

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**  
**КАТЕДРА „ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ**  
**БОЛЕСТИ“**

**Д-р Елена Димитрова Борисова**

**ЗНАЧЕНИЕ НА БЪБРЕЧНОТО ЗАСЯГАНЕ ПРИ**  
**ПАЦИЕНТИ С ХОББ – КЛИНИЧНИ,**  
**ЛАБОРАТОРНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за придобиване на**  
**образователна и научна степен „Доктор“**

Научни ръководители:

Доц. Д-р Павлина Цветкова Николова, д. м.

Доц. Д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, д. м.

Плевен, 2025

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен катедрен съвет а Катедра пропедевтика на Вътрешните болести при Медицински университет гр. Плевен (Заповед № 3890 от 16.10.2025 г. на Ректора) с включени допълнително хабилитирани специалисти по специалностите пулмология и фтизиатрия и нефрология от Медицински университет София и Медицински университет Пловдив., проведен на 28.10.2025 г.

Докторантът е зачислен в докторантура на самостоятелна подготовка към Катедрата Пропадевтика на Вътрешните болести на Медицински университет в Плевен ( Заповед № 3543 от 09.12.2024 г. на Ректора)

Докторантът е отчислен от докторантура на самостоятелна подготовка към Катедрата Пропадевтика на Вътрешните болести на Медицински университет в Плевен с право на официална защита (Заповед № 3766 от 06.10.2025 г. на Ректора)

Официалната защита ще се проведе от 12<sup>00</sup> часа на 21.01.2026 г. в зала „Амброаз Парев“ на ТЕЛЕЦ.

Често използвани съкращения:

А) На български: кирилица

1. ААТ – алфа 1 антитрипсин;
2. АХ – артериална хипертония;
3. ГФ – гломерулна филтрация;
4. ИБС – исхемична болест на сърцето;
5. МАУ - микроалбуминурия
6. ОБУ – остро бъбречно увреждане;
7. ПК – пикочна киселина
8. РНК – рибонуклеинова киселина;
9. СЗО – световна здравна организация;
10. СПИН – синдром на придобита имунна недостатъчност;
11. ФВК – форсиран витален капацитет;
12. ФЕО1 – форсиран експираторен обем, за 1 секунда;
13. ХБЗ – хронично бъбречно заболяване.
14. ХБН – хронична бъбречна недостатъчност;
15. ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

В) На латински:латиница

1. ВМІ – индекс на телесна маса;
2. САТ test – тест за оценка на хронична обструктивна белодробна болест;
3. СО – въглероден монооксид;
4. СО2 – въглероден диоксид;
5. COPD – хронична обструктивна белодробна болест;

6. CRP – С-реактивен протеин;
7. e-GFR – изчислена гломерулна филтрация;
8. FEV1 – форсиран експираторен обем за 1 секунда;
9. FVC – форсиран витален капацитет;
10. GOLD – глобална инициатива за хронична обструктивна белодробна болест;
11. IL – интерлевкин;
12. mMRC – модифициран въпросник на Британския съвет за изследвания;
13. NO – азотен оксид;
14. O2 – кислород;
15. TNF- $\alpha$  – туморнекротизиращ фактор алфа;
16. Vit. D – витамин Д

## Съдържание

|                                                                                         |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| I. ВЪВЕДЕНИЕ.....                                                                       | 6 стр.  |
| II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....                                                                   | 7 стр.  |
| III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ .....                                                           | 8 стр.  |
| IV. РЕЗУЛТАТИ .....                                                                     | 10 стр. |
| V. ОБСЪЖДАНЕ .....                                                                      | 49 стр. |
| VI. ИЗВОДИ .....                                                                        | 53 стр. |
| VII. ПРИНОСИ .....                                                                      | 54 стр. |
| VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ<br>ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ<br>ТРУД ..... | 55 стр. |
| IX. НАУЧНИ ПРОЕКТИ.....                                                                 | 56 стр. |

## **I. ВЪВЕДЕНИЕ**

Медицинската наука възприема организма на човека като съвкупност от тъкани, органи и системи работещи в неразривна свързаност една с друга. Заболяването на един орган е равнозначно на страдание за целия организъм.

Болестите на белите дробове са едни от най-често срещаните се в клиничната практика.

Участвайки активно в обмяната на веществата, персонално отговорен за елиминирането на почти всички разтворени крайни продукти от обмяната на веществата, бъбрекът контактува активно с кръвта и кръвотворната система.

Посредством качеството на перфузиращата го кръв, бъбрека добива информация за работата на белите дробове.

В последните десетилетия в световната литература се появиха огромен брой научни съобщения, опитващи се да търсят директни връзки между нормалната работа и патологията на белите дробове и бъбреците.

В тази връзка, това търсене формално започва още от 1919 година, когато Ernest Goodpasture описва т. нар. „белодробно-бъбречен синдром“, като тежко усложнение при грип, характеризиращ се с бързопрогресиращ гломерулонефрит и тежка алвеоларна хеморагия. Сега обект на научните търсения е връзката между хроничната обструктивна белодробна болест – ХОББ и хроничното бъбречно заболяване – ХБЗ.

