

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ “МЕДИЦИНА”

КАТЕДРА “КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”

Д-р Илия Илиев Крачунов

**ЕКЗАЦЕРБАЦИИ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА
БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ - ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРОТИЧАНЕ И
ПРОГНОЗА**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Научен ръководител

доц. Д-р Явор Иванов, д.м.

Плевен 2017 г.

Дисертационният труд съдържа 199 страници и е онагледен с 73 фигури, 25 таблици и 1 приложение. Библиографията обхваща 230 литературни източника, от които 10 са на кирилица и 220 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на04.2017 г от часа в зала „Амброаз Парев“ на ТЕЛЕЦ, МУ-Плевен. Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ – Плевен

www.mu-pleven.bg

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения	стр. 4
I. Въведение	стр. 7
II. Цел на проучването	стр. 7
III. Задачи на проучването	стр. 7
IV. Обект на проучването	стр. 7
V. Предмет на проучването	стр. 8
VI. Признаци на наблюдение	стр. 8
VII. Място и време на проучването	стр. 8
VIII. Характер на наблюдението	стр. 8
IX. Инструментариум, органи и администриране на наблюдението	стр. 8
X. Методични подходи	стр. 8
XI. Резултати	стр. 11
XII. Обсъждане на резултатите	стр. 52
XIII. Изводи	стр. 64
XIV. Приноси	стр. 65
XV. Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд	стр. 65

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- АБ** – Антибиотик
- ДПХ** – Доброкачествена простатна хиперплазия
- ЕКГ** - Електрокардиограма
- ЗД** – Захарен диабет
- ЗСН** – Застойна сърдечна недостатъчност
- ИБС** – Ишемична болест на сърцето
- ИКС** – Инхалаторен кортикостероид
- ИТМ** – Индекс на телесна маса
- КГА** – кръвно газов анализ
- КС** - Кортикостероид
- ЛИЗ** – Лист „История на заболяването“
- НЗОК** - Национална здравноосигурителна каса
- НИВ** – Неинвазивна вентилация
- ОИЛ** – Отделение интензивно лечение
- ОС**- Околна среда
- ПКГ**- Пакето-години
- РИОСВ** - Регионална инспекция по околна среда и водите
- СЗО** - Световна здравна организация
- ССС** - Сърдечносъдова система
- ТБК** - Туберкулоза
- ФВК** – Форсиран витален капацитет
- ФЕО1** – Форсиран експираторен обем за една секунда
- ФПЧ₁₀** – Фини прахови частици с размер до 10 μm
- ФПЧ_{2.5}** - Фини прахови частици с размер до 2.5 μm
- ХОББ** – Хронична обструктивна белодробна болест
- ХСБ** – Хипертонична сърдечна болест
- ADO** - Age, dyspnoea and airflow index
- ANOVA** - Analysis of variance
- ATS** - American Thoracic Society
- BMI** - Body Mass Index
- BODE** - Body mass index, airflow obstruction and dyspnea index
- BODEX** - Body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exacerbations index
- BOLD** - Burden of Obstructive Lung Disease

CAT - COPD assessment test

CRP - C-reactive protein

DALY - Disability-Adjusted Life Year

DNR - Do not resuscitate

DOSE - MRC dyspnoea scale, airflow obstruction, smoking status and exacerbation frequency index

ECLIPSE - Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points

Fi - фибриноген

GBD - Global Burden of Disease

GOLD - Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ICS - Inhaled corticosteroid

LABA - Long-acting β 2-agonists

LAMA - Long-acting muscarinic antagonists

mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

MRC - Medical Research Council Dyspnea Scale

NO - Азотен оксид

NO₂ – Азотен диоксид

NS – Not significant

PaCO₂ – Парциално налягане на въглеродния диоксид в артериалната кръв

POET - Prevention Of Exacerbations with Tiotropium study

RR – Risk ratio

SAE - Serious adverse events

SatO₂ – сатурация на кислорода

SGRQ – St. George's respiratory questionnaire

SO₂ – Серен диоксид

WBC - White blood cells

ВЪВЕДЕНИЕ

Екзацербациите са чести и важни събития в естествения ход на ХОББ. Те имат важни последици както върху пациента, така и върху обществото. Ранното откриване на пациенти склонни към обостряне на болестта и превенцията на тези екзацербации са от съществено значение за ограничаване на социално-икономическото бреме върху обществото.

Твърде разнообразни и ненапълно проучени са факторите, влияещи върху честотата на екзацербациите. Също така разнообразни са и показателите, които биха могли да се използват за предсказване на честотата им. Обособяването на фенотип на „чести екзацербатори“ е съществена стъпка по пътя към ограничаване на екзацербациите. Този процес е съпроводен от множество противоречия и дискусии относно стабилността му във времето.

Ролята на атмосферното замърсяване в населените места, домовете и местоработата е доказана в патогенезата на ХОББ. От друга страна тя не е напълно проучена като фактор за възникването, протичането и прогнозата на екзацербациите. Към момента в България не се откриват изследвания в тази насока. Непроучена остава и ролята на сезоните и температурата на околната среда при екзацербациите на ХОББ.

Усилено се изследва ролята на респираторните симптоми, данните от обективното състояние на пациентите и разнообразни биомаркери, като предиктивни фактори за тежестта и прогнозата на екзацербациите на ХОББ. Към момента няма биомаркер или симптом, който да бъде използван самостоятелно като надежден предсказващ фактор. Затова препоръките на повечето автори са за използването на различни комбинации от фактори.

Друга важна характеристика на екзацербациите на ХОББ е необходимостта от повторна хоспитализация. Рехоспитализациите, освен със значително финансово обременяване на здравните системи, се свързват и с лоша прогноза за пациентите. Липсват данни от България относно честотата на рехоспитализациите, както и характеристика на пациентите предразположени към това.

Факторите, влияещи върху прогнозата на екзацербацията, са твърде разнообразни. Няма достатъчно данни за най-съществените показатели, влияещи на прогнозата на екзацербациите сред българските пациенти.

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да се характеризират пациентите с ХОББ според склонността им към екзацербации, като се определи влиянието на рисков фактори върху възникването, протичането и прогнозата им. Да се анализират клиничните симптоми, лабораторните показатели, поддържащата терапия и лечението при умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ. Да се оценят екзацербациите довели до ранна рехоспитализация. Да се определи прогнозата на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ и да се идентифицират фактори, които влияят върху нея.

ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Да се характеризират пациентите с ХОББ според склонността им към екзацербации.
2. Да се определи влиянието на рисковите фактори от демографската и екологичната експозиция върху възникването, протичането и прогнозата на екзацербации при пациенти с ХОББ.
3. Да се анализират клиничните симптоми, лабораторните показатели и поддържащата терапия при умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ.
4. Да се характеризира лечението на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ
5. Да се характеризират екзацербациите довели до рехоспитализация в деветдесет дневен срок.
6. Да се определи прогнозата на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ и да се идентифицират факторите, които влияят върху нея.

ОБЕКТ НА ПРОУЧВАНЕТО

Включени са 465 хоспитализирани и амбулаторни пациенти, на последователен принцип, които доброволно след подписано информирано съгласие, участваха в проучването след одобрение от комисията по етика на МУ - Плевен. Част от последователно набраните пациенти впоследствие отпаднаха поради инсуфициенция на събраната информация и загуба на проследяване.

Анализирани са 465 анкетни карти, 612 спирометрии, 405 въпросника за диспнеята,

симптоми свързани с оценката на ХОББ, наличие на придружаващи заболявания, 157 проби от атмосферен въздух и температура на околната среда и 384 кръвни и серумни проби за биомаркери.

ПРЕДМЕТ НА ПРОУЧВАНЕТО

Проследяването на пациенти с ХОББ, чрез използване на параметри от обективната оценка на болните с ХОББ:

- функционално изследване на дишането, антропометрия;
- скала за оценка на симптомите mMRC;
- респираторни симптоми;
- проследяване на 5 показателя от лабораторните изследвания ПКК, хемоглобин и биохимични маркери;
- съпътстващи болести, базисна терапия;
- тежки и умерено тежки екзацербации и смъртност.

ПРИЗНАЦИ НА НАБЛЮДЕНИЕ

Изработен е електронен регистър с база данни за идентифициране и проследяване на пациентите с ХОББ, склонни към екзацербации. Разработен е алгоритъм за регистриране и изследване на факторите свързани с повишаване на риска от умерено тежки и тежки екзацербации, ранни рехоспитализации и смъртност, както и възможност за идентифициране на рисковите пациенти и изработването на стратегия за подобряването на полагащите грижи.

МЯСТО И ВРЕМЕ НА ПРОУЧВАНЕТО

Проучването се проведе в “Клиника по пневмология и фтизиатрия - Проф. д-р Стефан Тодоров” при “УМБАЛ - Д-р Георги Странски” ЕАД, Плевен и амбулаторна групово практика на специалисти по белодробни болести ГПСМП „Астма Център“ ООД - Плевен

Периодът на проучване е 36 месеца - от 01 януари 2012 до 31 декември 2014 г.

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.

ИНСТРУМЕНТАРИУМ, 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 пневмология и фтизиатрия - Проф. Д-р Стефан Тодоров” и ГПСМП „Астма център“ ООД-Плевен

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, проби от атмосферен въздух и температура на околна среда.
5. Статистически методи.

1. Социологически методи

Анализирана е медицинска документация за проследяваните болни за периода 2012 - 2014 г., в това число епикризи, амбулаторни листове и ЛИЗ (лист история на заболяването).

2. Анкетен метод

Всички участници в проучването са анкетирано относно:

1. Демографски данни.
2. История на заболяването.

3. Съпътстващи заболявания.
4. Рискови фактори за развитие на ХОББ.
5. Оценка на симптомите свързани с ХОББ.
6. Провеждано лечение.

Оценката на симптомите свързани с ХОББ бе извършена чрез интервю и с помощта на теста за оценка състоянието на ХОББ – САТ и скала за оценка на задуха mMRC. Пациентите попълниха въпросниците собственоръчно след проведен инструктаж от страна на изследователя.

3. Клинични методи

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

4. Други методи

4.1 Антропометрия

Теглото се определи посредством калибрирана теглилка (в килограми). Ръстът се определи чрез ръстомер (в сантиметри) в изправен стоеж на пациента. На базата на измерванията се определи ИТМ по формулата:

$$\text{ИТМ} = \frac{\text{Тегло (kg)}}{\text{Ръст (cm)}^2}$$

4.2 Спирометрия

Проведена бе спирометрия за определяне на форсирания витален капацитет (ФВК) и форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁), както и съотношението ФЕО₁/ФВК. Спазени бяха критериите за качество на провеждане и стандартизация на изследването съгласно препоръките на европейското респираторно дружество и американското торакално дружество. Изследването бе проведено в сутрешните часове между 08:00 и 10:00 часа 30 минути след инхалиране на салбутамол в доза 400 микрограма. Пациентите не бяха приемали краткодействащи бронходилататори 6 часа преди изследването, дългодействащи бронходилататори 12 часа преди изследването, както и кафе и други кофеин съдържащи храни и напитки в предходните 6ч. Тестовите бяха проведени със спирометър Vitalograph Spirotrac 6800.

4.3 Лабораторни изследвания

Кръвните проби на пациентите с ХОББ бяха взимани по време на обостряне на заболяването на гладно в специално пригодени вакутейнери за взимане на ПКК и биохимични маркери.

Измерването на лабораторните показатели е извършено по автоматична методика. По-долу са изброени изследваните параметри и техните референтни стойности:

Показател		Референтни стойности
Левкоцити (G/l)	-	4.0-11.0
Хемоглобин м/ж (g/l)	-	135-180 120-160
Хематокрит м/ж	-	0.40-0.54 0.37-0.47
CRP (mg/l)	-	0-5
Фибриноген (g/l)	-	2.0-4.0

4.4 Проби от атмосферен въздух и температура на околната среда

Пробите от атмосферен въздух и температурата на околната среда са взети почасово от автоматична измервателна станция, разположена в центъра на града. Нивата на атмосферните замърсители и температурата на околната среда са предоставени в електронен вариант от РИОСВ- Плевен на основание чл.17 от закона за опазване на околната среда във връзка с чл.26, ал.1 от Закона за опазване на околната среда и във връзка с чл.24 от Закона за достъп до обществена информация.

5. Статистически методи

Данните от проучването са обработени със софтуерен статистически пакет SPSS (v. 19.0), Statgraphics Plus (v. 2.1) и Microsoft office 2007.

Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови показатели за структура, честота, средни стойности, корелационни коефициенти и др. Средните стойности са представени със стандартното отклонение, а медианните - с интерквартилната разлика.

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 $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

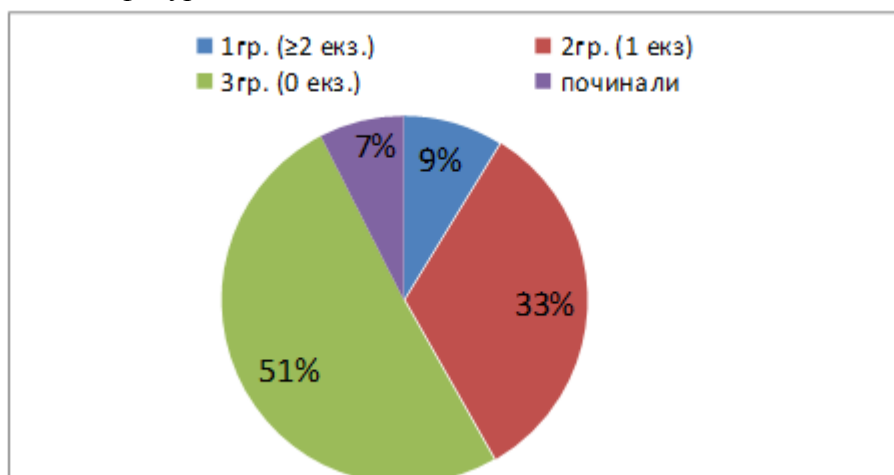
I. ДА СЕ ХАРАКТЕРИЗИРАТ ПАЦИЕНТИТЕ С ХОББ СПОРЕД СКЛОННОСТТА ИМ КЪМ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ

За характеризирани на пациентите с екзацербации на ХОББ са анализирани и проследени 465 пациента в рамките на три години. Пациентите са разпределени в три групи на база на броя екзацербации през първата година от проследяването (2012г.): група 1 – с две или повече екзацербации; група 2 – с една екзацербация и група 3 – без екзацербации. Пациентите в отделните групи са сравнени по демографски, антропометрични, функционални, лабораторни показатели и коморбидности. Те са проследени за екзацербации и преживяемост през 2013г. и 2014г. Динамично е оценен и рискът за екзацербации в отделните групи по GOLD 2011 за периода 2012г. - 2014г.

1. Структура на пациентите с ХОББ според склонността им към екзацербации.

Проследени са 465 пациенти с ХОББ, от които 72.69% (338) мъже. Средната възраст е 67.12г. ± 9.93г. Пациентите са разпределени в следните групи въз основа на броя екзацербации (умерено тежки и тежки) на ХОББ през 2012г.: Група 1 - пациенти с две и повече екзацербации 10.75% (n= 50); Група 2 -пациенти с една екзацербация 35.91% (n=167); Група 3 - пациенти с 0 екзацербации 53.30% (n= 248).

След оценка на смъртността през първата година от наблюдението (2012г.) от групите са извадени починалите пациенти (7.53%). Структурата на наблюдаваните пациенти от началото на 2013г. е представена на фигура 1.



Фиг. 1. Структура на популацията, подлежаща на проследяване към 31.12.2012 г.

2. Рискови фактори за екзацербация

2.1 Съпътстващи заболявания

Открива се висока честота на съпътстващите заболявания сред пациентите с ХОББ. Най-висока е честотата на заболяванията на сърдечно съдовата система (71.82%), следвана от други белодробни заболявания (17.20%), ендокринологични (16.34%), гастроинтестинални (11.82%), неврологични (10.97%), онкологични (7.10%) и нефрологични заболявания (6.45%). В допълнение, честотата на доброкачествена простатна хиперплазия сред мъжете е 10.65%. Отчита се и значителен дял пациенти с други придружаващи заболявания неklasифицирани в горните групи - 15.48%.

Без известно придружаващо заболяване са едва 19.35% (n=90), само с едно придружаващо заболяване са 17.20% (n=80), а 63.44% (n= 295) са с две и повече придружаващи заболявания.

В групите на „честите екзацербатори”, спрямо групата на неекзацербаторите, се установява значимо по-голям дял пациенти с: ХСБ, ЗСН, посттуберкулозна пневмофиброза, други белодробни заболявания, гастроинтестинални и нефрологични заболявания. Между групата на честите екзацербатори и групата на екзацербаторите се установява значима разлика

единствено по отношение хипертоничната сърдечна болест. Данните за съпътстващите заболявания са представени на таблица 1, а тяхната значимост на таблица 2.

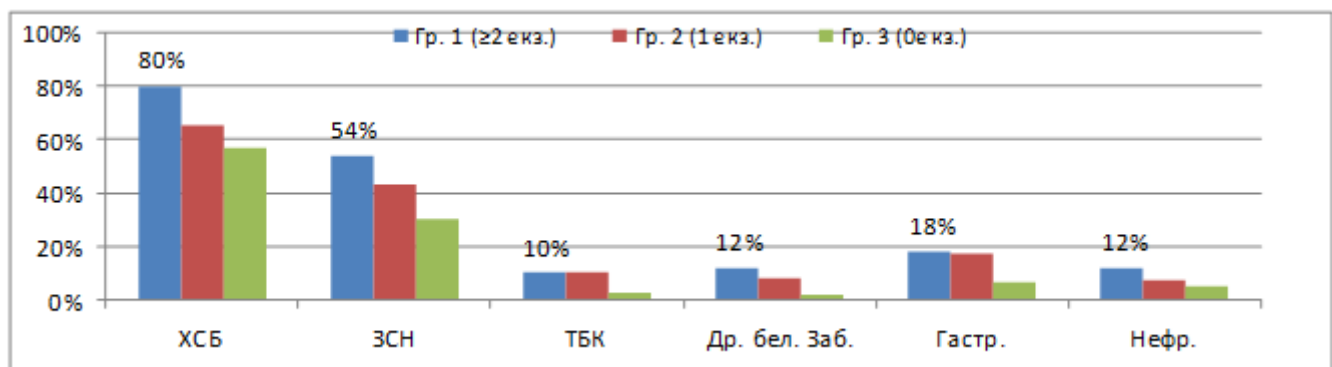
Таблица 1: Съпътстващи заболявания според честотата на екзацербациите от 2012г.

Показател	Гр. 1 (≥ 2 екз.)	Гр. 2 (1екз.)	Гр. 3 (0екз.)
ХСБ (бр./%)	40/80%	109/ 65,27%	142/57,26%
ЗСН (бр./%)	27/54%	72/43,11%	75/30,24%
ИБС (бр./%)	28/56%	85/50,9%	126/50,81%
ТБК (бр./%)	5/10%	17/10,18%	7/2,82%
Бел. рак(бр./%)	5/10%	9/5,39%	14/5,65%
Др. бел. Заб. (бр./%)	6/12%	13/7,78%	4/1,61%
ЗД (бр./%)	8/16%	26/15,57%	34/13,71%
Невр. (бр./%)	5/10%	16/9,58%	30/12,10%
Гастр. (бр./%)	9/18%	29/17,37%	17/6,85%
Нефр. (бр./%)	6/12%	12/7,19%	12/4,84%
Онк. (бр./%)	4/8%	12/7,19%	17/6,85%
ДПХ (бр./%)	6/12%	11/6,59%	18/7,26%
Друго (бр./%)	9/18%	29/17,37%	34/13,71%

Таблица 2: Статистическа значимост на разликите в съпътстващите заболявания в сравняваните групи

Показател	Гр. 1 /гр.3	Гр. 2 /гр.3	Гр.1/гр.2
ХСБ	p=0,002*	NS	p=0,05*
ЗСН	p=0,001*	p=0,007*	NS
ИБС	NS	NS	NS
ТБК	p=0,001*	p=0,001*	NS
Бел. Рак	NS	NS	NS
Др. бел. Заб.	p=0,001*	p=0,001*	NS
ЗД	NS	NS	NS
Невр.	NS	NS	NS
Гастр.	p=0,004*	p=0,001*	NS
Нефр.	p=0,05*	NS	NS
Онк.	NS	NS	NS
ДПХ	NS	NS	NS
Друго	NS	NS	NS

Групите на пациентите с поне една екзацербация имат сигнификантно повече застойна сърдечна недостатъчност, други придружаващи белодробни заболявания вкл. посттуберкулозна пневмофиброза и гастроентерологични заболявания, спрямо групата на неекзацербаторите. (Фиг.2)



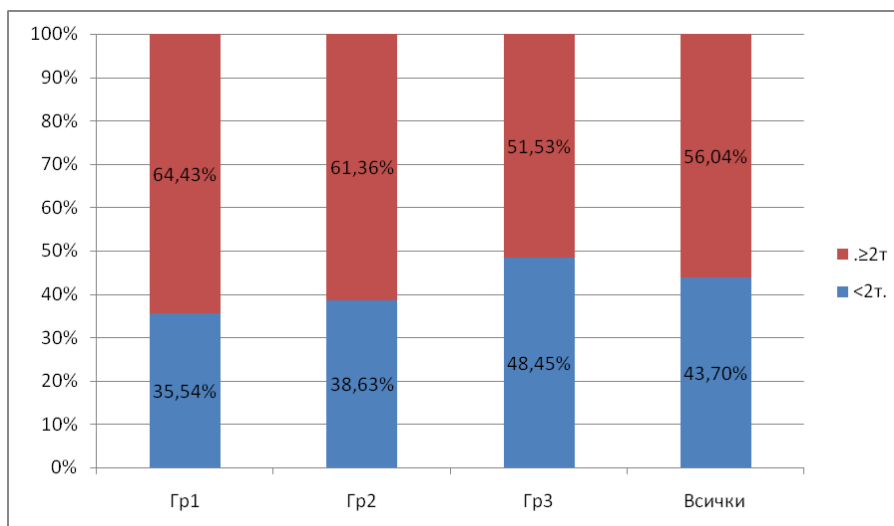
Фиг. 2 Значими разлики ($p < 0.05$) в честотата на съпътстващите заболявания според честотата на екзацербациите.

Отчита се висок дял на коморбидности сред пациентите с ХОББ. Мнозинството от тях имат две и повече придружаващи заболявания. Някои от придружаващите заболявания, като ХСБ, се срещат по-често сред пациенти с по-чести екзацербации.

2.2 Задух (mMRC)

От пациентите 87% (n=404) са оценени относно симптомите на задух в стабилно състояние чрез mMRC скалата.

Пациентите в трите групи са разделени на такива с много (≥ 2 т. mMRC) и такива с малко (< 2 т. mMRC) симптоми. Резултатите са представени на фигура 3.

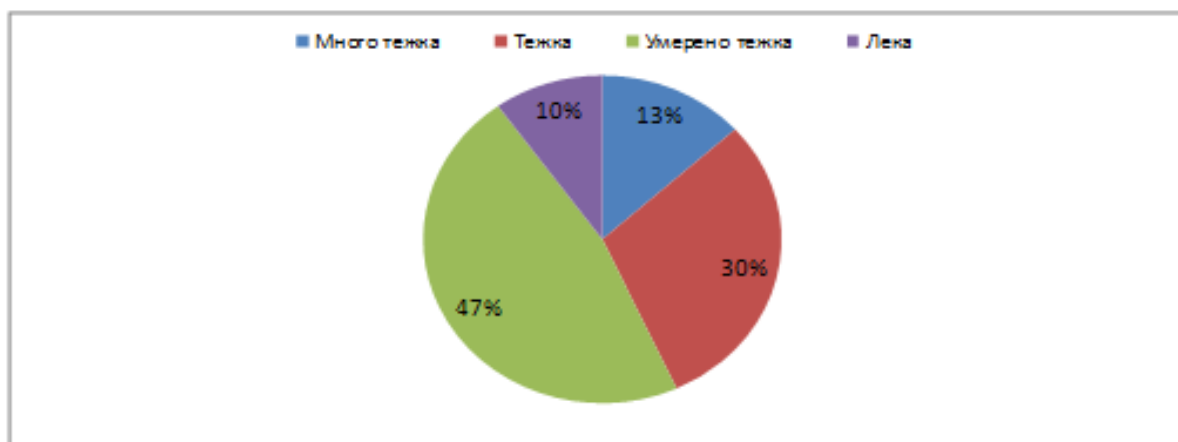


Фиг.3 Разпределение на пациентите според честотата на екзацербациите от 2012 г. и степента на задух.

Повечето от изследваните пациенти са с изразени симптоми на задух. Наблюдава се тенденция за намаляване на дела пациенти с много симптоми от група 1 към група 3, но тази разлика не достигна статистическа значимост.

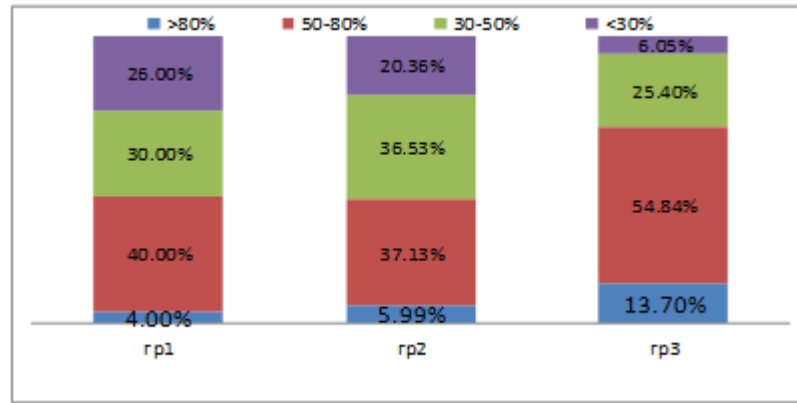
2.3 Характеристика на пациентите с ХОББ според тежестта на обструкцията и склонността им към екзацербации.

От проведено постбронходилататорно функционално изследване на дишането се установи, че 13.3% (n= 62) от пациентите са с много тежка обструкция; 29.9% (n=139) са с тежка обструкция; 46.9% (n=218) са с умерено тежка обструкция и 9.9% (n=46) са с лека обструкция през 2012г. Резултатите са представени на фигура 4.



Фиг.4 Разпределение на пациентите според тежестта на обструкцията от 2012 г.

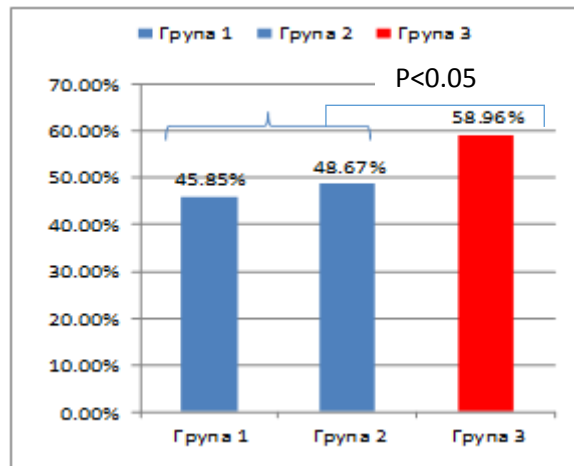
Разпределението вътре в групите според честотата на екзацербациите е представено на фигура 5.



