително проследяване на пациентите с ХОББ.
5. Установените до десет пъти по-високи средни нива на CRP при екзацербация на ХОББ, корелират с левкоцитите от ПКК и фибриноген и се свързват с удължен болничен престой и по-висока смъртност. Броят на левкоцитите от ПКК и фибриногена корелират със стажа на тютюнопушене и се свързват с повишен брой екзацербации и хоспитализации за тригодишен период.
6. Установи се висока честота на съпътстваща патология при болните с ХОББ, като най-честа от тях е сърдечносъдовата патология. Коморбидностите оказват влияние, както върху десетгодишната преживяемост на болните, така и върху клиничната картина и ход на основното заболяване.
7. Тежките екзацербации, лекувани в болнични условия, са три пъти по-чести от леките. Честотата на екзацербациите и хоспитализациите прогресивно нараства от група А към група D.
8. Общата смъртност прогресивно нараства с течение на времето. Тригодишната смъртност е най-висока в симптоматичните групи - D и В. Водеща причина за смърт в болнични условия е дихателната недостатъчност.
9. Индиректните разходи при пациентите с ХОББ са с по-голям дял от директните.

Директните разходи зависят от пола, BMI, възрастовата група, етническата принадлежност, групите по GOLD 2014 и степента на обструкция (GOLD 2007). Високата стойност на индиректните разходи е за сметка на пропуснатата полза, поради преждевременно пенсиониране поради болест.

XIII. Приноси

1. За първи път в България се проучва в детайли характеристиката на пациентите с ХОББ, разпределени по класификацията на GOLD от 2014.
2. Проучването е първото, което проследява болни с ХОББ за продължителен период от време по функционални и клинични параметри и изучава времевата стабилност на групите по GOLD.
3. Проведено е проучване на биомаркерите CRP, фибриноген и левкоците при пациенти в екзацербация на ХОББ и асоциацията им с клинични усложнения.
4. В проучването се направи детайлен фармакоикономически анализ за пръв път при болни с ХОББ.
5. Изработен е алгоритъм и анкетна карта за продължително проследяване на болни с ХОББ.

XIV. Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд

Публикации в национални периодични издания

1. С-реактивен протеин (CRP) при инфекции на долните дихателни пътища, придобити в обществото, Мединфо, брой 12/2012, стр. 32-34
2. Принципи на проследяване на болните с ХОББ, Мединфо, брой 12/2013, стр 1-3
3. Проследяване на действието на противогрипната ваксина при пациенти с ХОББ над 65 години, Торакална медицина Том VI, юни 2014, пр.1 стр 46
4. Дългосрочно проследяване на пациенти с ХОББ, Торакална медицина, Том VI, юни 2014, пр.1, стр. 14

Участия в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми

1. High risk COPD patients cost less if treated according to GOLD 2011 recommendations. N. Yanev, N. Kyuchukov, P. Nikolova, P. Pavlov, T. Popova, I. Krachunov, Y. Ivanov. *Eur Respir J* 2013; 42: Suppl. 57, 318s.
2. COPD comorbidities - Do they add more cost? A 1-year follow-up study, Yanev N., Kyuchukov N., Krachunov I., Nikolova P., Pavlov P, Popova T., Ivanov Y., ERJ September 1, 2012 vol. 40 no. Suppl 56 P1002

Участия в национални научни конгреси и симпозиуми

1. Съпътстващите заболявания при ХОББ – колко ни струват? Н. Янев, Н. Кючуков, П. Николова, П. Павлов, Ц. Попова, Я. Иванов, Четвърти конгрес на БДББ, София, 14-17 юни
2. С-реактивен протеин като фактор на тежестта при инфекции на долните дихателни пътища, Н. Янев, П. Глогоvsка, Н. Кючуков, П. Павлов, Е. Борисова, Ц. Попова, Я. Иванов, Четвърти конгрес на БДББ, София, 14-17 юни