ХОББ и ХБЗ са едни от водещите причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб. И двете заболявания са по-често срещани в напреднала възраст, а в последните десетилетия се отчита повишаване средната продължителност на живота.

И ХОББ и ХБЗ много често протичат с поне едно, а понякога и повече придружаващи заболявания и са свързани с общи рискови фактори.

Повечето проучвания, за връзката между двете заболявания, са обсервационни или метаанализи, които отразяват отношението между тези две страдания при подбрани групи болни или на популационно ниво – отчитайки честотата на едното и на другото и търсейки връзка между тях.

В настоящия дисертационен труд представяме обобщени данни от наши ретро- и проспективни проучвания, при серия неподбрани случаи с доказана ХОББ, от една клинична практика, като анализираме връзката между ХОББ и ХБЗ, при които сме отразили получените резултати максимално обективно и в светлината на съвременните знания и разбираня на медицинската наука.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**ЦЕЛ:** Да проучим значението на бъбречното засягане при пациенти с ХОББ по отношение промените на основни клинични, лабораторни и имунологични показатели.

### **ЗАДАЧИ**

1. Да се проучи честотата на ХБЗ при пациенти с ХОББ.
2. Да се проучи влиянието на ХБЗ върху клиничното протичане и тежестта на ХОББ.
  - 2.1 Проследяване и оценка в динамика на белодробната функция при изследваните болни
  - 2.2 Оценка на качеството на живот
  - 2.3 Анализ на екзацербациите .
3. Да се проучи значението на придружавщите заболявания за бъбречното засягане при пациенти с ХОББ.

4. Да се проучат отклоненията при рутинни лабораторни показатели и някои имунологични биомаркери при изследваните групи болни с ХОББ с или без ХБЗ.
5. Да се проследят в динамика основни инфламаторни биомаркери и лабораторни параметри.

### **III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.**

III.1.Обект на проучването: 210 амбулаторни пациенти с известна ХОББ, на средна възраст  $67,7 \pm 7,45$  години от които 63 са жени.

III.2. Предмет на проучването: влиянието на ХБЗ върху основни клинични и лабораторни параметри при пациенти с известна ХОББ.

III. 3. Признаци на наблюдение: разработен е алгоритъм за основните лични, функционални, лабораторни и имунологични показатели при пациентите.

III.4. Място и период на проучването: пациентите са проследени в периода от 2022 г. до 2024 г. и са от амбулаторна практика „Астма център“, гр. Плевен.

III. 5. Характер на наблюдението: проучването е описателно-срязово и аналитично с елементи на ретро- и проспективен характер. Проучени са пациенти с известна ХОББ, за период от 2 години.

III. 6. Органи на наблюдението: участваха лекари и медицински персонал от амбулаторните практики в „Астма център“, Клиника по „Пропедевтика на Вътрешните болести“, Клиника по „Пулмология и фтизиатрия“, Клинична и Имунологична лаборатория на „УМБАЛ Д-р Георги Странски“.

III. 7. Администриране на наблюдението: проучването е на база три научни проекта, финансирани от Медицински университет, Плевен

III. 8. Признаци на наблюдението: пациентите са без данни за обостряне на заболяването през последните четири седмици на направените изследвания.

III. 9. Методични подходи:

9.1. Социологически методи – проучване на документи. Пациентите бяха подбрани на случаен принцип при посещение в амбулаторната практика при редовен диспансерен преглед. Диагнозата ХОББ е с давност поне една година преди датата на посещението.

9.2. Клинични методи за диагностика и лечение – анамнеза и физикално изследване на пациента. информация от пациентите и медицинската документация за броя и тежестта на обострянията (екзацации) на заболяването през последните дванадесет месеца, мониториране на  $\text{SatO}_2$  с пулс-оксиметър

9.3 Други методи за диагностика и контрол на заболяването – функционална диагностика на дишането, CAT, mMRC.

9.4. Лабораторни методи;

А. Клинична лаборатория - пълна кръвна картина (ПКК) и апаратно диференциално броене (ДКК), С реактивен протеин (CRP), пикочна киселина и серумен креатинин. Изчислена бше гломерулна филтрация (eGFR) по формулата MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и проследени за над 3-месечен период.

Според резултатите на eGFR, болните с ХОББ бяха разделени на две групи. Без ХБЗ –  $\text{eGFR} > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  и с ХБЗ –  $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .

Б.Иунологични методи - IL-6, Vit. D, IL-8,  $\alpha 1$ -антитрипсин

9.5. Статистически методи. Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети:

Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Statgraphics plus, version 2.1 и EXCEL for Windows.

Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови величини (относителен дял – структура; коефициенти за честота; средни стойности; корелационни коефициенти и др.)