Фиг. 5. Разпределение на пациентите според честотата на екзацербациите от 2012г. и тежестта на обструкцията.

Групите на екзацербаторите имат значимо по-голям дал пациенти с тежка и много тежка обструкция спрямо неекзацербаторите - 56.78% срещу 31.45% $p < 0.0001$ (95% CI: 16.0866 to 34.1354; Chi-squared 30.185; DF 1).

Средните стойности на ФЕО1 (% от предвиденото) също са сигнификантно по-ниски при екзацербаторите ($p < 0.05$). Пациентите от гр.1 са имали средна стойност на ФЕО1 $45.85\% \pm 19.05$; в гр.2 – $48.6\% \pm 20.09$; в гр.3 – 58.96 ± 18.33 , $p < 0.05$. (Фиг. 6)



Фиг. 6 Разлики в средните стойности на ФЕО1 (представени като процент от предвиденото) в групите според броя на екзацербациите от 2012 г.

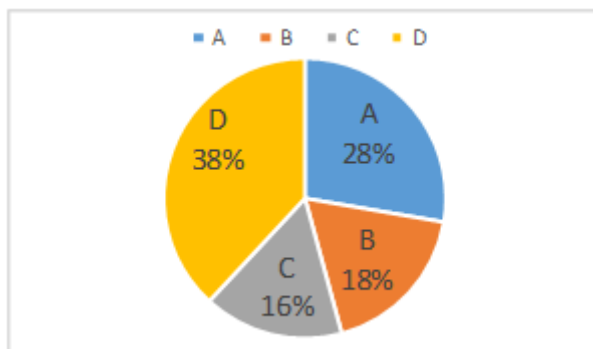
Рискът за попадане в групите на екзацербаторите при пациенти с ФЕО1 $\leq 50\%$ от предвиденото е сигнификантно по-висок спрямо пациенти с ФЕО1 $> 50\%$ - OR 2.9620 (95 % CI: 2.0265 to 4.3294; z statistic 5.607; $p < 0.0001$)

В цялата изследвана група преобладават пациенти с лека и умерено тежка обструкция. Повечето от пациентите с екзацербации са с тежка и много тежка обструкция за разлика от тези без екзацербации. Тежестта на обструкцията е рисков фактор за екзацербации на ХОББ.

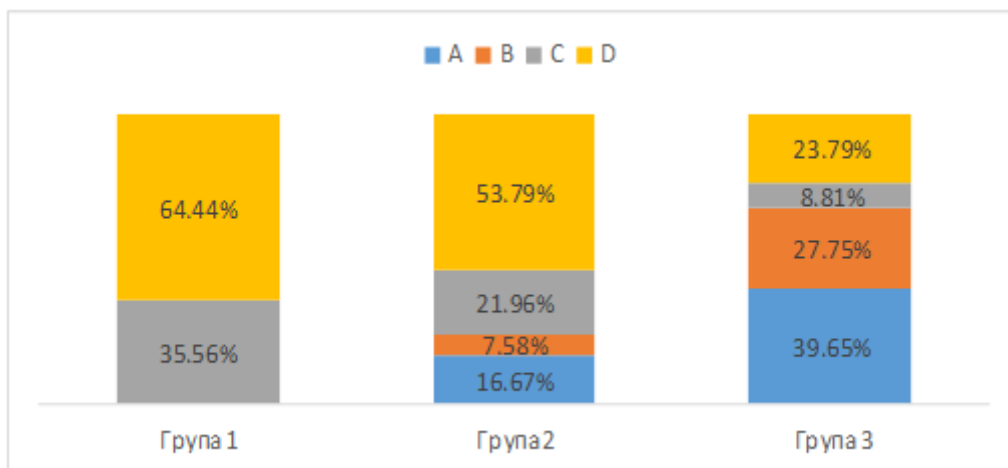
2.4 Характеристика на пациентите с ХОББ според класификацията на GOLD от 2011г. и склонността към екзацербации.

2.4.1 Структура по GOLD 2011г. на пациентите според честотата на екзацербациите.

Въз основа на спирометричните показатели, mMRC скалата и броя на екзацербациите и хоспитализациите през 2012г., пациентите попълнили скалата за оценка на симптоми от трите групи (n=404) се разпределят според GOLD 2011, както следва: Всички пациенти: А – 27.72%, (n=112) В – 8,07%, (n=73); С – 16.09%, (n=65); D – 38,12%, (n=154). (Фиг.7) От попадналите във високорисковите групи С и D пациенти, 19.18% са там единствено поради история за чести екзацербации. Разпределението на пациентите вътре в групите е представено на фигура 8.



Фиг. 7 Разпределение на пациентите според класификацията на G2011г



Фиг.8. Разпределение на пациентите според честотата на екзацербациите от 2012г. и класификацията на GOLD 2011г.

От представената фигура е видно, че една трета (32.60%) от пациенти със стабилна ХОББ (група 3) попадат във високорисковите групи C и D, а почти една четвърт от нечестите екзацербатори (група 2) попадат в ниско рисковите групи A и B. Въпреки тези несъвършенства, разпределянето на пациентите на високо и ниско рискови според критериите на GOLD 2011 носи категорична полза по отношение на предвиждането на риска от екзацербации.

Рискът за поне една умерено тежка или тежка екзацербация в рамките на една година е значително по-висок за пациентите от високорисковите групи (C и D) спрямо нискорисковите (A и B) - OR 2.61 (95 % CI: 1.6798 to 4.0470; z statistic 4.272; p < 0.0001.). Рискът от поне две умерено тежки и тежки екзацербации е дори по-висок за високорисковите групи- OR 4.57 (95 % CI: 1.9657 to 10.6311; z statistic 3.530; p = 0.0004).

2.4.2 Разлика в риска от екзацербации и смърт при пациентите от група D на честите екзацербатори и неекзацербаторите.

Пациентите попаднали в група D през 2013г. са разделени на базата на честотата на екзацербациите в предходната година. Тези с история за чести екзацербации (две и повече) през 2012г. са обозначени като група D1, тези с една екзацербация от 2012г. - D2, а тези без екзацербации - група D3.

Направена е оценка на честотата на екзацербациите при пациентите от група D по GOLD 2011г. (изразена като брой екзацербации на пациент годишно). Пациентите с чести екзацербации в предходната година (група D1) имат значително по-висока честота на екзацербациите спрямо тези без екзацербации (група D3). Данните са представени на таблица 3.

Таблица 3. Честота на екзацербациите на пациент за година сред пациенти с ХОББ D, с история за чести екзацербации (Група D1) и неекзацербатори (Група D3) през 2012г.

Честота на екзацербации за пациент на година	Група D1	Група D3
2013г.	1.32	0.51
2014г.	1.08	0.49
12-14г.	1.20	0.50

Пациенти от група D1 имат, също така значително по-висок риск от умерено тежка или тежка екзацербация в рамките на една година спрямо пациенти от група D3 - OR 3.5118 (95 % CI: 1.7059 to 7.2294; z statistic 3.410; p = 0.0006).

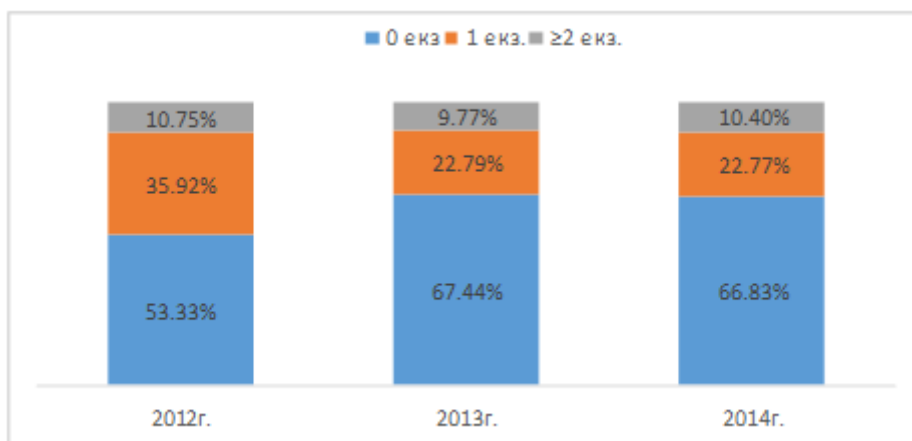
По отношение на смъртността сред пациентите в група D също се наблюдават някои различия. В група D1 в началото на 2013г. има 25 пациента, а в група D3 - 53 пациента. Преживяемостта оценена за 36 месеца на група D1 е 30.92 ± 1.79 месеца, а тази на група D3 е 31.45 ± 1.44 месеца, като тази разлика не достига статистическа значимост.

От представените данни е видно, че пациентите в група D по GOLD 2011 са хетерогенна маса по отношение риска от екзацербации и смърт. Историята за чести екзацербации в предходната година заема важно място при определянето на риска от бъдещи екзацербации сред високорисковите пациенти от група D.

3. Структура на екзацербаторите за период от 3 години

В структурата на групата за проследяване в продължение на 3 години честотата на пациентите от фенотип „чести екзацербатори“ показва стабилност във времето. Всяка година приблизително 10% от пациентите с ХОББ са с две и повече екзацербации.

В периода на проследяване през втората година сигнификантно намалява дялът пациенти с една екзацербация годишно - $p < 0.0001$ (95% CI 7.55 до 20.51; Chi-squared 18.504) и се увеличава дялът пациенти без екзацербации - $p < 0.0001$ (95% CI 7.0288 to 19.1087; Chi-squared 18.458). През третата година на проследяване структурата се запазва сходна със структурата от втората година. Структурата на изследваната група е представена подробно на фигура 9.



Фиг. 9 Структура на проследяваните пациенти според броя на екзацербациите на пациент за година в периода 2012г.-2014г.

3.1 Динамична структурата на групите според броя на екзацербации от първата година на проследяване.

Група 1 (пациенти с две или повече екзацербации през 2012г., които са 10.75% от всички пациенти (n= 50)). През 2012г. са починали девет души, за проследяване през 2013г. остават 41 пациента.

През 2013г. 24.39% (n=10) са с две или повече екзацербации; 34.15% (n=14) с една

екзацербация; 39.02% (n=16) са без екзацербации. Един пациент е починал през 2013г. (2.43%). За проследяване през 2014г остават 40.

През 2014г. 20% (n=8) са с две или повече екзацербации; 35% (n=14) са с една екзацербация; 35% (n=14) са без екзацербации. През 2014г. са починали четирима пациента от групата (10%).

Група 2 (пациенти с една екзацербация през 2012г., които са 35.91% от всички пациенти (n= 167)). От тях са починали 14. За проследяване през 2013г. остават 153 души.

През 2013г. 15.03% (n=23) са с две или повече екзацербации; 21.57% (n=33) са с една екзацербация; 55,56% (n=85) са без екзацербации. Починалите през 2013г. са 7.84% (n= 12). За проследяване през 2014г. остават 141 души.

През 2014г. 10.64% (n=15) са с две или повече екзацербации; 20.56% (n=29) са с една екзацербация; 62.42% (n=88) са без екзацербации. През 2014г. са починали девет пациента (6.38%).

Група 3 (пациенти без екзацербации през 2012г., които са 53.33% (n= 248) от всички пациенти). От тях са починали 12. За проследяване през 2013г. остават 236 души.

През 2013 3.81% (n=9) са с две или повече екзацербации; 18.64% (n=44) са с една екзацербация; 72.03 % (n=170) са без екзацербации. Починали през 2013г. са 5.51% (n=13) За проследяване през 2014г. остават 223 души;

През 2014г. 6.73% (n=15) са с две или повече екзацербации; 18.83% (n=42) са с една екзацербация; 68.61% (n=153) са без екзацербации. Починали през 2014г. са 5.83 % (n=9).

Данните за структурата на изследваните групи са представени на таблица 4.

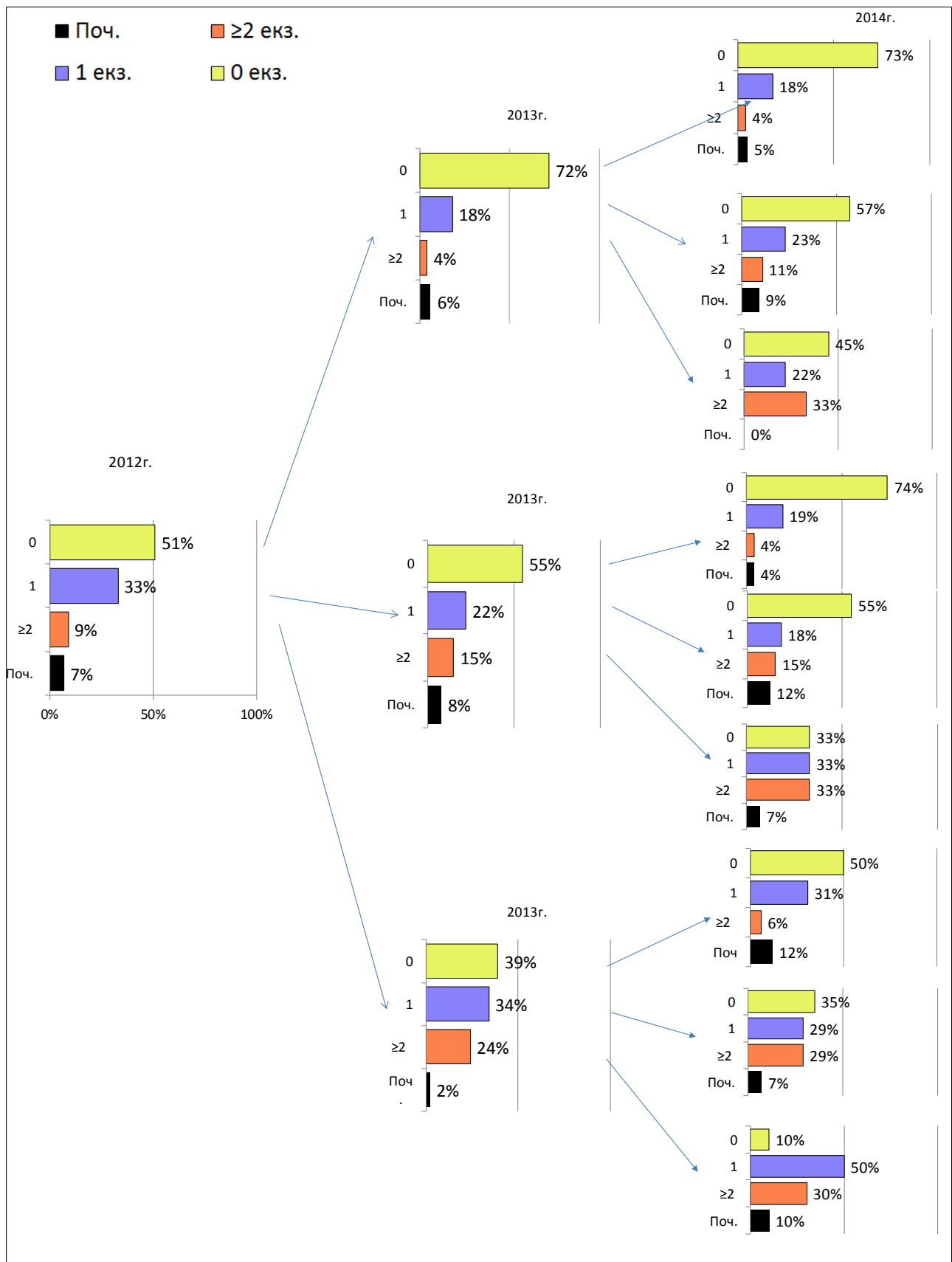
Табл. 4. Динамично разпределение на екзацербаторите в групите според броя на екзацербациите през 2012г.

Група	2013 г.			2014 г.		
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 1	Група 2	Група 3
0 екз.	39.22%	55.56%	72.03%	35%	62.42%	68.61%
1 екз.	34.15%	21.57%	18.64%	35%	20.56%	18.83%
2 екз.	24.39%	15.03%	3.82%	20%	10.64%	6.73%
Починали	2.44%	7.84%	5.51%	10%	6.38%	5.83%

От таблица 4 е видно, че повечето пациенти с две екзацербации през 2012г. са имали поне една екзацербация през следващите две години от проследяването. Повече от една трета от тях обаче, остават със стабилна ХОББ през следващите две години на проследяване. От пациентите с една екзацербация през 2012г. мнозинството остават със стабилна ХОББ през следващите две години. Делът на пациентите със стабилна ХОББ сред пациентите без екзацербация през 2012г. остава относително висок. Последната група показва най-висока стабилност за периода на проследяване, като делът на пациентите с чести екзацербации е най-малък спрямо групите на екзацербаторите.

Анамнезата за една екзацербация в предходната година, при пациенти с ХОББ, повишава повече от два пъти риска за попадане в групата на екзацербаторите спрямо пациентите без екзацербации - OR 2.1820 (95 % CI: 1.4018 до 3.3965; z statistic 3.456; p = 0.0005). Анамнезата за две и повече екзацербации значително повишава този риск - OR 4.6460 (95 % CI: 2.3286 to 9.2696; z statistic 4.359; p< 0.0001)

Историята за екзацербации в предходната година значително повишава рискът от нови екзацербации. Подробно описание на стабилността на структурата на екзацербаторите в групите е представена на фигура 10.



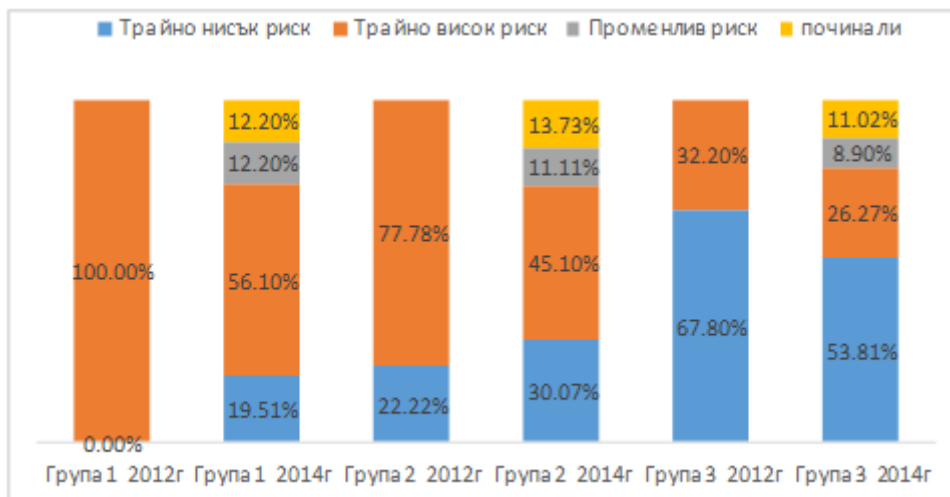
Фиг. 10 Динамично разпределение на пациентите според честотата на екзацербациите и историята за екзацербации.

На фигурата се забелязва устойчива във времето тенденция сред пациентите с нула екзацербации да останат в групата на неекзацербаторите. Пациентите с една екзацербация показват вероятност между 33% и 37% за екзацербация в следващата година. Изключение прави групата на пациентите с една екзацербация в предходната и с две в по-предходната година. Тази

вероятност при тях е 58%. За отбелязване обаче е, че последната група се състои едва от 10 пациента и резултатите трябва да се тълкуват с внимание. Мнозинството от пациентите с две екзацербации имат поне една екзацербация в предходната година. Въпреки това фенотипът на честите екзацербатори не показва устойчивост във времето. Не повече от 33% от „честите екзацербатори“ остават такива и през следващата година.

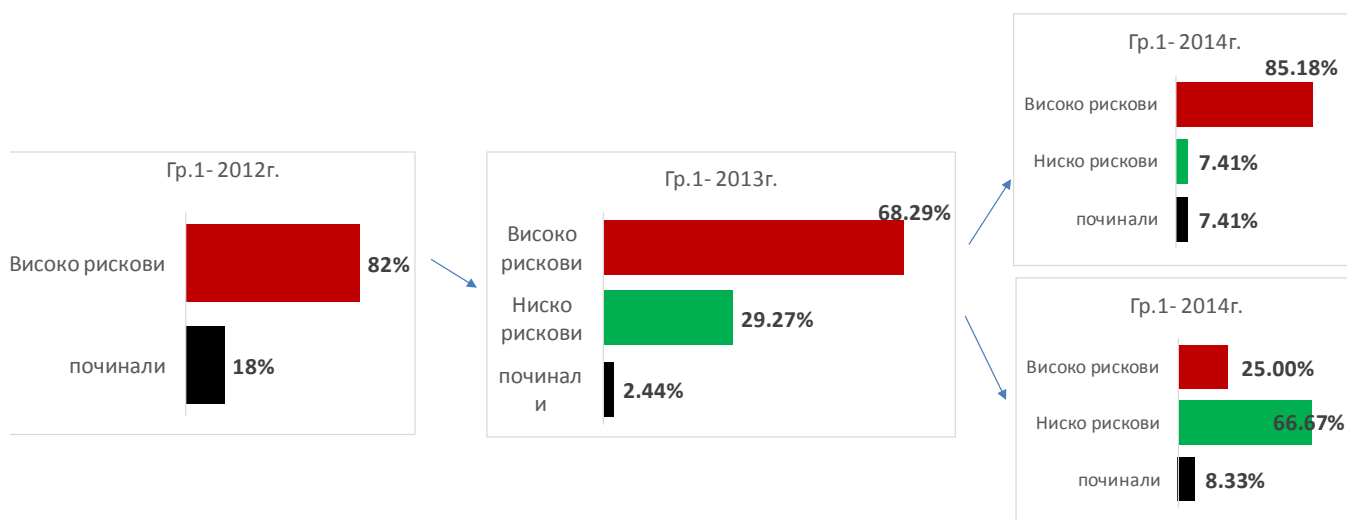
4. Оценка и проследяване на риска от екзацербации за периода 2013-2014г. в групите определен според критериите на GOLD от 2011г.

Двугодишната устойчивост на риска за екзацербации сред честите екзацербатори (група 1), нечестите екзацербатори (група 2), и неекзацербаторите (група 3), оценен по критериите на GOLD 2011 е представена на фигура 11.



Фиг. 11 Стабилност на риска от екзацербации според GOLD 2011 в групите според броя на екзацербации от 2012г.

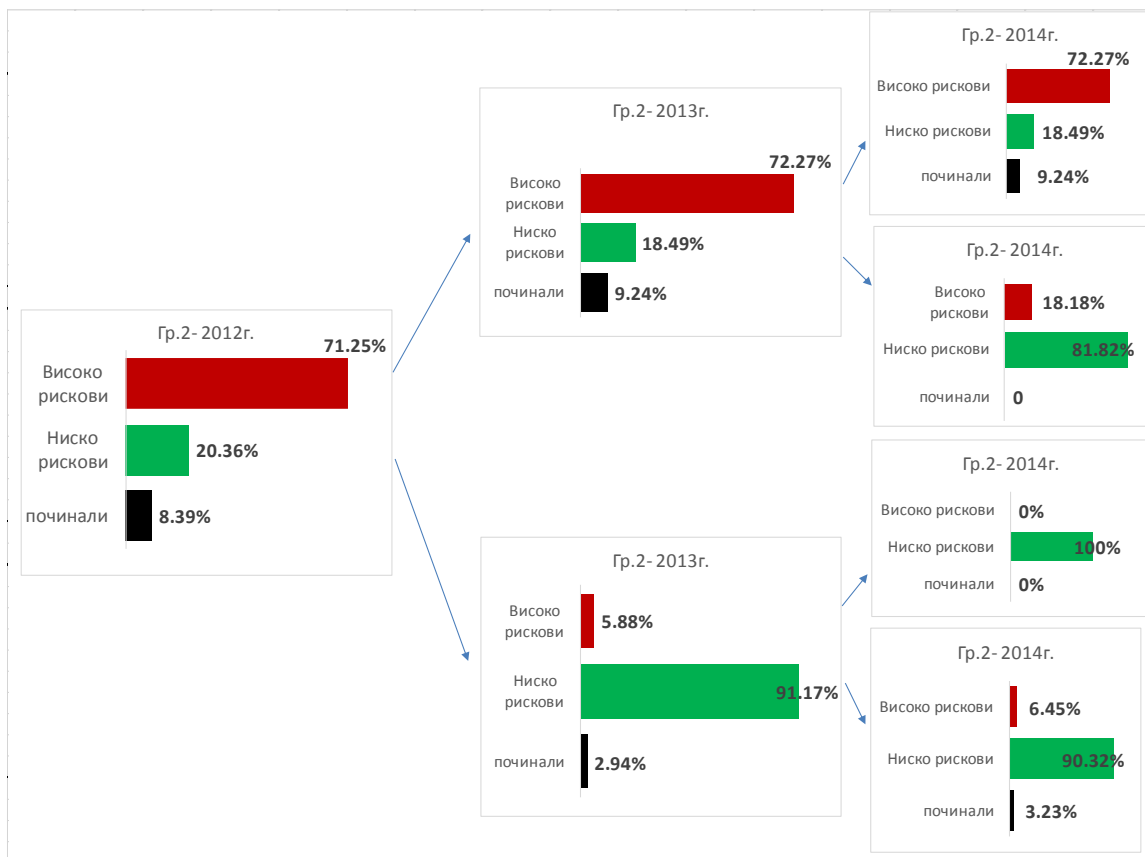
Група 1 - „чести екзацербатори“ в края на 2012 г. всички пациенти са с поне две екзацербации и следователно са високорискови. В края на 2014г. с трайно висок риск остават 56.10% (n=23). 19.51% (n=8) показват стабилно състояние на нисък риск в продължение на 2г., а 12.20% (n=5) показват нестабилност по отношение на риска. Също 12.20% (n=5) са починали през двугодишния период на проследяване. Детайлната динамика на риска в тази група е представен на фигура 12.



Фиг. 12 Ежегодно оценяване на риска от екзацербации по GOLD 2011 при чести екзацербатори от 2012г. (група 1)

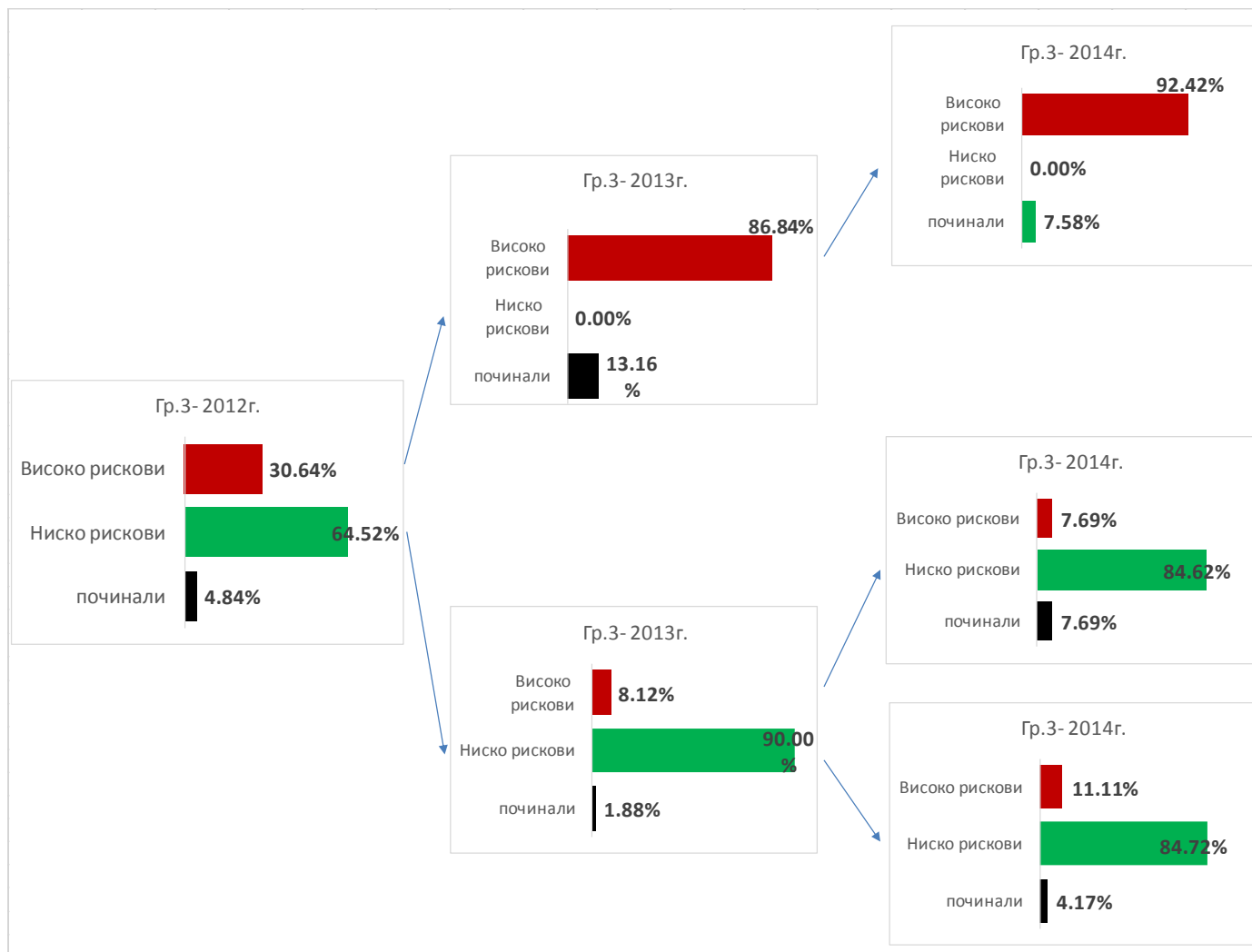
В група 2 (пациенти с една екзацербация) към края на 2012г. 77.78% (n=119) високо рискови пациента и 22.22% (n=34) ниско рискови.

В края на 2014г. 45.10% (n=69) остават трайно във високо рисковата група, 30.07% (n=46) са в трайно ниско рисковата група а 11.11% (n=17) показват нестабилност по отношение на риска от екзацербация. В групата на пациентите с една екзацербация, 13.73% (n=21) са починали през двете години на проследяване. Данните са представени на фигура 13.



Фиг. 13 Ежегодно оценяване на риска от екзацербации по GOLD 2011 при екзацербаторите от 2012г. (група 2)

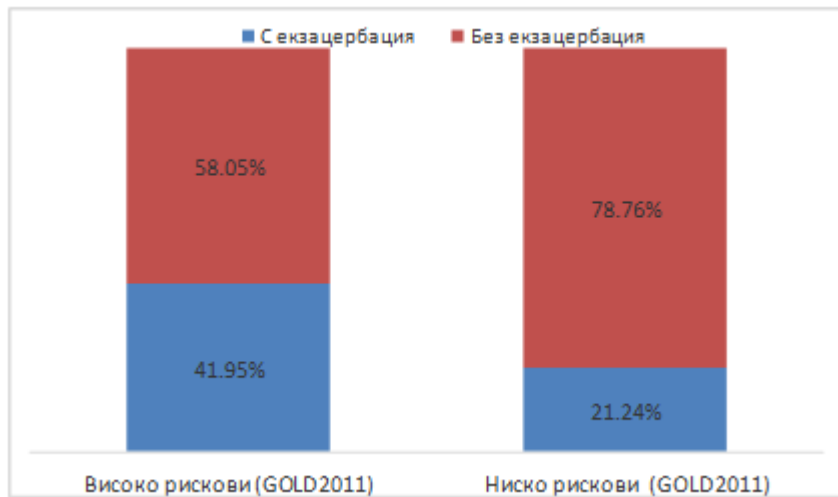
В група 3 (пациенти без екзацербация) в края на 2012г. имаше 32.20% (n=76) високо рискови пациента и 67.80% (n=160) ниско рискови пациенти. В края на 2014г. остават 26.27% (n= 62) пациенти с трайно висок риск, 53.81% (n= 127) показват трайно нисък риск, 8.90% (n=21) показват променлив риск. За периода на проследяване починали от групата са 11.02% (n= 26). Динамиката в структурата на пациентите според риска по GOLD 2011 е представена на фигура 14.



Фиг. 14 Ежегодно оценяване на риска от екзацербации по GOLD 2011 при неекзацербаторите от 2012г. (група 3)

Открива се връзка между честотата на екзацербациите от първата година на проследяване и дела трайно високорискови пациенти в групите в продължение на две години. Въпреки известната вариабилност на риска за екзацербации за периода на проследяване, оценката му според GOLD 2011 носи значителни ползи.

В края на 2012г. в цялата изследвана група според критериите на GOLD от 2011г. има 55.00% (n= 236) високорискови и 45.00% (n=193) нискорискови пациента. През 2013 г. от високорисковите пациенти, екзацербация са имали 41.95% (n= 99) (осъществили 158 екзацербации, 75.95% от които хоспитализации), а от нискорисковите 21.24% (n= 41) (осъществили 48 екзацербации, 31.25% от които хоспитализации). Високорисковите пациенти са имали по-чести и по-тежки екзацербации спрямо нискорисковите. Резултатите са представени на фигура 15.



Фиг. 15 Сравняване на предвидения и реалният риск от екзацербация за 1г.

На фигура 15 е представен делът на пациентите, които реално са осъществили екзацербация през 2013г. Той е сигнификантно по-висок при пациентите оценени като високорискови в края на 2012г. ($p < 0.0001$).

Прилагането на критериите на GOLD от 2011г. за откриване на умерено тежки и тежки екзацербации показва чувствителност 41.95%, специфичност 78.76%, позитивната предиктивна стойност е 70.71%, а негативна предиктивна стойност е 52.60%.

5. Значение на ежегодното преоценяване на риска при пациентите с ХОББ.

Преоценката на риска от екзацербации според GOLD 2011 на първата година от проследяването поставя 34 от пациентите от високорисковата в ниско рисковата група, въпреки това от тях 11 (32.35%) са имали екзацербация през 2014г. (осъществили 11 екзацербации, от които 7 тежки). От ниско рисковата група 15 са преминали във високо рисковата група, като от тях 5 (30%) са имали екзацербация (осъществили 7 екзацербации, от които 2 тежки).

За да оценим необходимостта от ежегодна преоценка на риска от екзацербации по GOLD 2011 разгледахме два модела. В тях пациентите са разделени след първата година на високо и нискорискови. В първия модел след втората година не се прави преоценка на риска от екзацербации, а във втория се прави такава преоценка. Способността на моделите да предсказват екзацербации в третата година от проследяването е оценена чрез сравняването на техните специфичност, чувствителност, позитивна и негативна предсказваща стойност.

Първи случай: ако пациентите не са преоценени за риск от екзацербации след 2013г. по GOLD 2011.

Оценените като високо рискови през 2012г. и преживели 2013г. са 214, от тях екзацербация през 2014г. са имали 49.07% ($n=105$) (осъществили 133 екзацербации, от които 67.67% тежки). Ниско рисковите пациенти са 190, от тях 24.21% ($n=46$) са имали екзацербация (осъществили общо 63 екзацербации - 38.1% тежки)

Втори случай: пациентите са преоценени за риск от екзацербация през 2013г. по GOLD 2011.

Оценените като високорискови през 2013г. са 195, от тях 42.56% ($n=83$) са имали екзацербация (осъществени 129 екзацербации, от тях 65.89% тежки). Ниско рисковите пациенти от 2013г. са 209, от тях екзацербация са имали 24.88% ($n=52$) (осъществили 67 екзацербации, от тях 42.28% тежки) Статистическите параметри на модела при двата случая са показани на таблица 5.

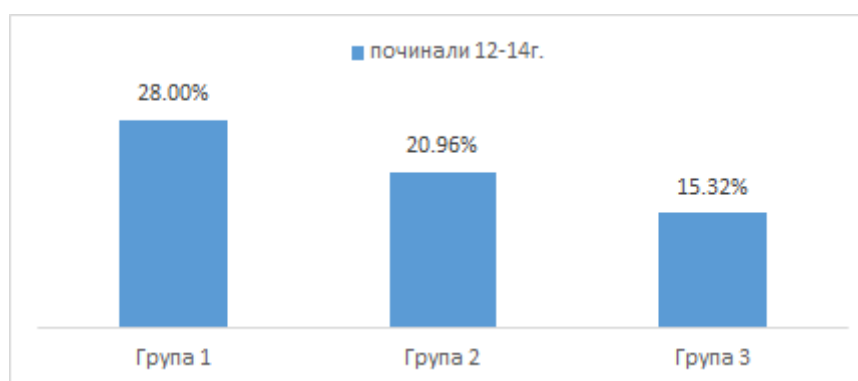
Табл.5 Статистически параметри на модела за предвиждане на екзацербации според GOLD 2011 в случаите ако рискът е преоценяван през година (Вариант 1) и ако рискът е ежегодно преоценяван (Вариант 2).

	Чувствителност	Специфичност	Позитивна предвиждаща стойност	Негативна предвиждаща стойност
Вариант 1	49.07%	75.79%	69.54%	56.92%
Вариант 2	42.56%	75.12%	61.48%	58.36%

Въз основа на изложените данни в таблица 8 се счита, че ежегодното преоценяване на високорисковите пациенти не носи практически ползи в предвиждането на екзацербаторите и може да се извършва през година.

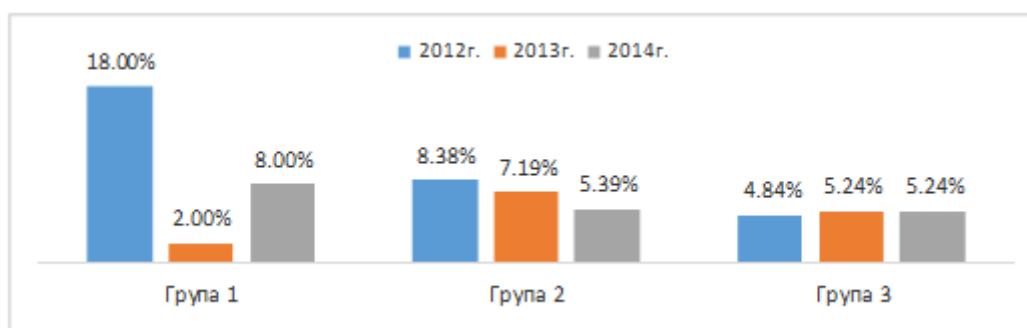
6. Анализ на смъртността

За тригодишния период на проследяване са починали 18.71% (n=87) от изследваните пациенти. Починалите сред групите според броя на екзацербациите през 2012г. са представени на фигура 16.



Фиг. 16 Тригодишна смъртност в групите според честотата на екзацербациите от 2012г.

Отчита се тенденция за намаляване делът на починалите с намаляване броя на екзацербации в групите. Пациентите с чести екзацербации имат 1.8274 (RR) пъти по-висок риск да починат в тригодишен период в сравнение с пациенти без екзацербации (95% CI 1.0733 до 3.1112; z statistic 2.221; P = 0.0264). В групата на честите екзацербатори смъртността е сигнификантно по-висока спрямо пациентите с една екзацербация и неекзацербаторите $p=0.05$ и $p=0.0009$ съответно. Смъртността разпределена по години в групите е представена на фигура 17.



Фиг. 17 Годишна честота на смъртността в групите според броя на екзацербациите от 2012г.

II. ДА СЕ ОПРЕДЕЛИ ВЛИЯНИЕТО НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ - ДЕМОГРАФСКИ И ЕКОЛОГИЧНА ЕКСПОЗИЦИЯ, ВЪРХУ ВЪЗНИКВАНЕТО, ПРОТИЧАНЕТО И ПРОГНОЗАТА НА ЕКЗАЦЕРБАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ.

1. Влияние на демографските фактори върху възникването, протичането и прогнозата на екзацербациите.

1.1 Възраст.

Пациентите са разпределени в три групи въз основа на възрастта: група 1 - под 60г.; група 2 - между 60г. и 80г.; група 3 - над 80 г.

1.1.1. Влиянието на възрастта върху честотата на екзацербациите на ХОББ

Честота на екзацербациите в групите по възраст е представена на таблица 6.

Табл. 6 Честота на екзацербациите на ХОББ на пациент за година според групата по възраст.

	Под 60г.	60г.- 80г.	Над 80г.
Честота на екзацербациите 2012г. бр./ на пац.	0.53	0.63	0.65
Честота на екзацербациите 2013г. бр./ на пац.	0.46	0.47	0.61
Честота на екзацербациите 2014г. бр./ на пац.	0.46	0.52	0.43
Средна честота 2012г.-2014г. бр/ на пац. за година	0.47	0.54	0.55

Забелязва се тенденция за нарастване на честотата на екзацербациите с напредване на възрастта. Пациентите под 60г. имат сигнификантно по-ниска честота на екзацербации спрямо пациентите между 60г. и 80г. (RR 0.8684; 95% CI 0.7552 до 0.9986; z statistic 1.980; P = 0.0478). Такава сигнификантност не се достига спрямо пациентите над 80г. вероятно поради недостатъчен брой пациенти в тези групи.

1.1.2 Влияние на възрастта върху тежестта на екзацербациите

Всички регистрирани екзацербации за 3 г. от група 1 (под 60 г.) са 128, от тях 42.97% (55) са умерено тежки, 57.03% (73) са тежки. При 32.88% (24) от тежките се е наложило интензивно лечение без механична вентилация.

Група 2 (60-80г.) са осъществили 485 екзацербации, от които 42.89% (208) умерено тежки, а 57.11 % (277) тежки. От тежките екзацербации 29.96% (83) са наложили интензивно лечение без механична вентилация.

В група 3 (над 80г.) се регистрират 72 екзацербации - 27.78% (20) умерено тежки, 72.22% (36) тежки. При 44.44% (16) от тежките екзацербации се е наложило интензивно лечение без механична вентилация.

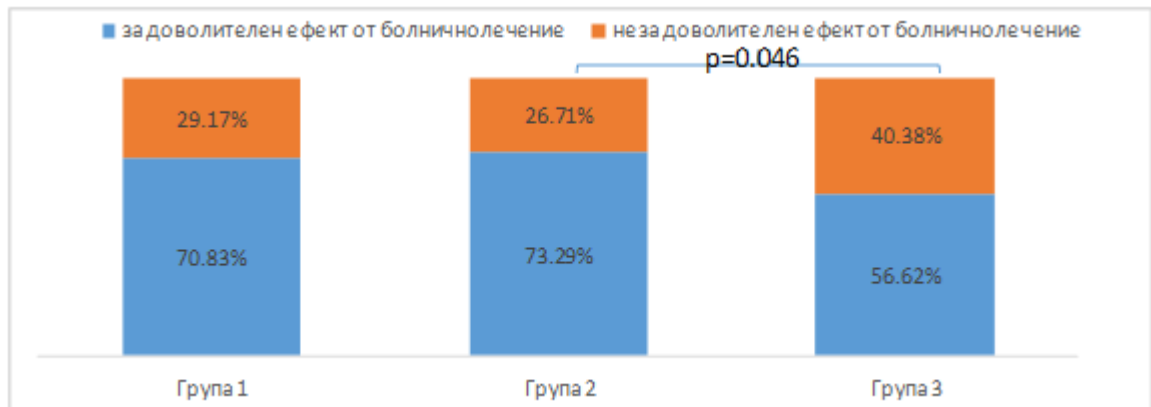
Установи се сигнификантно по-малък дял тежки екзацербации при група 1 и група 2 спрямо пациентите в група 3 (хи квадрат; p=0.048). Няма значима разлика в тежестта на екзацербациите между група 1 и група 2. Следователно пациентите над 80 годишна възраст са склонни към по-тежки екзацербации и изискват повишено внимание.

1.1.3 Влияние на възрастта върху прогнозата на тежките екзацербации.

Приехме за задоволителен ефекта от болничното лечение на пациенти с ХОББ, ако не се налага допълнителна медикация след дехоспитализация (антибиотик или системен кортикостероид) в рамките на 30 дни. За незадоволителен ефект приехме наложилата се допълнителна медикация след изписване, смърт и/или рехоспитализация в рамките на 30 дни след дехоспитализация.

Ефектът от болничното лечение при различните възрастови групи е представен на фигура 18. В група 3 (над 80 г.) се открива сигнификантно по-висок дял екзацербации с незадоволителен

резултат от болнично лечение спрямо група 2 (60-80 г.) - 40.38% срещу 26.71% съответно ($p=0.046$). Подобна разлика се наблюдава с група 1, но тя не достига статистическа значимост.



Фиг. 18 Прогноза на екзацербациите според възрастовата група.

1.2. Пол

1.2.1 Влиянието на пола върху честотата на екзацербациите на ХОББ.

Половата структура на изследваната група пациенти по години е както следва: 2012г. - 27.31% жени; 2013г. - 26.98% жени; 2014г. - 27.41%. Честотата на екзацербациите според пола е представена на таблица 7.

Табл. 7 Честота на екзацербациите на пациент за година според пола.

Честота на екзацербациите на пациент годишно	Мъже	Жени
2012г.	0.59	0.66
2013г.	0.47	0.62
2014г.	0.51	0.43
Средно за периода 12г.-14г.	0.52	0.54

Делът чести екзацербатори сред мъжете и жените оценен за три годишен период е приблизително еднакъв. От жените 10.76% годишно попадат във фенотипа “чести екзацербатори“. Сред мъжете този процент е 10.04%

Жените показват незначително по-висока честота на екзацербациите годишно. Сред тях също се открива незначително по-висок дял „чести екзацербатори“.

1.2.2 Влияние на пола върху тежестта на екзацербациите.

Тежестта на екзацербациите сред двата пола е представена на таблица 8.

Табл.8 Тежест на екзацербациите според пола.

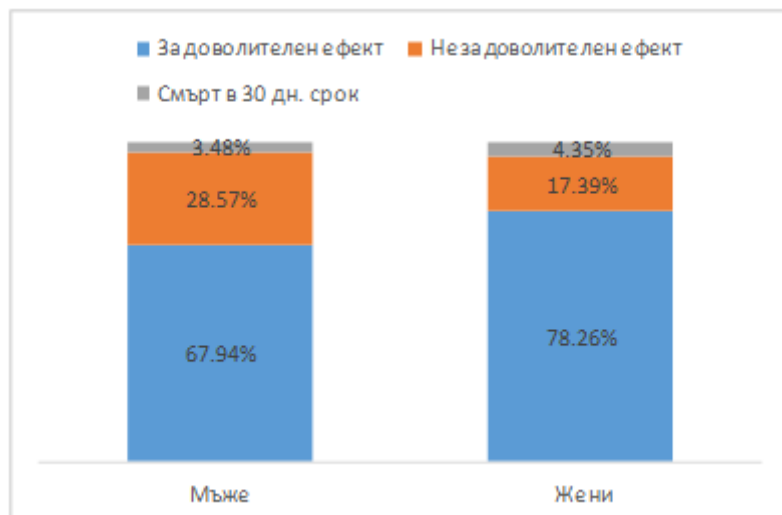
	Умерено тежки екз.	Тежки екз.	% тежките екз. в ОИЛ
Мъже	207 (41.90%)	287 (58.1%)	81 (28.22%)
Жени	76 (39.79%)	115 (60.21%)	42 (36.52%)

Наблюдава се, че по-голям дял от тежките екзацербации при жените са наложили лечение на интензивно легло без механична вентилация. Въпреки това няма значима разлика в тежестта на екзацербациите сред двата пола.

1.2.3 Влияние на пола върху прогнозата на тежките екзацербации

Жените имат 10.32 % по-висок дял екзацербации със задоволителен ефект от болничното лечение (95% CI 0.1358 to 19.4877; Chi-squared 4.227; $P = 0.0398$) спрямо мъжете и съответно по-благоприятна прогноза на екзацербациите. Двете групи нямат съществена разлика по отношение

смъртността в 30 дневен срок от регистриране на екзацербацията ($p=0.72$). Данните са представени на фигура 19.



Фиг.19 Прогноза на екзацербациите според пола.

2. Екологична експозиция

Замърсяването с ФПЧ_{10} в гр. Плевен показва отклонение от препоръчаните от СЗО нива. Средногодишната стойност на ФПЧ_{10} е: $45.48 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $41.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, и $51.57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ съответно за 2012г., 2013г. и 2014г. Препоръчаната средногодишна норма от СЗО е $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Дните със завишени нива на ФПЧ_{10} са 101, 70 и 137 съответно за 2012г., 2013г. и 2014г, при норма до 35 дни годишно.

2.1 Взаимодействие между ФПЧ_{10} и други атмосферни замърсители.

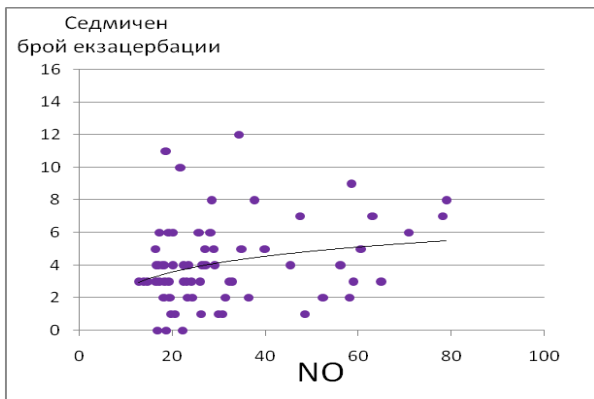
Установява се сигнификантна корелация между средноседмичните нива на ФПЧ_{10} и нивата на: NO ($r=0,68$; $p=0,0001$), NO_2 ($r=0,46$; $p=0,0001$) SO_2 ($r=0,63$; $p=0,0001$).

2.2 Взаимодействие между атмосферните замърсители и температурата на околната среда.

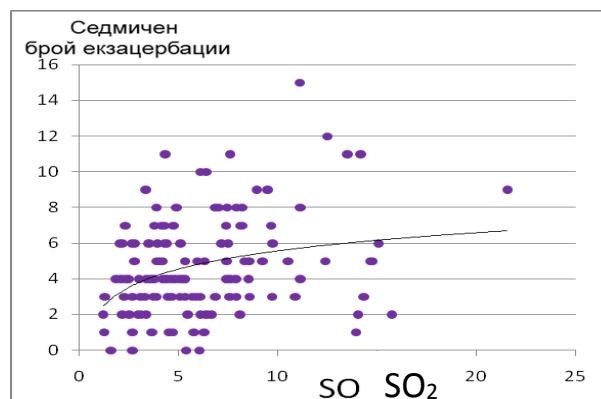
Открива се сигнификантна обратна връзка между средноседмичната температура и средноседмичните нива на замърсителите, както следва: NO ($r=-0,53$; $p=0,0001$), NO_2 ($r=-0,19$; $p=0,03$), SO_2 ($r=-0,68$; $p=0,0001$), ФПЧ_{10} ($r=-0,70$; $p=0,0001$).

2.3 Влияние на атмосферните замърсители и температурата на ОС върху честотата на екзацербации на ХОББ.

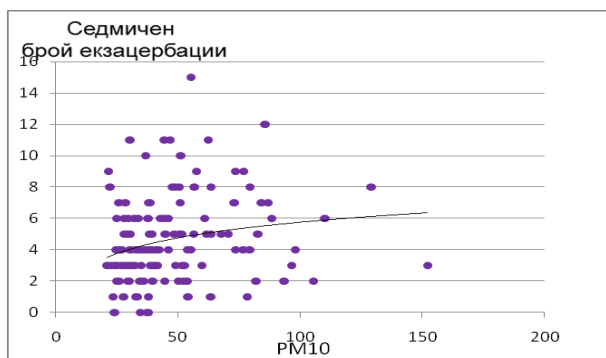
Седмичната честота на екзацербациите на ХОББ се намира в сигнификантна права връзка със средноседмичните нива на: ФПЧ_{10} ($r=0,20$; $p=0,02$) – фигура 22; NO ($r=0,34$; $p=0,02$) – фигура 20; SO_2 ($r=0,31$; $p=0,0002$) – фигура 21; и годишния сезон ($r=0,51$; $p=0,02$) – фигура 24, и обратна с температурата на околната среда ($r=-0,38$; $p=0,0001$) – фигура 23.



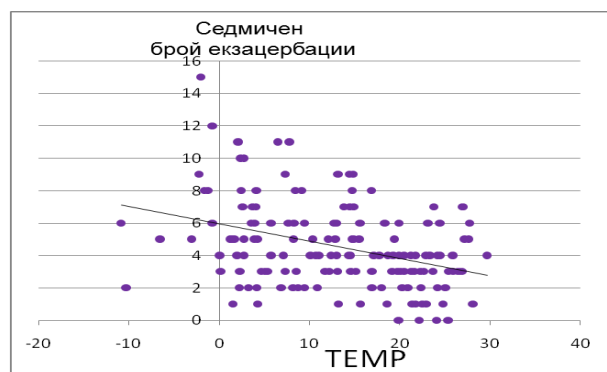
Фиг. 20 Връзка между седмичния брой екзацербации на ХОББ и средно седмичните нива на NO.



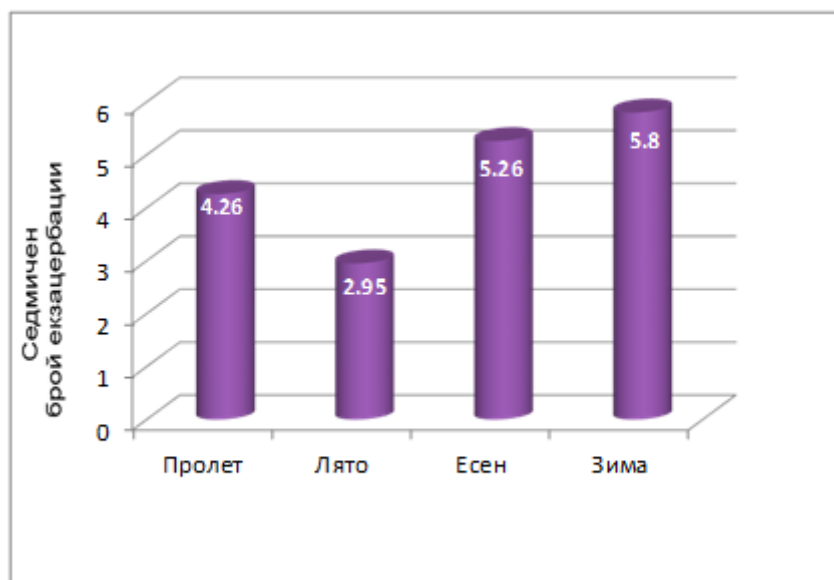
Фиг. 21 Връзка между седмичния брой екзацербации на ХОББ и средно седмичните нива на SO2.



Фиг. 22 Връзка между седмичния брой екзацербации на ХОББ и средно седмичните нива на ФПЧ₁₀.



Фиг. 23 Връзка между седмичния брой екзацербации на ХОББ и средно седмичната температура на околната среда.



Фиг. 24 Зависимост на седмичната честота на екзацербации от годишния сезон.

2.4 Изготвяне на предиктивни модел

Въз основа на връзките между нивата на ФПЧ₁₀, температурата и седмичният брой екзацербации на ХОББ, изготвихме модели за предвиждане честотата на умеренотежки и тежки екзацербации при пациенти с ХОББ.

2.4.1 Влияние на ФПЧ₁₀ върху честотата на екзацербациите.

Въз основа на представените данни, чрез регресионен анализ, се изготви математически модел предвиждащ седмичния брой екзацербации сред 465 пациента с ХОББ според средноседмичните нива на ФПЧ₁₀.

$$\text{Сед бр. екз.} = 3.43798 + 0.0231344x \text{ ср. седмични нива на ФПЧ}_{10}.$$

($r = 0.20$; $r^2 = 3.83$; стандартна грешка 2.61; $p = 0.0172$)

За определяне честотата на екзацербациите полученият резултат се коригира за 1000 пациента (Сед бр. екз.1000).

$$\text{Сед бр. екз.}_{1000} = (3.43798 + 0.0231344x \text{ ср.седмични нива на ФПЧ}_{10})/465 \times 1000$$

При намаляване на средноседмичните нива на ФПЧ₁₀ с 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ се стига до намаляване с 0.4946 екзацербации седмично на 1000 пациента с ХОББ. Тоест при такова намаляване на нивата на ФПЧ₁₀ би се предотвратила една умерено тежка или тежка екзацербация на всеки 2000 пациента с ХОББ седмично.

Средноседмичните стойности на ФПЧ₁₀ през зимните месеци е 68.60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; пролет - 31.80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; лято - 34.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; есен - 52.76 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Следователно замърсяването на въздуха с ФПЧ₁₀ допринася за допълнителен брой екзацербации седмично на 1000 пациента с ХОББ както следва: 10.81 зима; 8.98 пролет; 9.09 лято; и 10.02 есен. Всяка седмица приблизително 1% от пациентите с ХОББ имат екзацербация дължаща се на повишени нива на ФПЧ₁₀.

2.5 Влияние на температурата на околната среда върху честотата на екзацербациите.

Въз основа на представените данни, чрез регресионен анализ са стига до следното уравнение.

$$\text{Сед бр. екз.} = 5.96826 - 0.106995x \text{ ср. сед. Т.}$$

($r = 0.38$; $r^2 = 14.12$; стандартна грешка 2.45; $p = 0.0001$)

Честотата на екзацербациите дължаща се на спад в температурата на околната среда е пресметната за 1000 пациента (Сед бр. екз.1000)

$$\text{Сед бр. екз.}_{1000} = (\text{Сед бр. екз.} = 5.96826 - 0.106995x \text{ ср. сед. Т.})/465 \times 1000$$

При спадане на средно седмичната температура с 10 градуса се предвижда покачване на седмичният брой екзацербации с 2.30 на 1000 пациента с ХОББ.

2.6 Влияние на атмосферното замърсяване, температурите на околната среда и сезона върху протичането и прогнозата на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ.

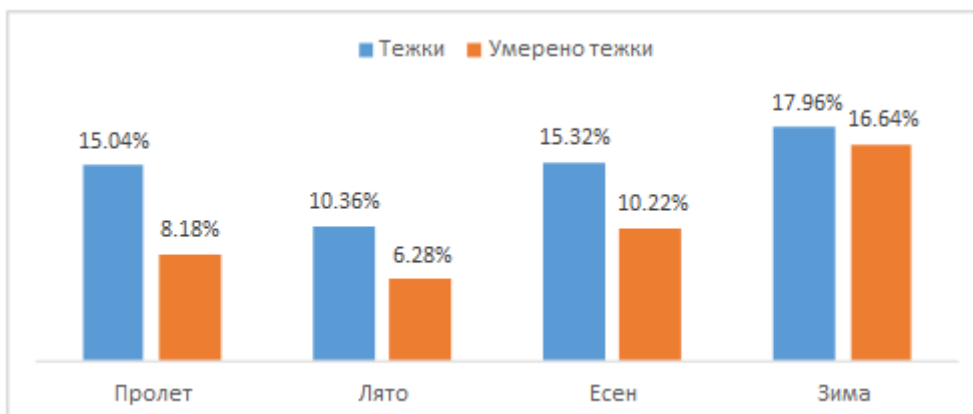
Средноседмичните нива на ФПЧ₁₀ са 50.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ и 48.17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, а средноседмичните температури са 11.82 ± 9.30 °C и 10.98 ± 9.19 °C, при умерено тежки и тежки екзацербации съответно.

Медианните стойности на средно седмичното ниво на ФПЧ₁₀ при тежките екзацербации с и без задоволителен ефект от лечението са 41.09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (30.29-55.34) и 44.54 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (32.40-61.94). Въпреки че седмичните нива на ФПЧ₁₀ са по-високи при екзацербациите с незадоволителен ефект, тази разлика не достига статистическа значимост ($p > 0.05$).

Средноседмичните температури при тежките екзацербации с и без задоволителен ефект от лечението са $12^\circ\text{C} \pm 9.42$ и $11.36^\circ\text{C} \pm 9.06$. Отчита се по-ниска средноседмична температура при екзацербациите с незадоволителен ефект от лечението, но тази разлика не достига статистическа значимост.

Наблюдава се зависимост между тежестта на екзацербациите и годишния сезон. 40.12% от умерено тежките екзацербации се случват през зимните месеци, спрямо 30.42% тежки екзацербации.

Съотношението тежки към умерено тежки екзацербации по сезони от пролет към зима е както следва: 1.87; 1.65; 1.50; 1.08. Следователно, сезонът, в който най голям- дял от екзацербациите са тежки е пролетта. Данните са представени на фигура 25.



Фиг. 25 Честота на умерено тежките и тежките екзацербации на ХОББ (представени като процент от всички екзацербации) според годишния сезон.

Увеличаването на екзацербациите през зимните месеци става основно за сметка на увеличаване на умерено тежките екзацербации.

Не се открива значимо влияние на атмосферното замърсяване върху прогнозата на тежките екзацербации.

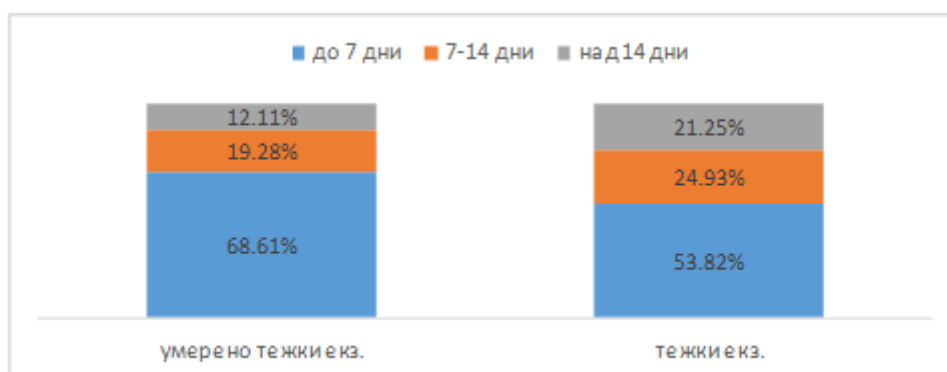
III. ДА СЕ АНАЛИЗИРАТ КЛИНИЧНИТЕ СИМПТОМИ, ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПОДДЪРЖАЩАТА ТЕРАПИЯ ПРИ УМЕРЕНО ТЕЖКИ И ТЕЖКИ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ НА ХОББ.

1. Клинични симптоми и физикални признаци при умерено тежки и тежки екзацербации.

1.1 Скорост на развитие на симптомите на екзацербация.

Времето от появата на симптоми до регистрация на екзацербацията варира от 0 до 60 дни - медианна стойност е 7 дни. В първата седмица помощ търсят 59.55% от пациентите, през втората седмица - 22.74%, а след повече от две седмици - 17.71%.

Открива се сигнификантно по-голям дял пациенти, търсещи лекарска помощ в първата седмица от началото на оплакванията в групата на умерено тежките екзацербации спрямо групата на тежките екзацербации. Хи квадрат 13.38; Df - 2; p = 0.0012. Резултатите са представени на фигура 26.

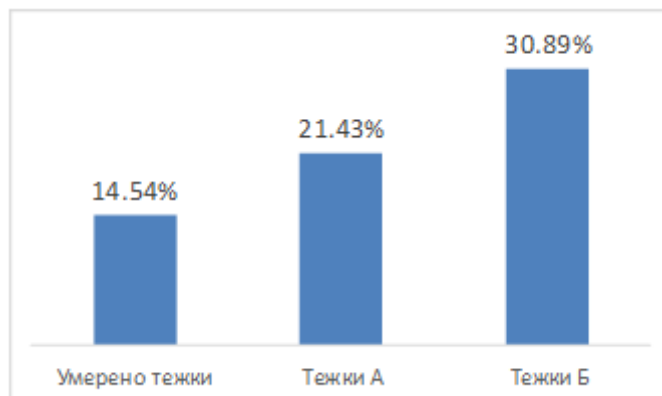


Фиг. 26 Време от началото на оплакванията до търсене на лекарска помощ при пациенти с умерено тежка и тежка екзацербация (p = 0.0012)

Пациентите посетили лекар поради екзацербация повече от две седмици след началото на симптомите са с повишен риск от тежка екзацербация спрямо тези посетили лекар в първата седмица (RR 1.3274; 95% CI 1.1422 до 1.5426; z statistic 3.694; P = 0.0002).

1.2 Периферни отоци

Периферни отоци се откриват при 20.29% (139) от всички екзацербации. При умерено тежките екзацербации тази честота е 14.54%, а сред тежки екзацербации - 24.32%. При тежките екзацербации наложили интензивно лечение без механична вентилация (Тежки Б) с отоци са 30.89%, а при тези, при което не се е наложило интензивно лечение (Тежки А), са 21.43% (60 от 280). Тези разлики са статистически значими (честотата на отоците при умерено тежки екзацербации спрямо Тежки А - $p=0.03$; умерено тежки екзацербации спрямо Тежки Б $p=0.0001$; и Тежки А спрямо Тежки Б - $p=0.03$). (Фиг. 27)



Фиг. 27 Честота на периферните отоци според тежестта на екзацербацията.

Открива се връзка между наличието на периферни отоци и стойностите на систолното артериално налягане. Медианната стойност на систолното артериално налягане е сигнификантно по-голяма при пациенти с периферни отоци спрямо тези без отоци, съответно 130 (120-140) и 120 (120-135) mmHg ($p=0.015$). Не се открива значима разлика по отношение прогнозата за изход от екзацербацията при пациенти с и без периферни отоци.

1.3 Клинични симптоми при умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ

Открива се значима разлика сред пациенти с тежки и умерено тежки екзацербации по отношение на следните клинични симптоми: температура над 37°C , болки в гърдите, задух в покой, задух при физическо усилие и кръвохрак. Данните, заедно с нивото на значимост, са представени подробно на таблица 9 и фигура 28.

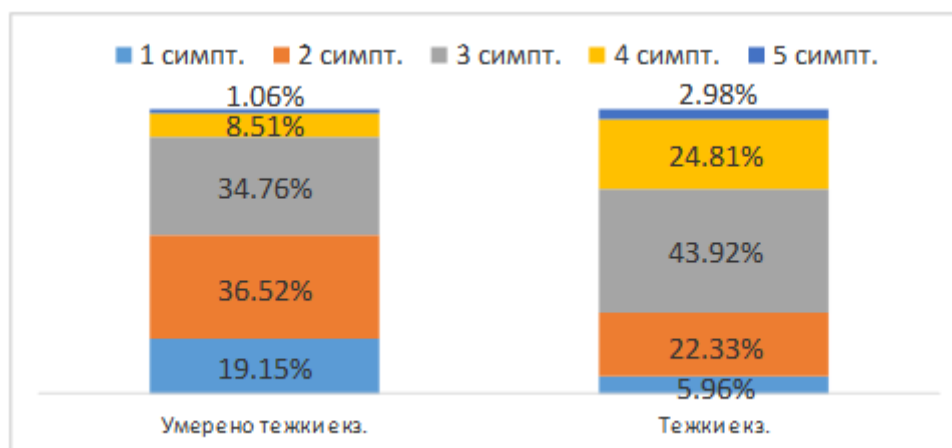
Табл. 9 Честота на клиничните симптоми според тежестта на екзацербацията. * - статически значима разлика.

	Всички n=685	Умерено тежки n=282	Тежки n=403	P=
Кашлица	83.80%	81.21%	85.61%	P=0.10
Експекторация	53.7%	53.2%	54.1%	P=0.78
Кръвохрак	4.5%	1.4%	6.7%	P=0.001*
Задух при усилие	74.3%	59.2%	84.9%	P=0.0001*
Задух в покой	9.1%	3.9%	12.7%	P=0.0001*
Температура	25.8%	22.0%	28.5%	P=0.05*
Болки в гърдите	10.4%	4.6%	14.4%	P=0.0001*
Свирене и/или хъркане в гърдите	8.5%	8.2%	8.4%	P=0.89



Фиг.28 Сигнификантни разлики в симптомите при тежки и умерено тежки екзацербации $p<0.05$.

От всички екзацербации 40.15% имат по три симптома, следвани от 28.18% с два, 18.10% с четири, 11.39% с един и 2.19% с 5 симптома. Открива се съществена разлика в структурата според броя на респираторните симптоми сред пациентите с умерено тежка и тежка екзацербация на ХОББ. Детайлно структурата е представена на фигура 29.



Фиг. 29 Честота на пациентите според броя симптоми и тежестта на екзацербацията

Средният брой симптоми на пациент в групата на умерено тежките екзацербации (2.36 ± 0.91) е значимо по-малък от средният брой симптоми в групата на тежките екзацербации (2.97 ± 0.92) $p< 0.05$; CI 95% -0.746646; -0.467563.

2. Характеристика на лабораторните показатели при тежки екзацербации на ХОББ.

2.1 Анемия.

Общо при 53.10% от тежките екзацербации се регистрира анемия, но едва при 2.67% тя е средно тежка или тежка ($Hgb < 90$ g/l). Открива се сигнификантна полова разлика - 36.52% ($n=42$) от жените и 59.72% ($n=172$) от мъжете (95% CI 12.0162 до 33.6741; Chi-squared 17.718; $p< 0.0001$). Средните стойности на хемоглобина при мъжете са 129.17 ± 19.42 g/L, а при жените - 123.50 ± 17.14 g/L. В групата на пациентите с анемия се регистрират 45.59% с незадоволителен ефект от лечението. В контролната група тази честота е 39.34%. Тази разлика обаче, не достига статистическа значимост ($p=0.22$).

2.2 Възпалителни маркери.

Възпалителните маркери, измерени сред пациентите с тежка екзацербация, са представени на таблица 10. Нивата на левкоцитите сигнификантно корелират с нивата на CRP ($r = 0.38$ $p = 0.0001$).

Табл. 10 Стойности на възпалителните маркери измерени сред пациентите с тежка екзацербация на ХОББ

Възпалителен маркер (брой измерени)	Медианна стойност	Дял пациенти над нормата	Норма
CRP (n=246)	12.20 g/l (4-32)	21.14%	40 g/l
WBC (n=383)	8.5×10^9 (6.7-10.9)	27.42%	10.5×10^9
Fibrinogen (n=174)	4.6 g/l (3.4-6.1)	51.15%	4.5 g/l

2.3 Връзка между симптоми и лабораторни показатели.

От тежките екзацербации с три критерия на Anthonisen и температура над 37°C (Група А1) са 13.39%, а с три критерия на Anthonisen, но без температура (Група А2) са 37.47%. Пациенти с тежка екзацербация и три критерия на Anthonisen, плюс температура, имат сигнификантно повишена стойност на CRP спрямо пациентите с три критерия на Anthonisen без температура. Техните нива на левкоцити и фибриноген също са повишени, но тези разлики не достигат статистическа значимост. Лабораторните показатели и нивата на значимостта са показани на таблица 11.

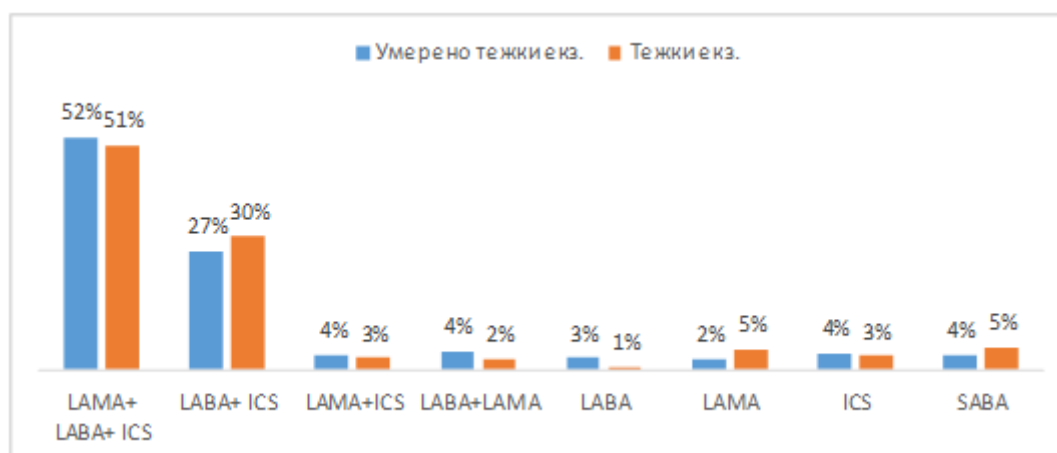
Табл. 11 Възпалителни показатели според наличието на фебрилитет при пациенти с три кардинални симптома по Anthonisen.

	CRP (g/l)	WBC $\times 10^9$	Fi (g/l)
Група А1	29.00 (12.24-109)	9.2(7.5-11.3)	4.4 (3.3-7.9)
Група А2	5.71 (2.23-17.65)	8.6 (7.1-10.3)	4.4 (3.2-6.0)
Значимост	$P = 0.0001^*$	$P = 0.13$	$p = 0.25$

Значително по-висок дял от пациентите в група А1 са провели антибиотично лечение преди хоспитализацията - 37.25%, спрямо 22.22% в група А2 ($p = 0.036$; 95% CI 0.1774 до 31.0700; Chi-squared 4.383)

3. Поддържаща терапия.

Употребата на инхалаторни препарати като поддържащо лечение сред пациентите с умерено тежки и тежки екзацербации е представено на фигура 30.



Фиг. 30 Инхалаторни комбинации като поддържаща терапия при пациенти с умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ.

Разликите във възпалителните маркери и нивото на значимост сред пациенти, използващи и не използващи ИКС в поддържащата си терапия, са представени на таблица 12.

Табл. 12 Възпалителни маркери по време на екзацербация според употребата на ИКС като поддържаща терапия.

Възпалителен маркер	Използващи ИКС	Не използващи ИКС	Значимост
Фибриноген	4.99 g/l (3.4-6.2)	5.21 g/l (3.2-6.8)	P= 0.37
CRP	11.13 g/l (3.4-29.3)	23.38 g/l (8.1-43)	P=0.02*
Левкоцити	8.6 x10 ⁹ (6.8-10.9)	7.8 x10 ⁹ (6.3-10.15)	P=0.076

Откриват се сигнификантно по-високи нива на CRP сред пациенти без ИКС в поддържащата си терапия спрямо тези без ИКС. Не се наблюдава значима разлика в стойностите на левкоцитите и фибриногена. Делът на тежки екзацербации, протичащи с повишена температура, сред пациенти ползващи ИКС е 27.63%, а при тези, които не използват - 33.96%. Тази разлика не е статистически значима (p=0.34).

Няма значима разлика в делът на пациенти използващи ИКС сред пациентите с чести екзацербации спрямо пациентите без екзацербации - 86.00% спрямо 79.03% (p=0.26).

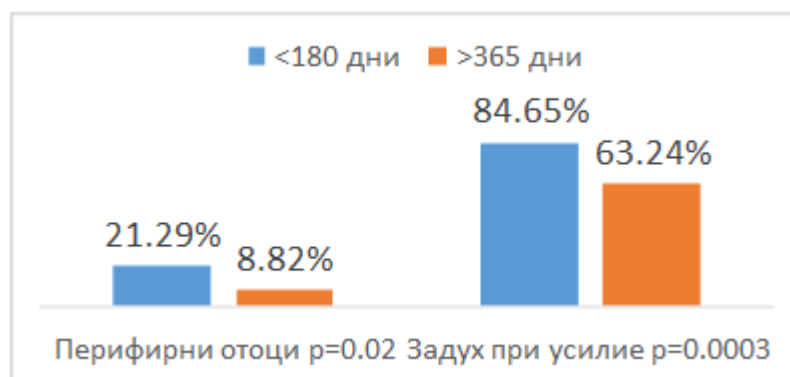
Пациентите с повторна екзацербация са разделени според поддържащата си терапия на групи, както следва: ICS+LABA+LAMA - 52.27%; ICS+LABA - 28.53% и без ICS - 16.00%. Дните до следваща екзацербация не се различават значимо в трите групи и са както следва: 170 (71-298); 163 (76-284) и 170 (77.5-318) (p=0.94);

4. Характеристика на екзацербациите според дните до следваща екзацербация.

В периода на проследяване, 375 от екзацербациите са последвани от нова екзацербация. Медианният брой дни до следваща екзацербация за изследваната група са 166 (76-297). От тях тежки екзацербации са 61.60% (n=231). Дните до следваща екзацербация след тежка екзацербация са 158 (78- 267), а след умерено тежка са 192.5 (61.5-362.5), но тази разлика не достига статистическа значимост (p= 0.19).

4.1 Симптоми и дни до следваща екзацербация.

Екзацербациите, довели до повторна екзацербация в рамките на 180 дни, протичат със значимо по-висока честота на периферни отоци (21.29% срещу 8.83%) и задух при физическо усилие (84.65% срещу 63.24%) спрямо екзацербации довели до повторна екзацербация след повече от 365 дни, при нива на значимост съответно p=0.02 и p=0.0003 (фигура 31). Не се откриват значими разлики по отношение на останалите респираторни симптоми.



Фиг. 31 Разлика в клиничните симптоми при пациенти според дните до следваща екзацербация.

4.2 Лабораторни показатели при тежки екзацербации и дни до следваща екзацербация.

Лабораторните показатели в изследваните групи са представени на таблица 13.

Табл. 13 Лабораторни показатели по време на екзацербация според дните до следваща екзацербация.

Показател	<180 дни	180-365 дни	>365 дни
Фибриноген	4.4g/l (3.4-5.1)	3.9g/l (3.1-6.1)	4.95g/l (3.8-5.7)
CRP	29.6g/l (3.7-26.0)	36.8g/l(4.3-40.3)	36.0g/l (4.5-36.7)
Левкоцити	8.90 x10⁹± 2.80*	9.10 x10 ⁹ ±3.99	7.69 x10⁹±2.59*
Хемоглобин	129.47g/l ±18.64	125.83g/l±16.39	122.65g/l±18.4

Нивата на левкоцитите при тежки екзацербации с последваща екзацербация в рамките на 180 дни са значимо по-високи спрямо нивата при такива с екзацербация след повече от 365 дни ($p < 0.05$). Не се открива статистически значима разлика в останалите лабораторни показатели.

IV. ДА СЕ ХАРАКТЕРИЗИРА ЛЕЧЕНИЕТО НА УМЕРЕНО ТЕЖКИ И ТЕЖКИ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ НА ХОББ

1. Антибиотично лечение при умерено тежки и тежки екзацербации.

Антибиотик е приложен при 88.32% ($n=605$) от всички екзацербации (умерено тежки и тежки).

Честотата на антибиотичното лечение при тежките екзацербации е значително по-висока от тази при умерено тежките екзацербации - 94.4% спрямо 80.14% при тежките ($p < 0.0001$; 95% CI 9.0089 до 19.7887; Chi-squared 33.174). Данните за назначаването на антибиотици при умерено тежки и тежки екзацербации са представени на фигура 32.

Значителна част от тежките екзацербации са лекувани с поне два венозни антибиотика - 55.09%.

Антибиотично лечение без системен кортикостероид (като монотерапия) е приложено в 35.91% от екзацербациите. Честотата на антибиотично лечение без системен кортикостероид е значително по-висока при умерено тежките спрямо тежките екзацербации - 60.64% срещу 18.61% съответно ($p < 0.00001$; 95% CI 34.7621 до 48.8497; Chi-squared 127.153). Данните за монотерапия с антибиотик при умерено тежки и тежки екзацербации са представени на фигура 32.

2. Лечение със системен кортикостероид при умерено тежки и тежки екзацербации

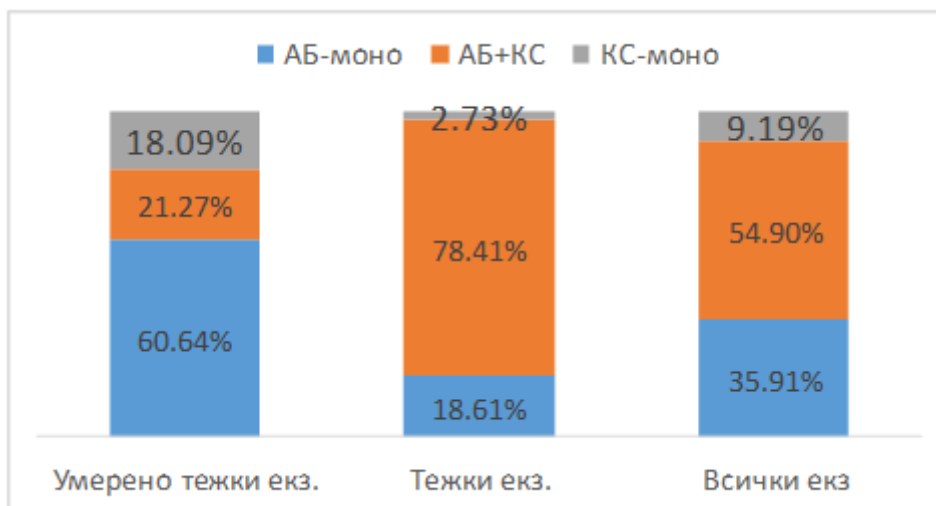
При 64.09% от екзацербациите е проведено лечение със системен кортикостероид, като едва в 9.19% от екзацербациите той е приложен като самостоятелно лечение. Честотата на лечение със системен кортикостероид е значително по-висока при тежките екзацербации спрямо умерено тежките - 81.39% спрямо 39.36%, съответно ($p < 0.0001$; 95% CI 34.7621 до 48.8497; Chi-squared 127.153)

При тежките екзацербации, употребата на системен стероид като самостоятелно лечение е значително по-ниска в сравнение с умерено тежките екзацербации - 2.98% спрямо 18.09%, съответно $p < 0.0001$ (95% CI 10.5616 to 20.5401; Chi-squared 47.469). Данните за лечението със системен кортикостероид като монотерапия при тежки и умерено тежки екзацербации са представени на фигура 32.

3. Комбинирано лечение със системен кортикостероид и антибиотик при тежки и умерено тежки екзацербации

От всички екзацербации 54.91% са лекувани с антибиотик и системен кортикостероид. Съществена е разликата в честотата на комбинираното лечение при тежките и умерено тежките екзацербации - 78.41% спрямо 21.28%, съответно $p < 0.0001$ (95% CI 50.3207 до 63.1964; Chi-

squared 218.370). Данните за комбинираното лечение антибиотик и системен кортикостероид сред тежките и умерено тежките екзацербации са представени на фигура 32.



Фиг. 32 Лечение на екзацербациите на ХОББ с антибиотик и/или системен кортикостероид.

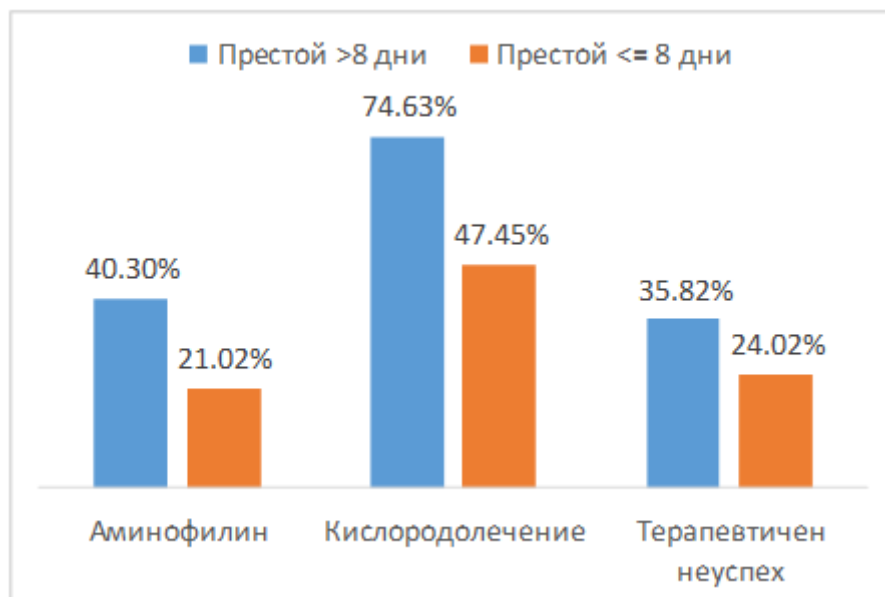
Най-голямата част от умерено тежките екзацербации са лекувани само с антибиотик, а от тежките с комбинация от антибиотик и стероид.

4. Болничен престой при тежки екзацербации.

Дните прекарани в болница показват отклонение от нормалното разпределение. Медианният болничен престой е 8 (7-8) дни. Максималният болничен престой достига до 21 дни.

При 16.63% от пациентите се е наложил болничен престой по-дълъг от минимално изисквания по клинична пътека от 2012г., който е 8 дни. Лечението на тези екзацербации е както следва: монотерапия с антибиотик - 11.94%; монотерапия със системен кортикостероид - 1.49%; комбинирана - 86.57%. Открива се по-висока честота на комбинирано лечение сред пациентите с болничен престой над 8 дни спрямо тези с по-кратък болничен престой - 86.57% срещу 77.48% съответно, но тази разлика не достига статистическа значимост ($p=0.096$).

При екзацербациите с удължен болничен престой, аминофилин е прилаган почти два пъти по-често спрямо екзацербациите с болничен престой до 8 дни - 40.30% срещу 21.02%, съответно $p=0.0008$ (95% CI 6.5399 до 32.6702; Chi-squared 11.259). При тези пациенти значително по-често е прилаган кислород - 74.63% срещу 47.45%, $p=0.0001$ (95% CI 13.8696 до 8.4417; Chi-squared 16.468). При по-голяма част от тях се отчита незадоволителен ефект от болничното лечение и необходимост от допълнителна терапия за дома - 35.82% спрямо 24.02% от пациентите с по-кратък болничен престой, $p=0.0448$ (95% CI -0.5870 до 25.2219; Chi-squared 4.027). Тези различия са представени на фигура 33.



Фиг. 33 Различия в лечението при пациенти според болничния престой.

Пациентите с престой седем или осем дни показват смъртност в рамките на една година от 15.28%, а пациентите с престой 9 и повече дни болничен престой - 18.18%, като тази разлика не достига статистическа значимост. Дните до настъпване на смърт след екзацербацията сред починалите с престой седем или осем дни и тези с престой над девет дни са 395 (200-658) и 334.5 (123-635) $p=0.18$ съответно.

V. ДА СЕ ХАРАКТЕРИЗИРАТ ЕКЗАЦЕРБАЦИИТЕ ДОВЕЛИ ДО РЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ В ДЕВЕТДЕСЕТ ДНЕВЕН СРОК

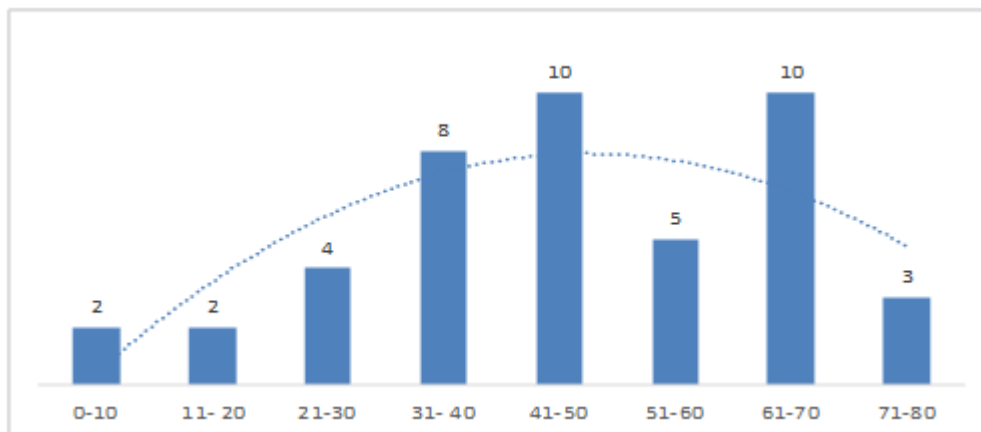
1. Анализ на екзацербациите довели до рехоспитализация.

От 403 тежки екзацербации, 49.13% ($n=198$) са осъществили поне една рехоспитализация за периода 2012-2014г.

До 90-ти ден след изписване, рехоспитализация се наблюдава при 11.17% ($n=45$) от тежките екзацербации. Те са реализирани от 31 пациента. Честотата на рехоспитализации в 90 дневен срок по десетдневия е представена на таблица 14 и фигура 34. При 22.22% от екзацербациите довели до рехоспитализация в 90 дневен срок е надхвърлен минималния престой според изискванията на НЗОК през 2012г. от 8 дни. При голям дял от тях (28.89%) се е наложило интензивно лечение без механична вентилация.

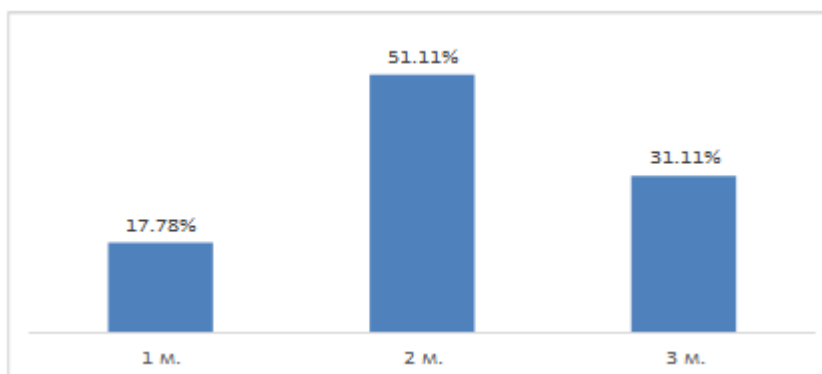
Таблица 14 Рехоспитализации до 90-ти ден след изписване разпределени по десетдневия.

	Брой	Процент %
0-10 ден	2	4.44
11-20 ден	2	4.44
21-30 ден	4	8.89
31- 40 ден	8	17.78
41-50 ден	10	22.22
51-60 ден	5	11.11
61-70 ден	10	22.22
71-80 ден	3	6.67
81-90 ден	1	2.22



Фиг. 34 Рехоспитализации до 90-ти ден след изписване разпределени по десетдневия.

Месечната честота на рехоспитализациите е както следва: 1 месец 17.78% (1.99% от всички тежки екзацербации); 2 месец 51.11% (5.71% от всички тежки екзацербации); 3 месец 31.11% (4.47% от всички тежки екзацербации). Данните са представени на фигура 35.



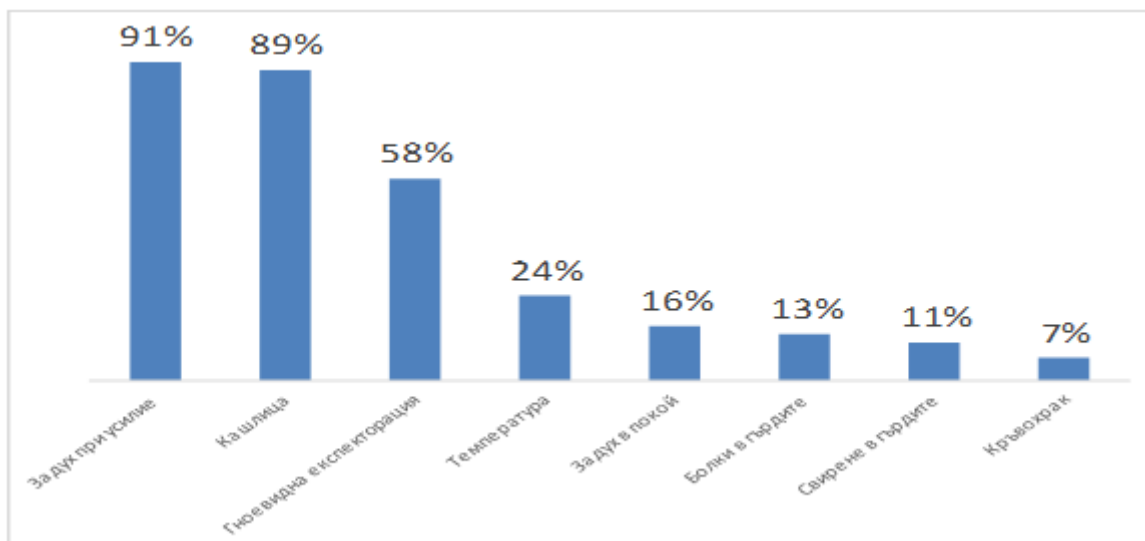
Фиг. 35 Честота на рехоспитализациите до 90-ти ден след изписване разпределени по месеци.

1.1 Демографска характеристика

Средна възраст, на която е осъществена екзацербацията довела до рехоспитализация в 90 дневен срок, е 69.16г. \pm 8.55, като 44.44% от тях са осъществени от жени.

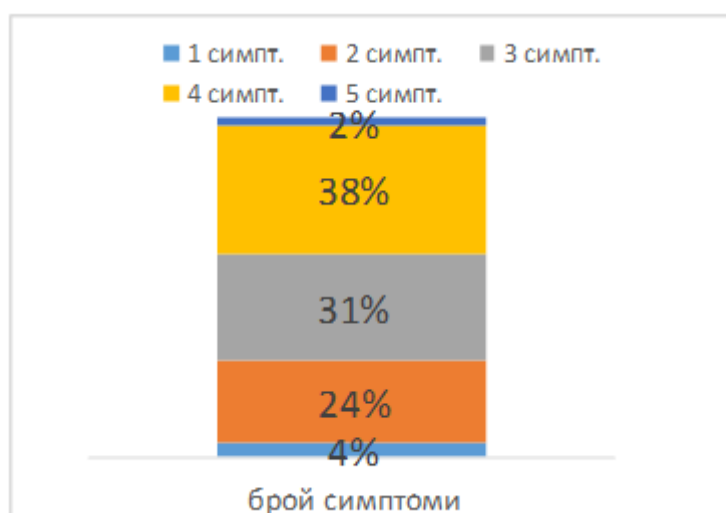
1.2 Симптоми при екзацербациите довели до рехоспитализация в 90 дневен срок.

При 31.43% от екзацербациите довели до рехоспитализация в 90 дневен срок, симптомите датират повече от една седмица. При 20% от тях е проведено предварително лечение с антибиотик и/или системен кортикостероид. При 35.56% от тези екзацербации, пациентите са с хипертония при приема и при 2.22% са с хипотония. Наблюдава се и умерено висока честота на периферни отоци - при 28.89%. Голяма част от екзацербациите са протекли със симптоми на задух при физическо усилие, кашлица и експекторация от гноевидни храчки. Честотата на симптомите е представена на фигура 36.



Фиг. 36 Честота на симптомите при пациенти с екзацербация довела до рехоспитализация в 90-дневен срок.

По-голяма част от пациентите с екзацербация довела до рехоспитализация в 90 дневен срок са имали три и повече респираторни симптома. Данните са представени на фигура 37.



Фиг.37 Честота на респираторните симптома на пациент при пациенти с екзацербация довела до рехоспитализация в 90-дневен срок.

1.3 Характеристика на лабораторните показатели при екзацербации довели до рехоспитализация в 90 дневен срок.

Анемия (хемоглобин под 130g/l) се наблюдава при 37.78 % от случаите, като средно тежки (хемоглобин 90-60g/l) и тежки (хемоглобин под 60g/l) анемии не се откриват.

Стойностите на възпалителните маркери по време на екзацербация довела до рехоспитализация са представени на таблица 15.

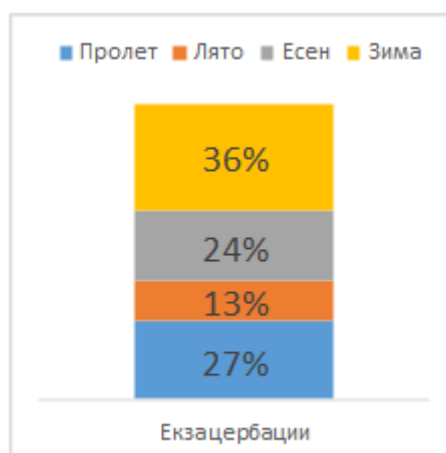
Табл. 15 Средни стойности на възпалителните маркери при пациенти с екзацербация довела до рехоспитализация в 90-дневен срок.

Възп. маркер	Стойност	Норма
Фибриноген	4g/l (3.6-4.8)	< 4.5 g/l
Левкоцити	8.43x 10 ⁹ ±2.58	< 10.5 x10 ⁹
CRP	14.78g/l (5.0-27.74)	< 5g/l

1.4 Разпределение на екзацербациите довели до рехоспитализация по сезони.

Най-висока честота на екзацербациите довели до рехоспитализация в 90 дневен срок се наблюдава през зимните месеци, а най-ниска през летните месеци.

Данните за разпределението на хоспитализациите според сезона са представени на фигура 38.



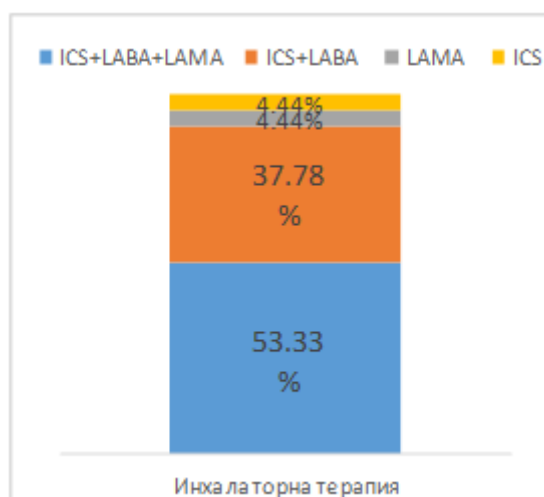
Фиг. 38 Разпределение на екзацербациите довели до рехоспитализация в 90 дневен срок по сезони

1.5 Лечение при екзацербации довели до рехоспитализация в 90 дневен срок.

При 100% са прилагани венозни антибиотици, а при 51.11% те са поне два. При 73.33% (33) са прилагани венозни КС. При 33.33% (15) е прилаган аминофилин. Комбинация АБ + КС +аминофилин +кислород е приложена при 28.89% (13). При 31.11% (14) екзацербации се е наложило допълнително лечение за дома след дехоспитализация.

1.6 Поддържаща терапия при пациенти с екзацербации довели до рехоспитализация в 90 дневен срок.

Поддържащата терапия при тези пациенти е представена на фигура 39.



Фиг.39 Поддържащо лечение при пациенти с екзацербация довела до рехоспитализация в 90 дневен срок.

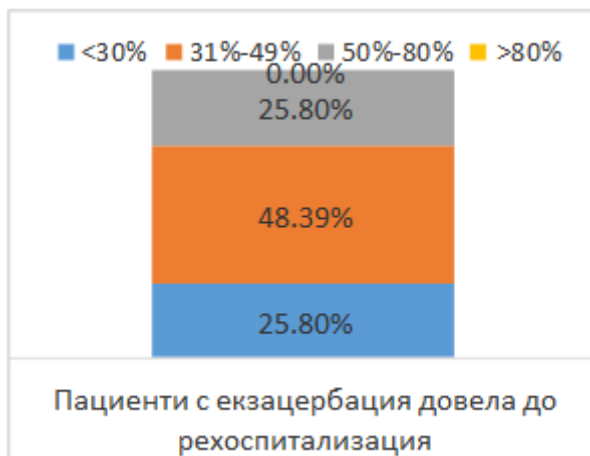
2. Характеристика на пациентите осъществили екзацербация довела до рехоспитализация в 90 дневен срок.

Пациентите осъществили рехоспитализация в 90 дневен срок представляват 6.67% от всички пациенти с ХОББ и 10.00% от всички пациенти, осъществили поне една екзацербация за периода

2012г- 2013г. Те обаче са отговорни за 22.34% (n=153) от всички екзацербации. Възрастта към началото на проследяването е 67.09 ± 9.43 , като 61.29% от тях са мъже (n=19).

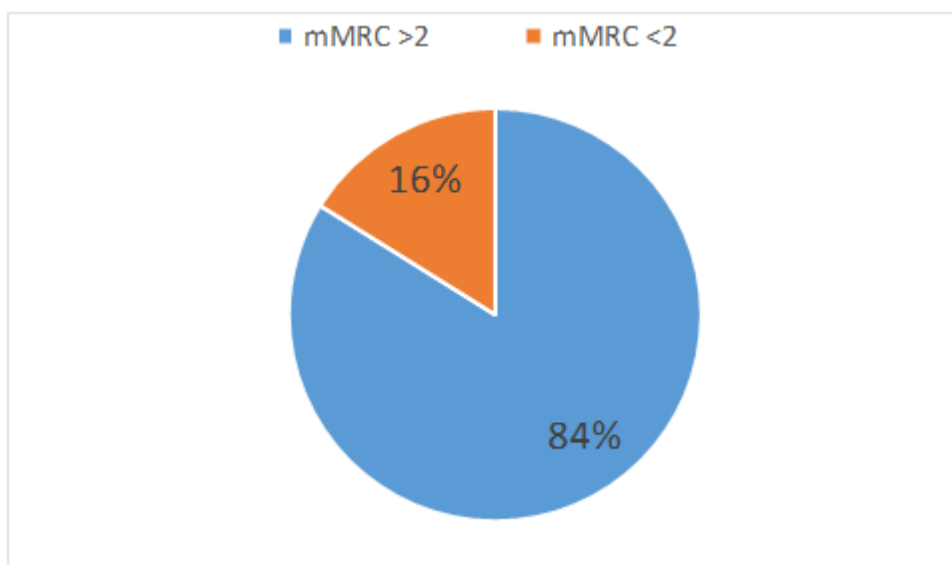
2.1 Разпределение на пациентите по GOLD и рискови фактори за развитие на ХОББ

Средното FEV_1 като процент от предвиденото е $40.23 \pm 13.66\%$. Пациенти с лека обструкция не се откриват. Пациентите с умерено тежка обструкция са 25.80%, с тежка обструкция са 48.39%, а с много тежка обструкция са 25.80%. Данните са представени на фигура 40.



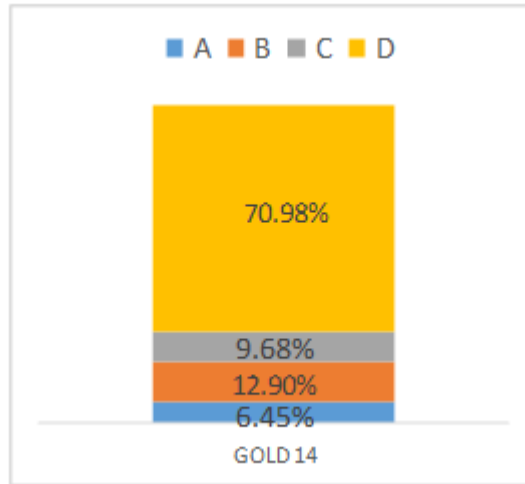
Фиг. 40 Разпределение на пациентите с рехоспитализация в 90-дневен срок според тежестта на обструкцията.

Делът на пациенти с малко симптоми (<2г. mMRC) е 16.13% (5) а на пациенти с много симптоми е 83.87%. Данните са представени на фигура 41.



Фиг. 41 Разпределение на пациентите според тежестта.

Според класификацията на GOLD от 2011г., пациентите се разпределят както следва: 6.45% - група А; 12.90% - група В; 9.68% - група С; 70.98% - група D. Данните са представени на фигура 42.

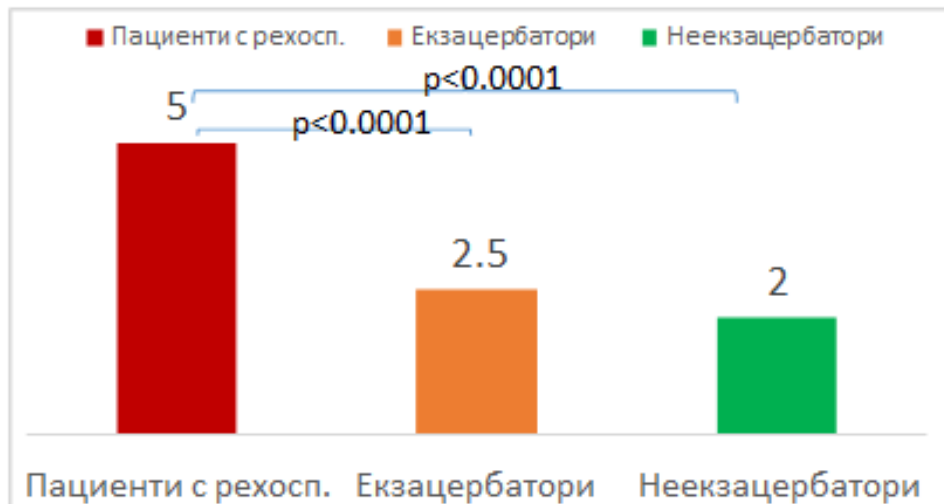


Фиг. 42 Разпределение на пациентите с рехоспитализация според класификацията на GOLD от 2011г.

Висок дял от пациентите са настоящи или бивши пушачи - 75% са с 42.14 ± 18.81 ПКГ. Значителна част от тях съобщават и за професионални вредности, като 58% съобщават, че са работили в среда с вредности повече от 10 години.

2.2 Придружаващи заболявания.

Пациентите, осъществили рехоспитализация в 90 дневен срок, са с висока честота на придружаващи заболявания. Медианен брой коморбидности на пациент с рехоспитализация в рамките на 90 дни е 5 (3-6), при пациенти с поне една екзацербация за периода на проследяване е 2.5 (1-4), а при пациенти без екзацербация е 2 (1-4). Пациентите с рехоспитализации имат сигнификантно повече придружаващи заболявания спрямо пациенти с една екзацербация за периода на проследяване и пациенти със стабилна ХОББ ($p < 0.0001$). Резултатите са представени на фигура 43.



Фиг.43 Брой придружаващи заболявания на пациент при пациенти с рехоспитализация, екзацербатори и неекзацербатори.

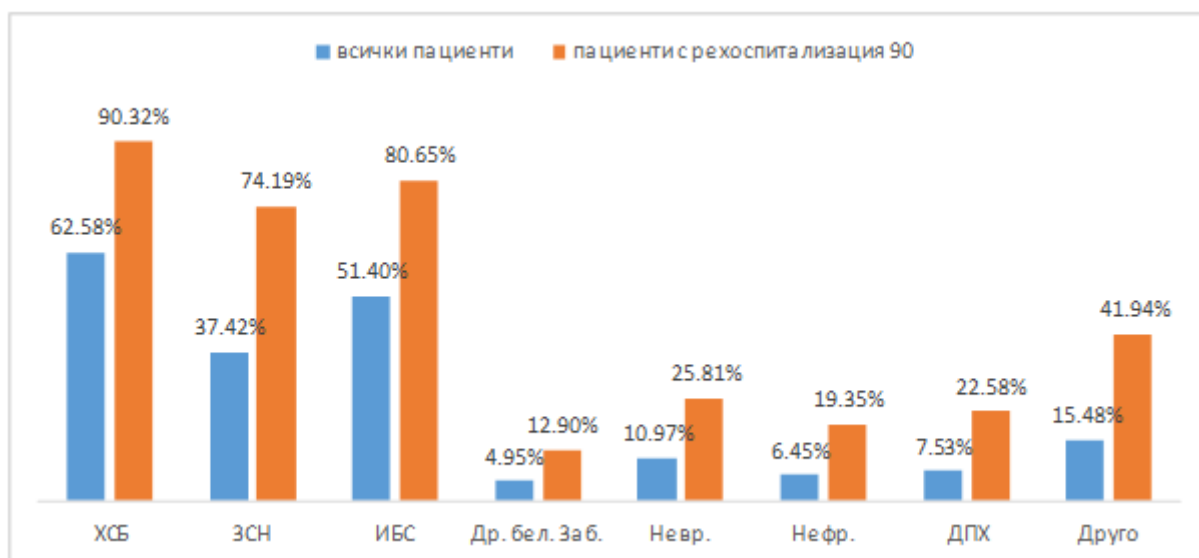
Не се открива сигнификантна разлика в броя коморбидности на пациент сред пациенти с поне една екзацербация, но без рехоспитализация в 90 дневен срок, и тези със стабилна ХОББ ($p=0.11$).

В сравнение с останалата част от изследваните пациенти, тези с рехоспитализация в деветдесет дневен срок имат значително по-високи честоти на ХСБ, ЗСН, ИБС, други белодробни

заболявания, неврологични, нефрологични, урологични и други заболявания. Данните за честотите на придружаващите заболявания при пациенти с и без рехоспитализация в рамките на 90 дни заедно с нивата на значимост са представени на таблица 16 и са графично изобразени на фигура 44.

Табл.16 Сравнение в честотата на придружаващите заболявания при пациенти с рехоспитализация в 90-дневен срок и останалите пациенти.

Заболяване	Брой (с рехоспитализация)	Процент (с рехоспитализация)	Брой (без рехоспитализация)	Процент (без рехоспитализация)	p
ХСБ	28	90.32%	291	62.58%	0.0018
ЗСН	23	74.19%	174	37.42%	0.0001
ИБС	25	80.65%	239	51.40%	0.0016
ТБК	4	12.90%	29	6.24%	0.15
Белодробен рак	2	6.45%	28	6.02%	0.92
Други белодробни заболявания	4	12.90%	23	4.95%	0.05
ЗД	6	19.35%	68	14.62%	0.47
Неврологични	8	25.81%	51	10.97%	0.013
Гастроинтестинални	6	19.35%	55	11.83%	0.21
Нефрологични	6	19.35%	30	6.45%	0.007
Онкокологични	3	9.68%	33	7.10%	0.59
ДПХ	7	22.58%	35	7.53%	0.0036
Други	13	41.94%	72	15.48%	0.0001



Фиг. 44 Сигнификантни разлики в честотата на придружаващите заболявания при пациенти с рехоспитализация в 90-дневен срок и останалите пациенти ($P < 0.05$).

2.3 Честота на екзацербациите при пациенти с екзацербация довела до рехоспитализация.

Пациенти с рехоспитализация в 90 дневен срок имат значително по-висока честота на екзацербациите годишно спрямо останалите екзацербатори в изследваната група. За периода на проследяване, пациентите с рехоспитализация са имали 2 (1-3) екзацербации годишно, а

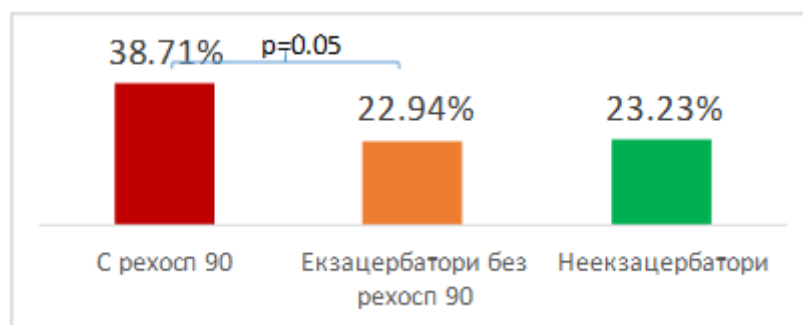
останалите екзацербатори са имали 1 (0-1) екзацербации годишно ($p < 0.0001$). Данните за годишните честоти на екзацербациите по години са представени на таблица 17.

Табл. 17 Честота на екзацербациите (екзацербации/пациент/годишно) при пациенти с рехоспитализация₉₀ и останалите екзацербатори.

		Пациенти с рехоспитализация в 90 дневен срок	Екзацербатори без рехоспитализация в 90 дневен срок	Значимост
2012г	Брой пациенти	31	279	
	Брой екзацербации	45	238	
	Годишна честота (Ср/ мед.)	1.45±1.03 1 (1-2)	0.85± 0.74 1(0-1)	P<0.0001
2013 г.	Брой пациенти	28	259	
	Брой екзацербации	61	145	
	Годишна честота (Ср/ мед.)	2.18±1.42 2 (1-3)	0.56±0.72 0 (0-1)	P<0.0001
2014 г.	Брой пациенти	28	244	
	Брой екзацербации	47	149	
	Годишна честота (Ср/ мед.)	1.67±1.22 1 (1-2.5)	0.61±0.81 0 (0-1)	P<0.0001
2012 г. – 2014 г.	Средногодишна честота на екзацербации	1.76±1.24	0.68±0.76	
	Медианна годишна честота на екзацербации	2 (1-3)	1 (0-1)	P<0.0001

2.4 Смъртност сред пациентите с рехоспитализация в 90 дневен срок.

Смъртността на изследваните пациенти е оценена за 4 години. За този период са починали 38.71% от пациентите с рехоспитализация и 22.94% от екзацербаторите, като тази разлика е сигнификантна при ниво на значимост $p=0.05$ (95% CI -1.9294 до 35.4676; Chi-squared 3.737). За сравнение за периода от групата на неекзацербаторите са починали 23.23%. Не се открива сигнификантна разлика при 4 годишната смъртност сред пациенти със стабилна ХОББ и пациенти с поне една екзацербация на ХОББ, но без рехоспитализация в рамките на 90 дни. Данните са представени на фигура 45.



Фиг.45 Четири годишна смъртност сред пациенти с рехоспитализация₉₀, останалите екзацербатори и неекзацербатори

VI. ДА СЕ ОПРЕДЕЛИ ПРОГНОЗАТА НА УМЕРЕНО ТЕЖКИ И ТЕЖКИ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ НА ХОББ И ДА СЕ ИДЕНТИФИЦИРАТ ФАКТОРИТЕ, КОИТО ВЛИЯТ ВЪРХУ НЕЯ.

1. Прогноза на умерено тежките екзацербации.

От 282 умерено тежки екзацербации в рамките на 1 година, 6.03% (n=17) са завършили със смърт. Пациентите са починали след поне 90 дни от регистриране на екзацербацията, като от тях 29.41% са починали в болница. Дните до настъпване на смърт след умерено тежка екзацербация при починалите са значително повече - 184.53 ± 80.76 спрямо дните до смъртта при починалите след тежка екзацербация в рамките на една година - 135.95 ± 104.58 ($p=0.02$).

Към момента на екзацербацията, починалите са на възраст 70.35 ± 9.73 години. От тях 26.67% са жени.

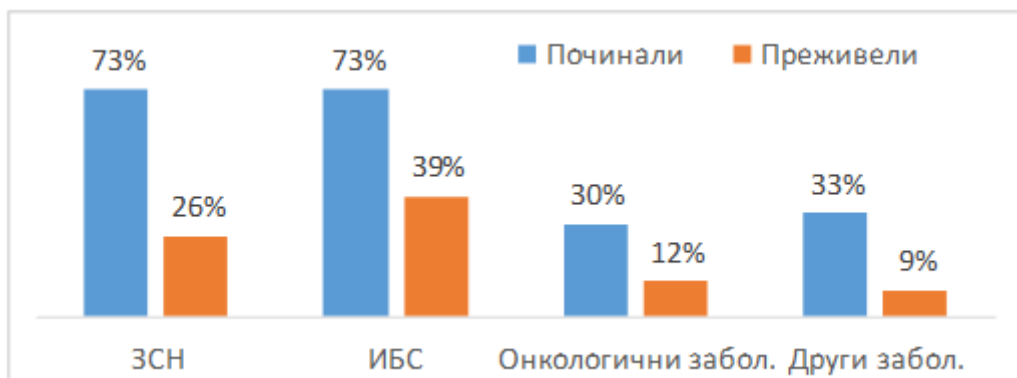
Починалите са с по-тежка обструкция спрямо преживелите една година - медианно ФЕО1 като процент от предвиденото е 37% (29%-43%) спрямо 49% при преживелите една година (38-65%) ($p=0.004$). Резултатите са представени графично на фигура 46.



Фиг. 46 Разлика в нивото на обструкция сред умерено тежките екзацербации според прогнозата им ($p<0.05$).

Починалите пациенти в рамките на една година след умерено тежка екзацербация, представляват 3.23% от всички проследени. Въпреки това, те са осъществили 6.86% от всички екзацербации. За периода на проследяване, 53.33% от тези пациенти (спрямо 38.15% от преживелите) са имали поне една тежка екзацербация ($p=0.25$). Медианният брой екзацербации на пациент годишно е 1 (0-1).

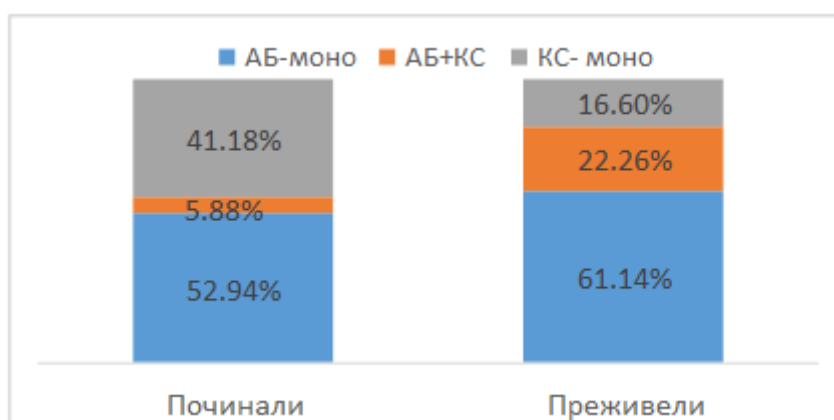
Пациентите, починали една година след умерено тежка екзацербация, имат сигнификантно по висока честота на застойна сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, онкологични заболявания, както и други придружаващи заболявания спрямо пациентите преживели една година. Сигнификантните разлики са представени на фигура 47.



Фиг. 47 Значими различия в честотата на придружаващите заболявания според прогнозата на умерено тежките екзацербации ($p < 0.05$).

Не се откриват сигнификантни разлики по отношение на времето от началото до регистрацията на екзацербацията, наличието на периферни отоци и стойностите на артериално налягане и кислородната сатурация. Липсва значимост по отношение на клиничните симптоми в двете групи.

Откриват се съществени различия в лечението между починалите и преживелите една година след умерено тежка екзацербация. При починалите значително по-рядко е използван антибиотик като монотерапия или в комбинация със системен кортикостероид - при 58.82% от екзацербациите, в сравнение с преживелите една година - 83.40%, $p = 0.019$ (95% CI -0.2686 до 52.6293; Chi-squared 5.481). При починалите пациенти се открива значително по-висока честота на монотерапия със системен кортикостероид по време на умерено тежка екзацербация - 41.18%, спрямо 16.60% при преживелите, $p = 0.01$ (95% CI 0.9633 до 50.9984; Chi-squared 6.094). Данните за различието в лечението на умерено тежките екзацербации при починали и преживели в срок от 1 година са представени на фигура 48.

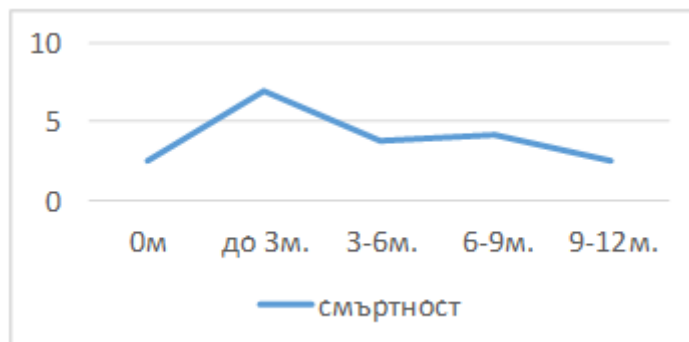


Фиг. 48 Разлики в лечението на умерено тежките екзацербации с благоприятна и неблагоприятна прогноза.

2. Прогноза на тежките екзацербации.

От 403 тежки екзацербации, 19.85% ($n=80$) са завършили със смърт в рамките на 1 година. Вътреболничната смъртност е 2.48% за всички тежки екзацербации. Смъртност в рамките на три месеца - 6.95%; от 3 до 6 месеца - 3.72%; от 6 до 9 месеца - 4.22%; и от 9 до 12 месеца - 2.48%. Данните са представени графично на фигура 49.

Фиг. 49 Смъртност при тежки екзацербации на ХОББ в рамките на една година разпределена по тримесечия.



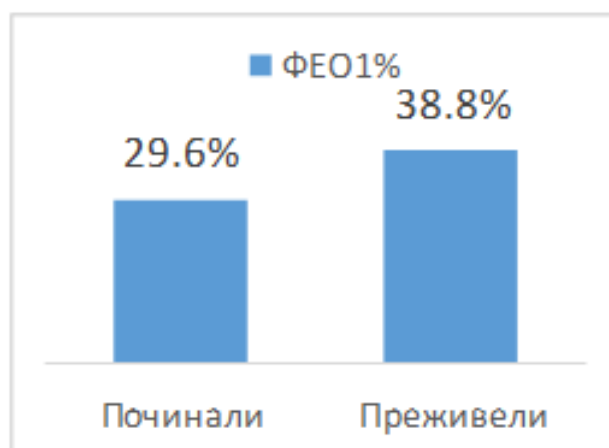
След дехоспитализация, 35.42% от починалите са починали в болница, съответно по отделения: 14.58% - Пневмология и фтизиатрия; 4.17% - Реанимация и интензивно лечение; 4.17% - Гръдна хирургия; 4.17% - Кардиология; 4.17% - онкология и 4.17% - Коремна хирургия. Резултатите са представени на фигура 50.



Фиг. 50 Разпределение на починалите в рамките на една година пациенти след тежка екзацербация на ХОББ според мястото на настъпване на смърт.

2.1 Разлики между пациентите според изхода от екзацербацията.

Не се открива значима разлика по отношение на възрастта към датата на екзацербацията при починалите и преживелите една година пациенти след тежка екзацербация - 69.33г.±10.32г. спрямо 68.60г.±8.91г. ($p=0.28$). Починалите пациенти са със значително по-тежка обструкция - медианно ФЕО1 29.6% (22-48.8) спрямо преживелите - 38.8% (28.8-54.0), $p=0.0068$. Данните са представени на фигура 51.



Фиг. 51 Тежест на обструкцията при пациенти с ХОББ според прогнозата на тежките екзацербации.

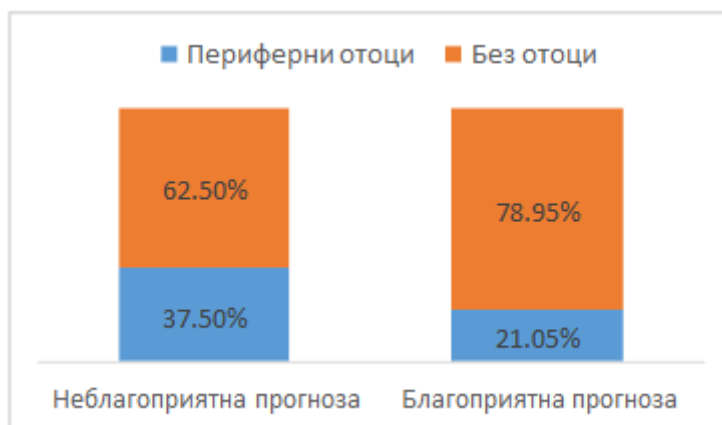
Няма разлика по отношение на тютюнопушенето в двете групи. Медианните стойности на изпушените пакетогодини са съответно 37.3 (20-50) и 37.83 (20-50) в групите с благоприятен и неблагоприятен изход от екзацербацията.

2.2 Разлики в симптомите при тежките екзацербации с благоприятна и неблагоприятна прогноза.

Няма разлика във времето от началото на симптомите до хоспитализация в двете групи - медианно 7 дни (5-14 дни).

При регистриране на екзацербацията, починалите пациенти са имали по-ниско систолно налягане - 120 (110-130) спрямо преживелите 120 (120-140), $p=0.007$. Няма разлика по отношение на диастолното налягане - 80 (70-80).

Сред екзацербациите с неблагоприятна прогноза в рамките на една година, честотата на периферните отоци при хоспитализация е сигнификантно по-висока от тази при екзацербации с благоприятна прогноза - 37.50% срещу 21.05% съответно ($p=0.002$). (Фиг. 52)



Фиг. 52 Честота на периферните отоци при тежка екзацербация според прогнозата им.

Не се установяват значими разлики между двете групи екзацербации в честотата на клиничните симптоми като: кашлица, гноевидна експекторация, кръвохрак, задух при усилие, задух в покой, повишена температура и болки в гърдите.

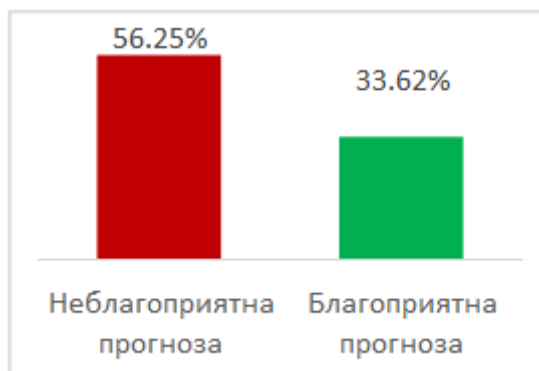
Няма разлика по отношение броя на симптомите при постъпване в двете групи - 2.93 ± 0.98 за групата на починалите в рамките на една година и 2.98 ± 0.89 за групата на преживелите ($p=0.34$).

2.3 Разлика в лечението при тежки екзацербации с благоприятна и неблагоприятна прогноза.

Не се открива съществена разлика в честотата на проведеното лечение с антибиотик или системен кортикостероид преди хоспитализацията между групите екзацербации с неблагоприятна и благоприятна прогноза в рамките на една година - 21.25% и 25.39% съответно ($p=0.44$).

Болничният престой е скъсен при екзацербациите с неблагоприятна прогноза - 7 дни (6-8) спрямо екзацербациите с благоприятна прогноза - 8 дни (7-8), $p=0.0025$.

Честотата на интензивно лечение без механична вентилация е сигнификантно по-висока сред екзацербациите с неблагоприятна прогноза спрямо тези с благоприятна (фиг. 53) - 56.25% спрямо 33.62% съответно ($p=0.0002$).

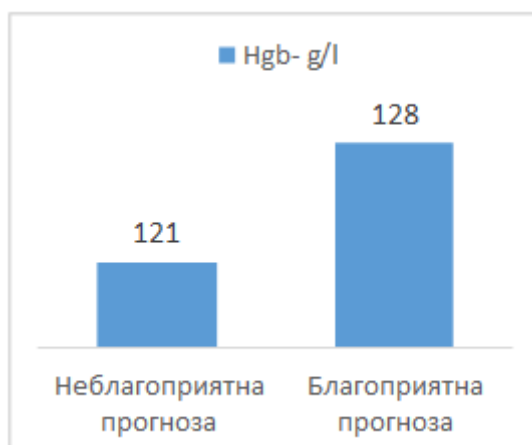


Фиг. 53 Разлика в необходимостта от интензивно лечение без механична вентилация на тежките екзацербации според прогнозата им.

При екзацербациите с неблагоприятна прогноза по-често се налага допълнително лечение в дома след дехоспитализация с перорални средства (антибиотик и/или системен кортикостероид) спрямо екзацербациите с благоприятна прогноза, но тази разлика не достига статистическа значимост - 30% спрямо 24.77% ($p=0.34$).

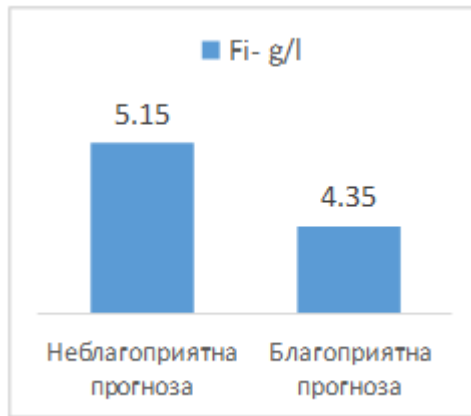
2.4 Лабораторни показатели.

Пациентите с неблагоприятна прогноза имат по-ниски стойности на хемоглобина спрямо тези с благоприятна прогноза - $121.96 \text{ g/l} \pm 17.19$ срещу 128.83 ± 24.48 ($p=0.012$). За екзацербации протекли с хемоглобин под 105 g/l относителният риск за неблагоприятна прогноза за една година е повишен 2.79 пъти, $p < 0.0001$ (95% CI 1.8414 до 4.2280; z statistic 4.839) (Фиг.54)



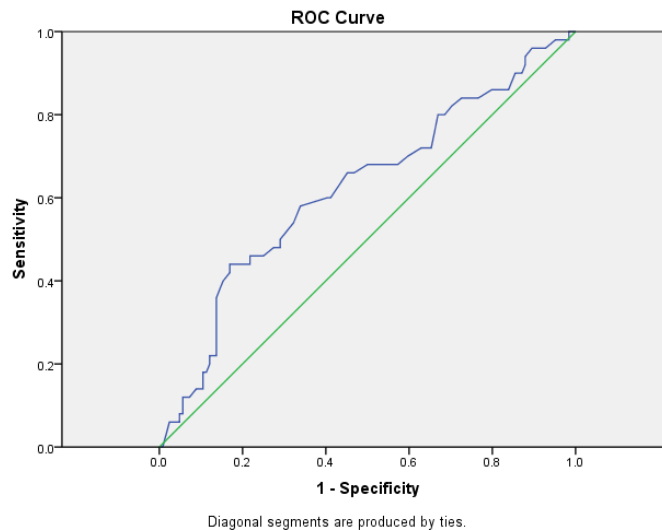
Фиг. 54 Разлика в средните стойности на хемоглобина, при пациенти с тежка екзацербация, според прогнозата им.

При тях се откриват и по-високи стойности на фибриноген - 5.15 g/l (3.7-7) срещу 4.35 g/l (3.3- 5.55), $p=0.05$. (Фиг. 55)



Фиг. 55 Разлика в стойностите на фибриногена по време на тежки екзацербации според прогнозата им.

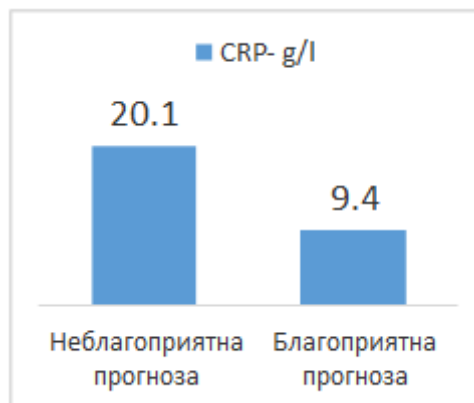
Екзацербации протекли със стойности на фибриногена над 4.55 g/l са с относителният риск за неблагоприятна прогноза 2.69, $p=0.0001$ (95% CI 1.6587 до 4.3472; z statistic 4.019) (Фиг. 56)



Фиг. 56 Площ под кривата при използването на стойностите на фибриноген като предиктор за прогноза на екзацербациите.

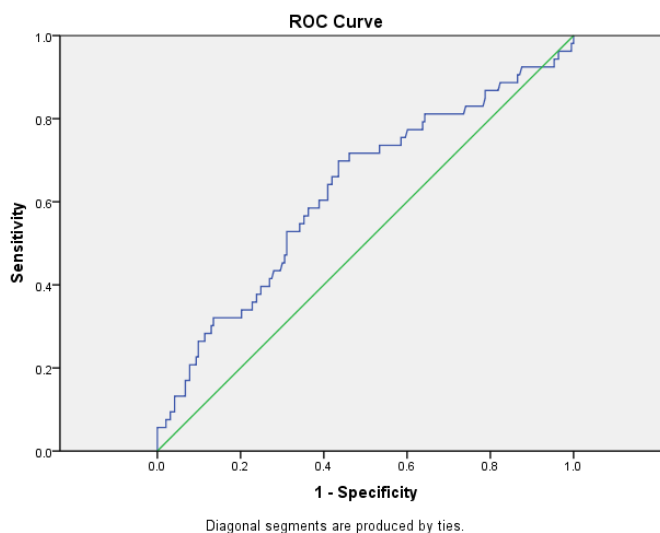
Методът е статистически значим при ниво на значимост $p=0.011$, с чувствителност 66% и специфичност 70.97%.

При пациентите с неблагоприятна прогноза се установяват и по-високи нива на CRP - 20.8 g/l (7.56- 74.45) спрямо 9.44 g/l (3.38- 28.39), $p=0.05$ (Фиг. 57)



Фиг. 57 Разлика в стойностите на CRP при тежки екзацербации според прогнозата им.

Завишените стойности на CRP биха могли да послужат като предиктор за неблагоприятна прогноза. Екзацербации протекли с нива на CRP над 12.35 g/l, имат 2.39 (RR) пъти по-висок риск за смърт в рамките на една година, спрямо тези протекли с по-ниски нива на CRP (чувствителност на метода - 69.81%, специфичност - 56.48%, $p=0.005$). (Фиг. 58)



Фиг. 58 Площ под кривата при използването на стойностите на CRP като предиктор за прогноза на екзацербациите.

По отношение на нивата на лейкоцитите не се наблюдава статистическа значимост - 8.5×10^9 (6.7-10.5) срещу 9×10^9 (7-12), $p > 0.05$.

Комбинация от CRP над 12.35 g/l и фибриноген над 4.55g/l не носи практическо предимство при откриване на екзацербации с неблагоприятна прогноза. При комбинация от тези показатели чувствителността спада до 59.46%, а специфичността до 62.03%.

2.5 Придружаващи заболявания.

По отношение на придружаващите заболявания, единствено наличието на онкологични заболявания е сигнификантно по-високо сред пациентите с лоша прогноза - 23.64% спрямо 12.35% ($p=0.0445$). Отбелязва се и тенденция за по-честа ЗСН и придружаващи белодробни заболявания -67.27% и 27.27% съответно при починалите, спрямо 54.94% и 16.05% при преживелите.

2.6 Преживяемост сред пациенти според историята за екзацербации в предходната година.

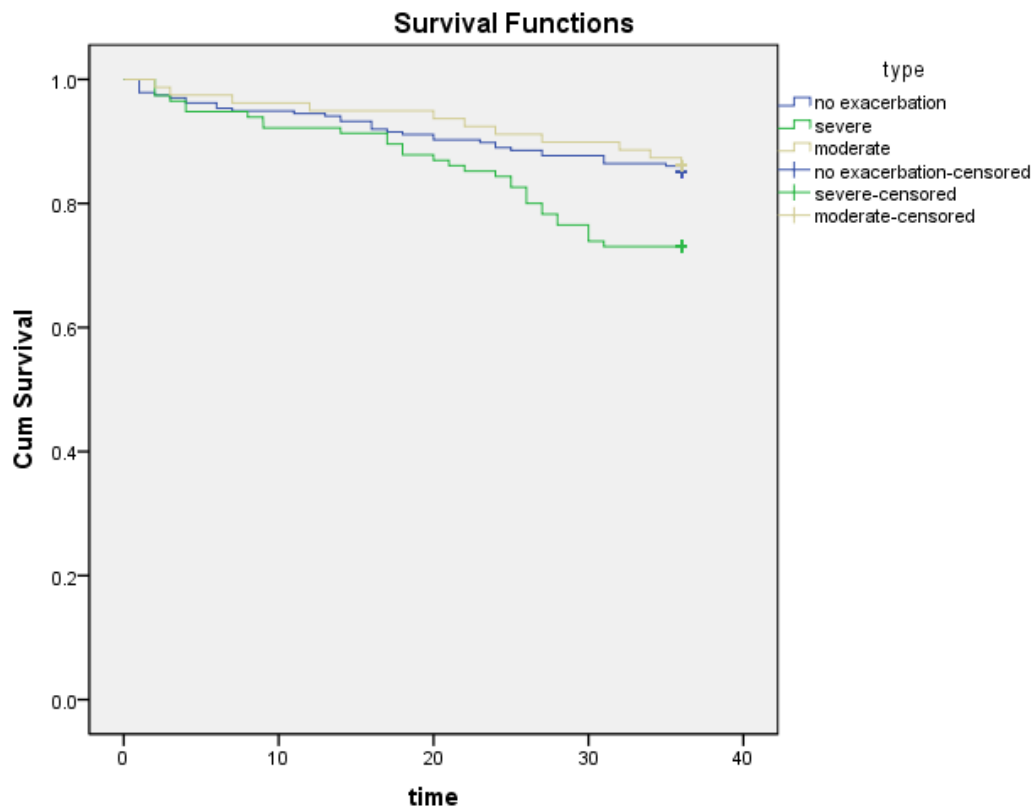
Преживелите първата година от проследяването са 92.47% (430). Те са разпределени в три групи според екзацербациите, които са осъществили. Пациенти, които са имали тежка екзацербация (Група 1) през 2012г. са 26.74% (115), а тези с умерено тежка екзацербация (Група 2) - 18.37% (79), тези без екзацербация са 54.88% (236). Тяхната преживяемост е оценена в следващите тридесет и шест месеца.

Пациентите без екзацербации са със средна преживяемост 33.04 ± 0.57 месеца, тези с умерено тежка екзацербация - 33.76 ± 0.84 месеца, а пациенти с тежка екзацербация са с преживяемост 31.28 ± 0.87 месеца. Преживяемостта при пациенти с история за поне една тежка екзацербация в предходната година е сигнификантно по-ниска от преживяемостта при пациенти с умерено тежка екзацербация и такива без екзацербация при ниво на значимост $p=0.01$. Данните са представени на фигура 59 и таблица 18.

Табл. 18 Три годишна преживяемост при пациенти с ХОББ според историята за екзацербации в предходната година.

	Средна преживяемост (месеци)
Тежки екз.	31.28± 0.87
Умерено тежки екз.	33.76± 0.84
Без екз.	33.04± 0.57

Поради съществено припокриване на доверителните интервали при пациенти с умерено тежка екзацербация и без екзацербация разликата в преживяемостта на двете групи макар и сигнификантна не е клинично значима.



Фиг. 59 Три годишна преживяемост при пациенти с ХОББ според историята за екзацербации в предходната година. (no exacerbation - пациенти без екзацербация в предходната година; moderate - пациенти с умерено тежки екзацербации в предходната година; severe – пациенти с тежки екзацербации в предходната година)

ОБСЪЖДАНЕ

ХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ХОББ СПОРЕД СКЛОННОСТТА ИМ КЪМ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ

В проучването са взели участие 465 пациента с ХОББ. Средната възраст е 67,12г. \pm 9,93г., като преобладаващата част от тях са мъже - 72,69%. Тези данни са сходни с други проучвания проведени в България. [8] [10] [2]

Пациентите са разпределени в три групи на база броя на екзацербациите от първата година от проследяването. През тази година повече от половината пациенти (53.30%) са без умерено тежка или тежка екзацербация (Група 3), 35.91% са с една екзацербация (Група 2), а 10,75% са „чести екзацербатори“ - две и повече екзацербации (Група 1). Тези данни говорят в подкрепа на други проучвания, показващи, че честотата на екзацербациите не е нормално разпределена сред пациентите с ХОББ. [147]

В търсене на причините за това неравномерно разпределение на екзацербациите, анализирахме редица рискови фактори. Установихме, че екзацербаторите не се отличават съществено от неекзацербаторите по отношение на възрастта, пола, тютюнопушенето и индекса на телесна маса (ВМІ). Въпреки това, в световната литература съществуват данни за връзка на тези показатели с честотата на екзацербациите. [156] [91] [36]

Оценена беше и ролята на придружаващите заболявания като фактор влияещ върху честотата на екзацербациите. При пациентите склонни към екзацербации се открива повишена честота на някои придружаващи заболявания от страна на сърдечно-съдовата, респираторна и гастро-интестиналната системи. Честите екзацербатори в допълнение имат сигнификантно повишена честота на нефрологичните заболявания спрямо неекзацербаторите. Няма съществена разлика в честотата на придружаващите заболявания между честите и нечестите екзацербатори с изключение на ХСБ. Тези данни са в унисон с редица проучвания, свързващи заболяванията от страна на сърдечно-съдовата, респираторната и гастро-интестиналната системи със склонност към екзацербации. [156] [110] [160]

В търсене на рискови фактори повишаващи риска от екзацербация изследвахме също задуха и тежестта на обструкцията. Задухът извън екзацербация на ХОББ, оценен чрез скалата mMRC, показва тенденция към нарастване от групата на неекзацербаторите към групата на честите екзацербатори. Тази тенденция, обаче, не достига статистическа значимост вероятно поради размера на групите. Въпреки това, резултатите говорят в подкрепа на литературните данни, че mMRC скалата може да се използва като предиктор за статус на „чести екзацербатори“. [214]

По отношените на тежестта на обструкцията установихме, че пациентите склонни към екзацербации (чести и нечести) са с по-тежка обструкция спрямо неекзацербаторите. Средните стойности на ФЕО1 са 45,85% \pm 19,05 за честите екзацербатори, 48,6% \pm 20,09 за нечестите екзацербатори и 58,96% \pm 18,33 за неекзацербаторите. Разликата в средните стойности при екзацербатори и неекзацербатори е сигнификантна при ниво на значимост $p < 0.05$. Забелязва се тенденция към понижаване на ФЕО1 при честите екзацербатори спрямо нечестите екзацербатори, но тази разлика не достига статистическа значимост. Това вероятно се дължи на относително малкият размер на извадката от чести екзацербатори.

Делът на пациентите с много тежка и тежка обструкция сред екзацербаторите надхвърля половината от пациентите в тези групи. Той е сигнификантно по-висок спрямо този в групата на неекзацербаторите (56.00% и 56.89% съответно за чести и нечести екзацербатори, спрямо 31.45% при неекзацербаторите, $p = 0.0001$). Тези данни потвърждават резултатите от множество проучвания в световната литература, показващи повишение в честотата на екзацербаторите и делът на честите екзацербатори с нарастване на обструкцията. [108] [110] [126.]

Детайлното характеризирание на пациентите с ХОББ, склонни към екзацербация, изисква разглеждане не само на симптомите на задух и тежестта на обструкцията, но и анамнезата за екзацербации.

Анамнезата за една екзацербация в предходната година повишава риска за попадане в групата на екзацербаторите спрямо пациентите без екзацербации с 2.18 ($p=0.0005$). Анамнезата за две и повече екзацербации повишава този риск 4.65 пъти ($p < 0.0001$). В проучването на Hurst и сътр. се установява, че историята за екзацербация в предходната година е най-значимият рисков фактор за попадане в групата на екзацербаторите, като авторите съобщават за по-висок риск спрямо нашето проучване - 4.30 ($p=0.001$).^[110]

Затова в своята ревизия от 2011г. комитетът GOLD приема нова, многокомпонентна класификация на пациентите с ХОББ, като ги разделя в четири групи (А, В, С, и D) въз основа на обструкцията, историята за предишни екзацербации и наличието на симптоми в стабилно състояние.

В нашето проучване установихме, че пациентите с ХОББ не се разпределят равномерно в четирите групи по GOLD 2011г. Сред цялата изследвана група, 65.84% от тях попадат в групи А и D. Сходни са резултатите от срезово проучване в Полша, където 71% от пациентите попадат в групи А и D.^[219]

Тази нова класификация от 2011г, обаче, предопределя хетерогенност вътре в групите по GOLD, тъй като попадането в тях може да се дължи на различни фактори (анамнеза за екзацербации, обструкция и задух). Така например, честите екзацербатори, независимо от обструкцията си попадат във високорисковите групи С и D. Пациенти от групата на неекзацербаторите попадат в тези групи единствено поради степента на обструкция. Така възниква въпроса дали пациентите в една група имат еднакъв риск за екзацербация.

За да отговорим на този въпрос разгледахме пациентите с най-тежка ХОББ - група D. Разделихме пациентите от тази група на такива с чести екзацербации (подгрупа D1) и без екзацербации в предходната година (подгрупа D3). Установихме, че сред пациентите в подгрупата D1 рискът за екзацербации е значително по-висок спрямо пациентите от подгрупа D3 - OR 3.5118, $p= 0.0006$.

Годишната честота на екзацербациите при пациенти подгрупа D1 е 1.20 екз./пац./год., а при тези в подгрупа D3 е 0.50 екз./пац./год.

По отношение на преживяемостта не се открива статистически значима разлика между подгрупите. В проучването на Lange и сътр. пациентите от група D1 също имат значително по-висока честота на екзацербациите спрямо пациенти група D3. Те също не намират значима разлика по отношение на смъртността в рамките на една година.^[126]

Тази хетерогенност в групите по GOLD заслужава внимание поради същественния дял пациенти попаднали във високорисковите групи заради чести екзацербации, въпреки високите стойности на ФЕО1 ($>50\%$ от предвиденото). От попадналите във високорисковите групи С и D пациенти, 19.18% са там единствено поради история за чести екзацербации. Оценявани според класификацията на GOLD от 2007г., тези пациенти биха се счели за нискорискови. Тези данни са сходни в проучването на Lange и сътр., които установяват честота от 17%.^[126]

Използването на риска от екзацербация, оценен по GOLD 2011, за предвиждане на екзацербации в изследваната група показва, че по-малко от половината високорискови пациенти имат екзацербация в рамките на година. От друга страна, обаче, пациентите с нисък риск имат почти два пъти по-малък дял екзацербатори от високорисковите. В допълнение, екзацербациите при високорисковите пациенти са по-тежки и водят в $\frac{3}{4}$ от случаите до хоспитализация. За сравнение, екзацербациите в нискорисковата група водят в едва $\frac{1}{3}$ от случаите до хоспитализация.

Следователно броят на екзацербациите в последните 12 месеца и нивото на обструкцията са фактори с различна тежест.

Въпреки несъвършенствата на класификацията на GOLD 2011, оценяването на риска от екзацербации по тези критерии има значителни ползи. Рискът за високорисковите пациенти (С и D по GOLD) да попаднат в групата на екзацербаторите (OR 2.61) и честите екзацербатори (OR 4.57) в рамките на една година е значимо по-висок спрямо пациентите от нискорисковите групи. Тези резултати са в унисон с препоръките на GOLD от 2011г. за класифициране на пациентите чрез комплексен подход.^[96]

Възниква въпросът за устойчивостта на риска от екзацербации във времето оценен по критериите на GOLD 2011. За тази цел в трите групи (чести екзацербатори, нечести екзацербатори и неекзацербатори) ежегодно е проведена оценка на риска от екзацербации.

Анализът на тази устойчивост показва, че една пета от пациентите „чести екзацербатори“ проявяват стабилно нисък риск в продължение на две години, а 56% показват устойчиво висок риск.

Пациентите с една екзацербация имат 30 % вероятност да попаднат трайно в ниско рискова група и 45% вероятност да попаднат трайно във високо рискова група.

Неекзацербаторите имат 26% вероятност да попаднат трайно във високо рискова група и 54% вероятност да бъдат трайно в ниско рисковата група.

Оценявани по критериите за риск от екзацербации на GOLD от 2011 г., между 8.9% и 12.2% от пациентите с ХОББ показват вариабилност на риска в двугодишен период.

След направените анализи, логично следва въпросът колко често и кои пациенти с ХОББ да преоценяваме за риск от екзацербация? Преоценяване на високорисковите пациенти след първата година на проследяването влошава статистическите параметри на модела за откриване на екзацербатори като намалява чувствителността и позитивната предвиждаща стойност при запазени специфичност и негативна предвиждаща стойност.

Пациент попаднал във високорисковата група следва да се третира като високорисков в продължение на поне две години. Ниско рисковата група остава относително стабилна във времето и преоценка също може да се извършва през година.

Няколко проучвания показват хетерогенността на високорисковите групи С и D, както и различният риск от екзацербации сред високорисковите пациенти с и без история за чести екзацербации. [18] [126] Не откриваме, обаче проучвания относно стабилността на риска и ползите от ежегодна преоценка на риска при пациенти с и без история за екзацербации.

Стабилност на екзацербаторите и неекзацербаторите във времето

Историята за чести екзацербации и тежестта на обструкцията определено играят важна роля в оценката на риска от екзацербации. Възниква въпросът за стабилността на екзацербаторите и неекзацербаторите във времето. Особен интерес представляват стабилността на честите екзацербатори, както и оформянето и в отделен фенотип. Проведен анализ върху цялата изследвана група пациенти с ХОББ в продължение на три години сочи, че всяка година приблизително 10% от пациентите са с две и повече екзацербации.

За установяване стабилността на екзацербаторите и неекзацербаторите във времето, разделихме изследваните пациенти на три групи според броя на екзацербациите от първата година на проследяване (пациенти с две и повече екзацербации – група 1, пациенти с една екзацербация - група 2 и такива без екзацербация – група 3).

Неекзацербаторите (група 3) показват относителна устойчивост във времето, като между 50% и 74% от тях остават неекзацербатори. Тези данни съвпадат с резултатите получени от Hurst и сътр. [110]

Пациентите с история за една екзацербация в предходната година имат вероятност между 33% и 37% за една или повече екзацербации и 55% - 57% вероятност да са без екзацербация в следващата година. Стабилността на екзацербаторите от група 2 (нечести) не показва устойчивост във времето, тъй като повече от половината от тях преминават в групата на неекзацербаторите през следващата година. Тези резултати се различават с данните публикувани от Hurst и сътр. [110] Те съобщават, че вероятността за екзацербация в рамките на една година сред нечестите екзацербатори е между 83 и 84%.

Пациентите от фенотипа на честите екзацербатори (група 1) също не показват устойчивост, като едва между 24% и 33% от тях имат чести екзацербации през следващата година. Забелязва се обаче, че мнозинството от тях са имали поне една екзацербация през следващата година (между 58% - 80%). Тези данни не подкрепят твърдението на Hurst и сътр. за устойчивостта на фенотипа „чести екзацербатори“ във времето. [110] Част от различията в нашите резултати и тези на Hurst и сътр. могат да бъдат обяснени с различно дефиниране на две отделни екзацербации. Ние дефинираме екзацербация като отделно събитие, ако са изминали повече от 28 дни след прекратяване на лечението, назначено във връзка с екзацербацията, докато в

проучването на Hurst и сътр. за нова екзацербация се счита събитие след поне седем дни от възстановяването (дефинирано от пациента) от предходната екзацербация. Нашето решение е мотивирано на базата на литературен обзор на Burge и Wedzicha. Те приемат, че влошане на състоянието на пациентите, отговарящо на дефиницията за екзацербация, до 28 дни след екзацербация трябва да се счита за рецидив и да се изключи при оценката на честота на екзацербациите.^[45]

Друго проучване от Испания също показва, че 49.8% от пациентите чести екзацербатори са имали поне една екзацербация, но делът на честите екзацербатори от тях не се съобщава.^[63] В литературата не се откриват достатъчно проспективни проучвания относно стабилността на фенотиповете на честите екзацербатори във времето.

Въпреки споровете относно стабилността на фенотипа „чести екзацербатори“, факт е, че честите екзацербации влошават прогнозата на пациентите с ХОББ. В нашето проучване проведохме три годишен анализ на смъртността на пациентите с чести екзацербации, нечести екзацербации и без екзацербации през първата година от проследяването.

При пациентите с една екзацербация през първата година от проследяването (Група 2) смъртността е най-висока именно в тази година, когато всички пациенти от групата са имали екзацербация, като показва тенденция към намаляване през третата година, когато намалява делът на екзацербаторите.

В групата на честите екзацербатори смъртността за три години е сигнификантно по-висока спрямо пациентите с една екзацербация и неекзацербаторите, $p=0.05$ и $p=0.0009$ съответно.

Сред неекзацербаторите смъртността остава относително постоянна във времето. Тези резултати говорят в подкрепа на твърдението на GOLD 2016, че оценката за риска от екзацербации може да се счита и за оценка на риска от лоши крайни резултати като цяло.^[97] Други автори също съобщават за повишена смъртност сред екзацербаторите спрямо неекзацербаторите при равни други условия.^[18]

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ - ДЕМОГРАФСКИ И ЕКОЛОГИЧНАТА ЕКСПОЗИЦИЯ, ВЪРХУ ВЪЗНИКВАНЕТО, ПРОТИЧАНЕТО И ПРОГНОЗАТА НА ЕКЗАЦЕРБАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ

В търсене на причините за възникване на екзацербациите изследвахме някои немодифицируеми фактори, като възраст и пол. Установихме, че пациентите с ХОББ и възраст над 60 г. имат повишена честота на екзацербациите спрямо по-младите пациенти. Честотата на екзацербациите не се повишава значително с допълнително напредване на възрастта над 80 г. Сходни резултати са представени в проучването на Niewoehner и сътр., които намират възрастта над 65г. за рисков фактор за екзацербации на ХОББ.^[156] Ние свързваме напредналата възраст над 80 г., обаче, с увеличаване делът на тежките екзацербации за сметка на умерено тежките в сравнение с пациенти в по-млада възраст ($p=0.048$). Други автори също отчитат, че с напредване на възрастта нараства и честотата на тежките екзацербации на ХОББ.^[215]

При пациенти на възраст над 80г. отчитаме повишена честота на терапевтичен неуспех, достигащ 40% от тежките екзацербации, за разлика от по-млади пациенти, където тази честота е приблизително 27% ($p=0.046$). Някои проучвания свързват възрастта над 75г. с по-неблагоприятна прогноза на тежките екзацербации на ХОББ.^[46] Напредналата възраст, също така е сочена за рисков фактор за рехоспитализация.^[145]

По отношение на пола установихме, че приблизително една трета от пациентите с ХОББ са жени. В нашето проучване не се открива значима разлика в честотата на възникване на екзацербации сред жените и мъжете. Също така делът на честите екзацербатори от двата пола остава почти еднакъв. Тези наши резултати не съвпадат с някои водещи съвременни проучвания. Според авторите на проучването ECLIPSE, например, женският пол се свързва с по-чести екзацербации, независимо от стадия на болестта.^[17]

Женският пол е приет и за рисков фактор, предвиждащ по-чести екзацербации и в проучването РОЕТ.^{[36] [151]}

В допълнение, ние откриваме, че прогнозата на тежките екзацербации при жените е значително по-благоприятна спрямо тази на мъжете (78.26% спрямо 67.94% съотв. $p=0.040$).

Мненията в световната литература също са противоречиви, като някои автори не намират сигнификантна връзка на пола с краткосрочната и дългосрочната прогноза на екзацербациите на ХОББ.^[181] Други описват по-неблагоприятна прогноза за 180 дни след хоспитализация в интензивно отделение при жените.^[220]

Освен демографските, изследвахме и някои модифицируеми фактори. Особен интерес представлява тяхната роля във възникването протичането и прогнозата на екзацербациите, тъй като те подлежат на регулация от страна на общинските власти и могат да бъдат ограничени. От данните предоставени от РИОСВ - Плевен става ясно, че нивата на ФПЧ₁₀ в Плевен значително надхвърлят препоръките на СЗО както по отношение на броя дни с пикови концентрации, така и по отношение на средногодишната норма. След направен анализ стигнахме до извод, че нивата на ФПЧ₁₀ корелират с нивата на другите атмосферни замърсители като NO, NO₂ и SO₂. Тези данни говорят в подкрепа на доклад на Европейската агенция по околната среда от 2013 г., в който се твърди, че Плевен е един от петте най-замърсени града в Европа.^[21]

Нивата на всички изследвани атмосферни замърсители показват изразена обратна връзка с температурата на околната среда. Тези резултати говорят в подкрепа на данните на „Изпълнителната агенция по околна среда“, че битовото отопление продължава да е основен източник на ФПЧ₁₀ в България, емитирайки 58% от общото количество изхвърляно в атмосферата.^[6]

В нашето проучване установихме, че седмичният брой екзацербации е в права корелационна връзка с нивата на ФПЧ₁₀, NO, SO₂ и в обратна връзка със средно седмичната температура на околната среда. Редица проучвания с животински модели доказват възможна връзка между замърсяването с ФПЧ₁₀ и остри симптоми на възпаление в дихателните пътища.^{[115] [131] [71]} Проучвания сред пациенти с ХОББ показват връзка между атмосферното замърсяване и: увеличавани на респираторните симптоми,^[162] хоспитализациите поради ХОББ^{[227][146] [27][104]} и визитите в спешно отделение поради екзацербации.^{[29] [203]} Негативната връзка между температурата на околната среда и честотата на екзацербациите е проучена от редица автори.^[208]

Въз основа на проучените взаимовръзки изготвихме модели за предвиждане честотата на екзацербациите, в които температурата на околната среда и нивата на ФПЧ₁₀ са независими рискови фактори за екзацербации на ХОББ. Тези данни могат да се използват за планиране на медицински дейности и разходи свързани с тях.

В нашето проучване открихме и значима връзка на средно седмичният брой екзацербации на ХОББ и годишният сезон, като най-висока е честотата на екзацербациите през зимата, а най-ниска в летните месеци. Сходни резултати получават и авторите на проучването ЕХАСО.^[62]

Освен това, тежестта на екзацербациите също зависи от годишния сезон. Увеличаването на екзацербациите през зимните месеци става основно за сметка на увеличаване на умерено тежките екзацербации. Най-висока честота на тежките екзацербации спрямо умерено тежките се наблюдава през пролетта. Други автори също отчитат сезонна зависимост на тежестта на екзацербациите. Miravitlles и сътр. заключават, че увеличението на честотата на екзацербациите през зимните месеци отчасти се дължи на увеличение в честотата на леките екзацербации, като доказва, че до 60% от екзацербациите през зимните месеци са леки, за разлика от летните месеци, където този процент е приблизително 50%.^[148]

По отношение на прогнозата на екзацербациите се отчитат тенденции за по-високи нива на ФПЧ₁₀ и по-ниски температури на околната среда при тежките екзацербации с неблагоприятна прогноза спрямо тези с благоприятна прогноза, но тези разлики не достигат статистическа значимост. В подкрепа на тези тенденции някои проучвания в световната литература показват, че ниските температури и повишените нива на ФПЧ₁₀ се свързват с повишена смъртност сред пациентите с ХОББ.^{[185][204]}

КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ, ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ И ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ УМЕРЕНО ТЕЖКИ И ТЕЖКИ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ НА ХОББ.

Изследвахме и ролята на редица клинични симптоми, лабораторни показатели и поддържащата инхалаторна терапия в протичането и прогнозирана на екзацербациите.

Открива се сигнификантно по-голям дял пациенти търсещи лекарска помощ в първата седмица от началото на оплакванията в групата на умерено тежките екзацербации спрямо групата на тежките екзацербации. Пациентите посетили лекар, поради екзацербация, повече от две седмици след началото на симптомите са с повишен риск от тежка екзацербация спрямо тези посетили лекар в първата седмица (RR 1.3274; 95% CI 1.1422 до 1.5426; z statistic 3.694; p=0.0002). Тези резултати са в унисон със данни от световната литература, сочещи, че екзацербациите започващи с постепенно засилване на симптомите са по-тежки, с по-неблагоприятна прогноза и с по-бавно възстановяване.^{[11][75]} Като обяснение на тези резултати, някои автори изтъкват възможността за вторично покачване на бактериалните нива 14 дни след началото на вирусна екзацербация.^[93]

В нашето проучване установяваме и прогресивно увеличение на честотата на периферни отоци с нарастване тежестта на екзацербациите. Наличието на периферни отоци свързваме и с повишени стойности на систолно артериално налягане, като едно от обясненията за наличието им са съпътстващи заболявания от страна на сърдечно съдовата система. Освен с придружаващите заболявания, периферните отоци в литературата се свързват и с хипоксемията и хиперкапнията при пациенти с ХОББ.^[105] Някои автори заключават, че наличието на периферни отоци при тежка екзацербация повишава риска както от краткосрочна^[191], така и от дългосрочна смърт.^[164] Наличието на периферни отоци е включен в признаците за тежест на екзацербацията в скалата за оценка на смъртността при екзацербации на ХОББ.^[176]

По отношение на респираторните симптоми откриваме значими разлики сред пациенти с тежки и умерено тежки екзацербации при: температура над 37°C, болки в гърдите, задух в покой, задух при физическо усилие и кръвохрак. Откриваме също съществена разлика в структурата на респираторните симптоми според тежестта на екзацербациите на ХОББ. От кардиналните симптоми описани от Антонисен^[28] единствено задухът е значимо по-тежък при тежките екзацербации. В своето проучване Terance и сътр. също свързват единствено задуха от критериите на Антонисен с тежестта на екзацербацията. В допълнение, според тях екзацербациите започващи със симптоми на „простуда“ по-често са тежки.^[187]

Лабораторните показатели, които биха могли да влияят върху протичането и прогнозата на тежките екзацербации на ХОББ в нашето поручване, са анемия и стойностите на CRP.

Лекостепенната анемия е често срещано състояние сред тежките екзацербации на ХОББ. Тя се среща в 50.43% от тях. Мъжете страдат по-често от лекостепенна анемия. Отчита се тенденция за повишена честота на неблагоприятната прогноза на тежките екзацербации сред пациенти с анемия. Сходни резултати са описани и от други автори. Анемията при пациенти с екзацербация на ХОББ се свързва с повишена вътреболнична смъртност, удължен болничен престой,^[172] както и с повишена дългосрочна смъртност.^[142]

Значителна част от тежките екзацербации протичат с повишени нива на възпалителните маркери. С повишени нива на CRP, говорещи за активно възпаление (>40g/l), протичат 21.14% от тежките екзацербации, а левкоцитоза се открива при 27.42%. Още по-голям дял от екзацербациите протичат с повишен фибриноген - 51.15%. Открива се сигнификантна корелация между нивата на левкоцитите и CRP ($r=0.38$, $p=0.0001$).

Пациенти с тежка екзацербация и три критерия на Антонисън, плюс температура, имат сигнификантно по-високи нива на CRP спрямо пациентите с три критерия на Антонисън без температура. Известно е, че повишените нива на CRP са независим рисков фактор за терапевтичен неуспех при лечение без антибиотик.^[65] В България Костадинова и сътр. доказват способността на CRP да спомага при разграничаването на бактериални и небактериални екзацербации на ХОББ.^[1] Следователно можем да направим извод, че повишената телесна температура над 37°C по време на екзацербация на ХОББ, при наличие на три кардинални симптома, допълнително увеличава вероятността екзацербацията да е с бактериална етиология. Трябва да отбележим обаче, че съществуват и данни, че екзацербации протичащи с повишена телесна температура по-често са с вирусна и смесена вирусно-бактериална етиология, отколкото само с бактериална.^[59]

По отношение на поддържащата инхалаторна терапия, широко се дискутира ролята на ИКС. В проведеното проучване не се открива значима разлика в поддържащата инхалаторна терапия при

пациенти с тежки и умерено тежки екзацербации. Пациентите употребяващи инхалаторни кортикостероиди не показват признаци на по-тежки или повече бактериални екзацербации. Дори точно обратното - нивата на CRP при екзацербациите на тези пациенти са два пъти по-ниски в сравнение с пациенти, които не използват ИКС - 11.13 g/l(3.4-29.3) срещу 23.38 g/l(8.1-43) съответно, $p=0.02$. Дните до следваща екзацербация в нашето проучване не се различават значимо при различните терапевтични комбинации и не зависят от употребата на ИКС. В подкрепа на тези данни са публикувани доказателства, получени в животински модел, че ниските дози ИКС редуцират количеството бактерии в дихателните пътища.^[192]

Освен клиничните симптоми, лабораторните показатели и поддържащата терапия, интерес представлява и времето до следващата екзацербация. Наличието на последователни екзацербации в кратък срок идентифицира високо рисковите пациенти с ХОББ. Сред пациенти с повторна екзацербация (54.75% от екзацербациите) за периода на проследяване са отчетени дните до следваща екзацербация.

Ние свързваме скъсеното време до следваща екзацербация с наличието на периферни отоци, засилен задух и по-високи нива на левкоцитите по време на екзацербация. Отчита се тенденция за скъсяване на дните до следваща екзацербация при тежките екзацербации спрямо умерено тежките, но тази разлика не достига статистическа значимост. Тези данни говорят в подкрепа на проучване на Suissa и сътр., в което се установява все по-съкратено време до следващата екзацербация след всяка следваща тежка екзацербация.^[202] В литературата са описани парадоксални резултати, като има данни за по-дълго време до следваща екзацербация при по-тежки екзацербации. Авторите обясняват този феномен с лечението със системни кортикостероиди.^[187]

ЛЕЧЕНИЕ НА УМЕРЕНО ТЕЖКИ И ТЕЖКИ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ НА ХОББ

Сред основните характеристики на протичането на екзацербациите е необходимостта от фармакологично лечение. Съществува разнообразие от национални ръководства за лечение на екзацербациите на ХОББ. Ролята на лечението с антибиотици, системни кортикостероиди и аминофилини в протичането и прогнозата на екзацербациите не е напълно изяснена. Съществува разнообразие от национални ръководства с препоръки.

В нашето проучване честотата на антибиотично лечение при екзацербациите на ХОББ (умерено тежки и тежки) е висока (88.32%). Тежките екзацербации значително по-често са лекувани с антибиотици (94.4% спрямо 80.14%, $p < 0.0001$) като в голяма част от тях (55.09%) са приложени поне два венозни антибиотика. Като монотерапия те са значително по-често предписвани при умерено тежките екзацербации - 60.64% срещу 18.61% съответно, $p < 0.0001$. Данните в световната литература показват сходна честота на предписване на антибиотици за умерено тежки екзацербации от общо практикуващите лекари. Те предписват антибиотик при 61% от екзацербациите. Варирането в честотата на антибиотично лечение между отделните лекарски практики, обаче, е твърде голямо и не би могло да се обясни само със състоянието на пациентите, а отношение имат и разликите в обучението на лекарите.^[39] В подкрепа на това твърдение говорят и различната честота на антибиотично лечение в отделните държави, вариращо между 49% (Дания) и 93% (Русия).^[135]

Лечението със системни кортикостероиди също не е унифицирано. Установихме, че при 64.09% от екзацербациите е проведено лечение със системен кортикостероид, като едва в 9.19% от екзацербациите той е приложен като самостоятелно лечение. Значително по-висока е честотата на лечение със системен кортикостероид при тежките екзацербации спрямо умерено тежките - 81.39% спрямо 39.36%. Като монотерапия той е прилаган по-често при умерено тежките екзацербации (в 18.09% от случаите). Въпреки сериозните странични ефекти на системните кортикостероиди, високата честота на лечение с тях е оправдана, тъй като е установено, че те подобряват белодробната функция и артериалната хипоксемия.^[97] Освен това, проучванията показват, че прилагането им води до скъсяване на болничния престой^[157] и намаляване риска от терапевтичен неуспех или рецидив.^[23]

Систематичен литературен обзор, включващ 19 национални ръководства заключава, че системните кортикостероиди често са препоръчвани като универсално средство за лечение на екзацербациите на ХОББ. Авторите подчертават, че в литературата липсват установени критерии

в помощ на лекарите, при идентифициране на пациенти, които биха имали полза от лечение с кортикостероиди.^[127]

Установихме висока честота на комбинирано лечение с антибиотик и системен кортикостероид - 55% от екзацербациите на ХОББ. Комбинирането на антибиотик и системен кортикостероид е почти четири пъти по-често при тежките екзацербации спрямо умерено тежките - 78.41% срещу 21.28%, $p < 0.0001$. Съществуват значителни различия в лечението на тежките и умерено тежките екзацербации. Най-голямата част от умерено тежките екзацербации са лекувани с монотерапия с антибиотик, а от тежките с комбинация от антибиотик и стероид. Тези данни се доближават до резултатите получени в ретроспективно проучване в САЩ с над 53 000 пациента. Авторите установяват, че 85% от тежките екзацербации са лекувани с комбинация от антибиотик и системен кортикостероид. Прибавянето на антибиотик в лечението на тежките екзацербации води до редуция на вътреболничната смъртност и рехоспитализациите в 30 дневен срок.^[198]

По отношение на умерено тежките екзацербации, проучване от САЩ сочи, че общопрактикуващите лекари предписват комбинация антибиотик и системен кортикостероид в 46% от случаите. Авторите също отчита редуция на смъртността и последващите екзацербации при добавяне на антибиотик към системния кортикостероид.^[179]

Употребана на медикаменти от групата на аминофилините е доста спорна тема. В нашето проучване при тежките екзацербации често е използван парентерален аминофилин - в 24.07% от случаите, като 91.75% от него е добавян към екзацербации, лекувани с комбинация от антибиотик и системен кортикостероид. Твърде оскъдни са проучванията в тази насока. Препоръките на комитета GOLD са за венозно приложение на теофилин по време на екзацербация като терапия втора линия, когато няма достатъчен ефект от краткодействащите бронходилататори.^[97]

В нашето проучване разширена терапия от кислород, антибиотик, парентерален кортикостероид и аминофилин се е наложила при 19.11% от пациентите с тежка екзацербация. Тези данни показват нехомогенност сред тежките екзацербации на ХОББ като приблизително една пета тях протичат по-затегнато.

Продължителността на лечението на тежките екзацербации също може да се разглежда като индикатор за затегнато протичане. Дните прекарани в болница сред пациентите с екзацербация на ХОББ показват отклонение от нормалното разпределение. Медианният болничен престой е 8 (7-8) дни. Мултинационално проучване от Европа установява медианен престой от 7(4-11) дни, като подчертава, че 43% от пациентите надхвърлят този престой. Най-нисък е болничният престой в Обединеното Кралство (5 дни) а най-висок в Хърватия (11 дни).^[180]

При 16.63% от пациентите се е наложил удължен болничен престой. Тези пациенти по-често са лекувани с аминофилин и кислород. При тях по-често се отчита и незадоволителен ефект от лечението. Отчита се и тенденция за повишена смъртност в рамките на една година и по-малко време от екзацербацията до настъпване на смъртта, но без статистическа значимост. Удълженият болничен престой ние свързваме с по-затегнато протичане на екзацербациите и с по-лоша прогноза.

Наличието на съпътстващи заболявания също играе роля в продължителността на болничния престой. Сходни са и данните в световната литература. В проучването на Ruparel и сътр. удълженият болничен престой е разгледан детайлно, като са сформирани клъстери от причини, оформени в пет категории: 1. Причини от страна на пациента; 2. Причини свързани с болестта; 3. Причини от страна на лечението; 4. Причини свързани с тежестта на екзацербациите; 5. Причини от страна на здравните ресурси. Авторите свързват употребата на антибиотик и теофилин с удължен престой, като посочват, че тези фактори могат да бъдат използвани като сурогатни маркери за тежест на екзацербацията.^[180]

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЕКЗАЦЕРБАЦИИТЕ ДОВЕЛИ ДО РЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ В ДЕВЕТДЕСЕТ ДНЕВЕН СРОК

Рехоспитализациите поради екзацербация на ХОББ са важни събития, влияещи върху хода и прогнозата на болестта. Едва 18% от тежките екзацербации са без друга регистрирана екзацербация, а почти половината са довели до повторна хоспитализация за периода на проследяване. До 90-ти ден след изписване рехоспитализация се наблюдава при 11.17% (n=45) от тежките екзацербации.

Най-ниска честота на рехоспитализациите се наблюдава в до 30-ти ден след дехоспитализация, а най-висока е между 31 и 60-ти ден. В четвъртото десетдневие се регистрират толкова екзацербации, колкото за първите тридесет дни след дехоспитализацията. Тези резултати съвпадат с мащабно проучване от САЩ, където установяват, че рехоспитализация в 90 дневен срок се регистрира при 12% от тежките екзацербации. Авторите посочват, че рехоспитализации в 30 дневен срок се регистрират при 7% от хоспитализациите.^[47] В нашето проучване установихме значително по-ниска честота на рехоспитализациите в 30 дневен срок - 1.99%. Вероятно тази разлика се дължи на рестриктивната политика на финансиране от НЗОК, която не заплаща рехоспитализации в 30 дневен срок, за разлика от политиката на финансиране на САЩ. В резултат на тези действия пиково се покачва честотата на рехоспитализация след изтичане на 30 дневия срок, за да се изравни с тази на САЩ до 90-ти ден. Тази политика не само не довежда до ограничение на разходите, но може да доведе до забавяне на лечението на екзацербациите и в следствие влошена прогноза и завишени разходи.

Пациентите осъществили рехоспитализация в 90 дневен срок представляват 10% от екзацербаторите, но са отговорни за 22.34% от всички екзацербации.

В търсене на причините за рехоспитализация, изследвахме редица потенциални фактори. Сред тях са демографски показатели, клинични симптоми, лечение, придружаващи заболявания, тежест на ХОББ, сезонност и др.

Средна възраст, на която е осъществена екзацербацията довела до рехоспитализация в 90 дневен срок, е 69.16г. ± 8.55г.

Жените съставляват 38.71% от пациентите с рехоспитализация в 90 дневен срок, но са осъществили 44.44% от екзацербациите довели до рехоспитализация за периода на проследяване. Отчита се повишена честота на екзацербациите при жените с рехоспитализации в 90 дневен срок спрямо мъжете, която не достига статистическа значимост, вероятно поради малките размери на групите. На противоположно мнение са автори от САЩ, които свързват мъжкият пол с повишен риск от ранна рехоспитализация.^[190]

В търсене на сезонност при рехоспитализациите установихме, че най-висока честота на екзацербациите довели до рехоспитализация в 90 дневен срок се наблюдава през зимните, следвана от есенните месеци, а най-ниска през летните месеци. Този модел не се различава съществено от разпределението на тежките екзацербации по сезони.

По-голяма част от пациентите с екзацербация довела до рехоспитализация в 90 дневен срок са имали три и повече респираторни симптома. Голяма част от екзацербациите са протекли със симптоми на задух при физическо усилие (91%), кашлица и експекторация от гноевидни храчки. Лекостепенна анемия, хипоксия и хиперкапния също се срещат често. Откриват се и завишени нива на CRP - 14.78g/l.

Честотата на симптомите при екзацербация довела до рехоспитализация не се различават съществено от тази при останалите пациенти с тежка екзацербация. Същото важи и за нивата на лабораторните показатели. В литературата от симптомите, единствено наличието на тежък задух е свързано с риска от рехоспитализация.^[48] Някои автори свързват нивата на CRP при дехоспитализация с риска от рехоспитализация, но са необходими още проучвания в тази посока.^[54]

Откриваме права връзка на тежестта на ХОББ и честотата на рехоспитализациите. Три четвърти от пациентите с рехоспитализация са с тежка и много тежка обструкция. Пациентите с изразени симптоми на задух (mMRC ≥2т.) са 84%. Според класификацията на GOLD от 2011г., 71% от тези пациенти попадат в категория D, други 12% попадат в категория B. Следователно мнозинството от тези пациенти са високо рискови и високо симптоматични. Тези резултати

говорят в подкрепа на данните от проучването на Hartl и сътр., които откриват значимо повече пациенти с много тежка обструкция сред рехоспитализираните в 90 дневен срок спрямо тези без рехоспитализация. ^[103]

Пациентите осъществили рехоспитализация в 90 дневен срок, също така имат и висока честота на придружаващи заболявания. Медианният брой коморбидности на пациент с рехоспитализация в рамките на 90 дни е 5/пациент (3-6) и е сигнификантно по-висок спрямо пациентите без екзацербация - 2/пациент (1-4) ($p < 0.0001$) и пациентите с поне една екзацербация за периода на проследяване - 2.5/пациент (1-4) ($p < 0.0001$). Пациентите с рехоспитализация страдат значимо по-често спрямо останалите пациенти с ХОББ от: ХСБ, ЗСН, ИБС, други белодробни заболявания, неврологични, нефрологични и урологични и др. Най-честа е сърдечно-съдовата патология.

Тези данни съвпадат с ретроспективно проучване от САЩ, публикувано през 2014г., в което авторите описват наличие на ЗСН като рисков фактор за рехоспитализация. ^[190]

Анамнезата за предходни екзацербации също е рисков фактор за рехоспитализация. За периода на проследяване пациентите с рехоспитализация₉₀ са имали 2 (1-3) екзацербации на пациент годишно, а пациенти с екзацербация, но без рехоспитализация₉₀ са имали 1 (0-1) екзацербация на пациент годишно ($p < 0.0001$).

Проспективно проучване също сочи историята за екзацербации в миналото като рисков фактор за ранна рехоспитализация. Пациенти с анамнеза за поне две предходни екзацербации имат 2.48 пъти по висок риск от рехоспитализация в 30 дневен срок (95% CI, 1.10–5.59).^[99]

По отношение на лечението на екзацербациите, свързани с рехоспитализация, установихме, че при 100% от тях са прилагани венозни антибиотици, а при 73.33% е добавен и венозен кортикостероид. При 33.33% е прилаган амиофилин. Комбинация АБ + КС +амиофилин +кислород е приложена при 28.89% (13). При 31.11% (14) екзацербации се е наложило допълнително лечение за дома след дехоспитализация. Високата честота на разширената терапия на екзацербациите говори за по-затегнатото им протичане.

Проучихме и поддържащата инхалаторна терапия при пациентите с рехоспитализация в деветдесет дневен срок. Отчита се висока честота на употребата на инхалаторни кортикостероиди и LABA и относително ниска на LAMA. Ефектът на LAMA за намаляване на риска от екзацербации е проучван многократно. Те единствени са препоръчвани с ниво на доказателство А в американско-канадските насоки за превенция на екзацербациите. ^[64]

Голяма част от факторите, характеризиращи пациентите с рехоспитализации, допринасят и за тяхната висока смъртност. Оценихме смъртността за период от 4 години. За този период са починали 38.71% от пациентите с рехоспитализация и 22.94% от екзацербаторите без рехоспитализация₉₀ като тази разлика е сигнификантна при ниво на значимост $p = 0.05$ (95% CI - 1.9294 до 35.4676; Chi-squared 3.737). За сравнение, за периода от групата на неекзацербаторите починалите са 23.23%.

В световната литература има данни за връзка на рехоспитализациите и повишен риск от смърт. В обсервационно проучване от Испания, публикувано през 2016 г., авторите заключават, че рискът от смърт сред пациенти с ранна рехоспитализация заради ХОББ е повишен с 4%, 17% и 24%, съответно за 30 дни, една и три години, спрямо пациенти без ранна рехоспитализация. ^[99]

ПРОГНОЗА НА УМЕРЕНО ТЕЖКИТЕ И ТЕЖКИ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ НА ХОББ. ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ФАКТОРИТЕ, КОИТО ВЛИЯТ ВЪРХУ НЕЯ.

Съществуват значими различия в прогнозата на умерено тежките и тежките екзацербации. Шест процента от умерено тежките екзацербации са завършили със смърт в рамките на една година, като не се наблюдава смъртност до деветдесетия ден след екзацербацията.

Дните до настъпване на смърт след умерено тежка екзацербация при починалите са значително повече - 184.53 ± 80.76 , спрямо дните до смъртта при починалите след тежка екзацербация в рамките на една година - 135.95 ± 104.58 ($p = 0.02$). Починалите след умерено тежка екзацербация са с по-тежка обструкция спрямо преживелите една година. Значителна част от тях са имали и тежки екзацербации за периода на проследяване.

Пациентите починали една година след умерено тежка екзацербация имат сигнификантно по висока честота на застойна сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, онкологични заболявания, както и други придружаващи заболявания спрямо пациентите преживели една година.

При починалите значително по-рядко е използван антибиотик като монотерапия или в комбинация със системен кортикостероид - при 58.82%. При тях по-често е проведена монотерапия със системен кортикостероид - 41.18% спрямо 16.60% при преживелите ($p=0.01$).

Прогнозата на умерено тежките екзацербации е значително по-благоприятна спрямо тази на тежките. Рискът за неблагоприятна прогноза на умерено тежките екзацербации свързваме с по-тежка обструкция, анамнеза за тежки екзацербации, повече съпътстващи заболявания и лечение със системен кортикостероид. Данните за прогнозата на умерено тежките екзацербации в литературата са учудващо оскъдни. Нашите резултати съвпадат с твърденията на някои автори, че лечението със системни кортикостероиди на екзацербация на ХОББ може надеждно да се използва за класифициране на екзацербацията като по-тежка.^[45] Редица проучвания свързват смъртността след екзацербация с тежестта на обструкцията, историята за тежки екзацербации и съпътстващите заболявания, но те са проведени основно при пациенти с тежки екзацербации.^[200]
[90][36]

Значително по-лоша е прогнозата на тежките екзацербации, сред които 20% завършват със смърт в рамките на една година. Този процент е по-нисък спрямо резултатите от проучване в Дания, където откриват 25.5% смъртност в рамките на година.^[80]

По време на тежките екзацербации установихме вътреболнична смъртност от 2.48%. Смъртността в рамките на три месеца след тежка екзацербация е 6.95% и показва тенденция към намаляване с течение на времето - в периода от четвърти до шести месец е 3.72%, от седми до девети месец 4.22%, а от десети до дванадесети месец е 2.48%. Вътреболничната смъртност в нашето проучване е по-ниска от тази установена от Павлов и сътр.^[8] - 4.8% и тази открита в Европа (4.9%) и САЩ (4.3%). Най-висока смъртност се наблюдава в първото тримесечие след екзацербацията. Сходни резултати получават Karin и сътр., които откриват 8% смъртност в първото тримесечие след изписване, при едногодишна смъртност от 23%^[98]

Повече от една трета от починалите в една година след изписване са починали в болница, като най-висок дял са починали от респираторни причини. Пациентите са починали по отделения, както следва: 14.58% - Пневмология и фтизиатрия; 4.17% - Реанимация и интензивно лечение; 4.17% - Гръдна хирургия; 4.17% - Кардиология; 4.17% - Онкология и 4.17% - Коремна хирургия.

В допълнение се отчита сигнификантно по-висока честота на онкологичните заболявания при пациенти с неблагоприятна прогноза спрямо тези с благоприятна. Тези данни потвърждават резултатите от ретроспективно проучване проведено сред 911 починали пациенти с ХОББ. Авторите откриват, че до 40% от смъртността при пациентите е свързана с ХОББ. Най-честите причини са респираторните (35%) следвани от кардиоваскуларните (26%) и онкологичните (21%) - от тях две трети са поради белодробен карцином.^[144]

Подобно на умерено тежките екзацербации и при тежките екзацербации починалите пациенти са с по-тежка обструкция - ФЕО1 29.6% (22 - 48.8) спрямо преживелите - 38.8% (28.8-54.0), $p=0.0068$. Тези резултати са сходни с данните от проучвания в световната литература.^[90]

Откриват се редица признаци на затегнато протичане на тежките екзацербации с лоша прогноза като по-тежка обструкция, повишена честота на периферните отоци, повишена честота на интензивно лечение без механична вентилация, както и повишена честота на кислородолечението. Тези разлики са статистически значими. Сатурацията е значимо по-ниска, а стойностите на P_{CO_2} са по-високи при пациентите с неблагоприятна прогноза. Тези резултати подкрепят тезата за нехомогенност в тежестта сред тежките екзацербации.

Екзацербациите могат да бъдат разделени на четири основни групи според риска от смърт (оценен чрез валидизирана скала VAP-65) и биомаркери: E1 – нискорискови с еозинофилия, E2 – нискорискови с гноевидна експекторация, E3 – високорискови с еозинофилия и E4 - високорискови с гноевидна експекторация. Това групиране предполага различен терапевтичен подход в групите, като посочва ползите от КС и АБ лечение в отделните групи.^[137] Други

проучвания потвърждават, че с прогресиране тежестта на екзацербациите нараства и рискът от смърт.^[196]

Откриват се и по-ниски стойности на хемоглобина по време на екзацербация сред починалите в рамките на една година пациенти. Други автори също свързват анемията с повишена дългосрочна смъртност след екзацербация при пациенти с ХОББ.^[142]

Екзацербациите с неблагоприятна прогноза се свързват и с повишени нива на възпалителните маркери - CRP и фибриноген. Завишените стойности на CRP биха могли да послужат като предиктор за неблагоприятна прогноза. Екзацербации протекли с нива на CRP над 12.35 g/l имат 2.39 (RR) пъти по-висок риск за смърт в рамките на една година спрямо тези протекли с по-ниски нива на CRP. За екзацербации протекли със стойности на фибриноген над 4.55 g/l относителният риск за неблагоприятна прогноза е 2.69 пъти по-висок спрямо тези с по-ниски нива. Тези данни потвърждават проучване, свързващо повишените нива на възпалителните маркери, най-вече CRP, с повишена смъртност.^[78]

Анамнезата за тежки екзацербации влияе съществено върху прогнозата на екзацербациите. Преживяемостта при пациенти с анамнеза за поне една тежка екзацербация в предходната година е сигнификантно по-ниска от преживяемостта при пациенти с умерено тежка екзацербация и такива без екзацербация при ниво на значимост $p=0.01$. Резултати от проучването РОЕТ сочат, че тежките екзацербации повишават почти три пъти риска от смърт спрямо пациенти без тежки екзацербации, независимо от броя на нетежките екзацербации.^[36]

ИЗВОДИ

1 Приблизително половината от пациентите с ХОББ са екзацербатори, а около 10% попадат във фенотипа „чести екзацербатори“. Пациентите склонни към екзацербации имат повече придружаващи заболявания и по-тежка обструкция. Честите екзацербатори имат значително повишен риск от екзацербация и смърт, но стабилността на фенотипа във времето е спорна.

2 Нивата на атмосферните замърсители са в права, а температурата на околната среда в обратна връзка с честотата на екзацербациите на ХОББ. Данните могат да служат за предвиждане на честотата на екзацербациите на ХОББ. Тежестта и честотата на екзацербациите зависят от годишния сезон.

3 Характерно за тежките екзацербации е постепенното засилване на симптомите, наличието на периферни отоци, фебрилитет, болки в гърдите, задух, кръвохрак. Отчита се нехомогенност в тежестта им. Наличието на периферни отоци и задух по време на екзацербация корелира със скъсено време до следващата екзацербация.

4 Установяват се съществени различия в лечението на умерено тежки и тежки екзацербации. Поддържащото лечение с инхалаторни кортикостероиди не влияе върху, честотата, тежестта и прогнозата на екзацербациите.

5 Болничният престой в нашето проучване е с един ден по-продължителен в сравнение с други страни от Европа. Пациенти с болничен престой над 8 дни по-често са лекувани с разширена терапия и имат по-неблагоприятна прогноза.

6 Една от всеки 10 тежки екзацербации води до рехоспитализация в 90-дневен срок. Екзацербациите довели дрехоспитализация се свързват със субоптимална поддържаща инхалаторна терапия, протичат по-затегнато и по-често водят до терапевтичен неуспех.

7 Пациентите с рехоспитализация имат повече придружаващи заболявания от страна на сърдечно съдовата, респираторната, неврологичната и отделителната системи. Те имат по-чести екзацербации и по-висока смъртност спрямо останалите екзацербатори.

8 Прогнозата на тежките екзацербации е значително по-лоша от тази при умерено тежките. Неблагоприятни прогностични белези са: по-тежката обструкция, наличието на периферни отоци, пониженият хемоглобин, повишените нива на СРР и фибриноген, анамнезата за прекарана за тежка екзацербация и придружаващо онкологично заболяване. Болничната смъртност до една година след тежка екзацербация най-често се свързва с респираторни причини.

9 Рискът за неблагоприятна прогноза след умерено тежка екзацербация корелира с по-тежка обструкция, анамнеза за тежка екзацербация, повече съпътстващи заболявания и лечение със системен кортикостероид.

ПРИНОСИ

1. За първи път в България се провежда проспективно проучване върху възникването, протичането и прогнозата на екзацербациите при пациенти с ХОББ.
2. Доказана е определящата роля на екзацербациите за хода на ХОББ.
3. Потвърден е високият риск от смърт и нови екзацербации при пациентите с анамнеза за чести екзацербации.
4. Установено е, че стабилността на фенотипа „чест екзацербатор“ не е категорична.
5. Доказана е ролята на нивата на ФПЧ₁₀, сезонът и температурата на околната среда при екзацербациите на ХОББ.
6. Проучена е честотата на рехоспитализациите в 90-дневен срок и е определена тяхната прогноза.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации в национални периодични издания

1. **Крачунов И.**, Иванов Я.; Фини прахови частици и белодробни болести; Торакална медицина, 2014; 6(2): стр. 8-17
2. Кючуков Н., Янев Н., **Крачунов И.**, Иванова Зл., Павлов П., Попова Ц., Глоговска П., Христова П., Иванов Я.; Оценка на разходите при пациенти с ХОББ показани за провеждане на домашна кислородотерапия; Торакална медицина, 2015; 6(4): 50-56
3. **Krachunov I.**, Kyuchukov N., Ivanova Zl., Yanev N., Hristova P., Borisova E., Popova Ts., Pavlov P., Nikolova P., Ivanov Y.; Impact of air pollution and outdoor temperature on the rate of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations; Folia Medica; (под печат с номер: FOLIAMED-D-17-00008)

Участия в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми

1. **Krachunov I.**, Yanev N., Kyuchukov N., Ivanova Zl., Hristova P., Pavlov P., Glogovska P., Popova Ts., Ivanov Y.; Air pollution, outdoor temperatures, and their impact on acute exacerbations of COPD; ERS International Congress 2014, Munich, Germany, 6-10 September
2. **Krachunov I.**, Yanev N., Ivanova Zl., Kyuchukov N., Angelova V., Hristova P., Pavlov P., Glogovska P., Popova Ts., Ivanov Y.; Rehospitalizations for an acute exacerbation among patients with COPD; COPD ERS International Congress 2015, Amsterdam, Netherlands, 26-30 September, 2015

Участия в национални научни конгреси и симпозиуми

1. **Крачунов И.**, Янев Н., Кючуков Н., Иванова Зл., Стефановски П., Попова Ц., Христова П., Глогоvsка П., Павлов П., Иванов Я.; Причини за посещаване на спешно приемно отделение от пациенти с ХОББ; V-ти конгрес на БДББ, София 05-08 юни 2014

2. **Крачунов И.**, Янев Н., Иванова Зл., Кючуков Н., Ангелова В, Павлов П., Глогоvsка П., Попова Ц., Иванов Я.; Рехоспитализации заради екзацербация на пациенти с ХОББ; Есенна Научна Среща на БДББ; КК Златни пясъци, 23-25.10.2015