Приложен е Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тест за проверка разпределението на променливите величини (нормално или различно от нормалното разпределение). При анализа на резултатите са приложени параметричните тестове при:

Нормално разпределение за проверка на хипотези: Analysis of Variance (ANOVA) – LSD.

Непараметрични тестове при различно от нормалното разпределение за проверка на хипотези: chi-squares, тест на Pearson; Kruscal-Wallis тест; Man-Witney (Wilcoxon).

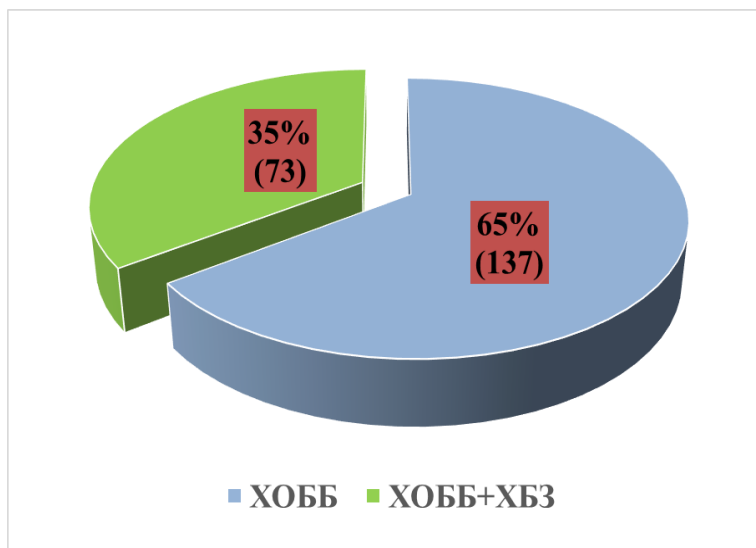
При динамичното проследяване на резултатите беше използван Student's t-test.

Стойност за  $p < 0.05$  се приема за статистически значима.

#### **IV. РЕЗУЛТАТИ**

**По първа задача: проучване честотата на ХБЗ при пациенти с ХОББ.**

**От изследвани 210 пациенти с доказана ХОББ, установихме, че 73 (35%) бяха с ХОББ и ХБЗ**

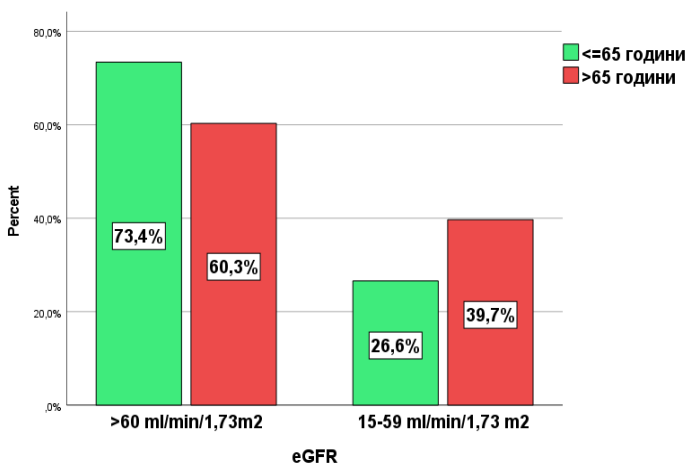


Фигура № 1.

Разпределение на пациентите по групи –ХОББ и ХОББ с ХБЗ

Разпределените в две групи пациенти на възраст  $\leq 65$  години и  $>65$  години, бяха на средна възраст  $67,7 \pm 7,45$  години.

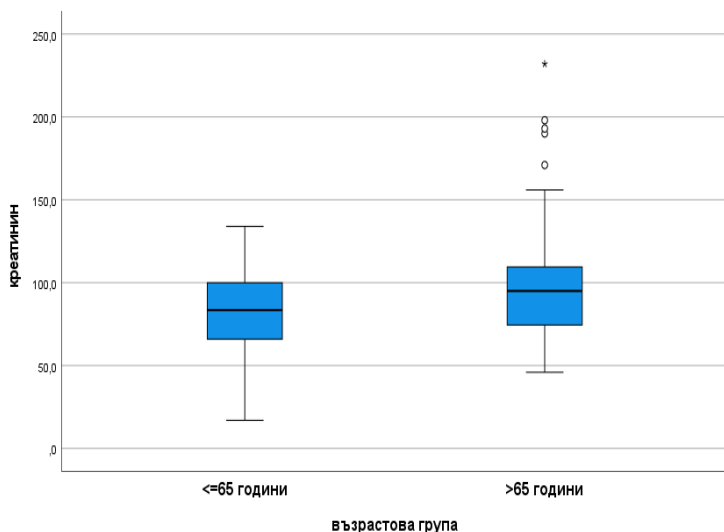
Чрез непараметричен тест Pearson Chi-squared, установихме статистически значима разлика между групите с нормален и нисък eGFR, и възрастта на болните (Chi-squared 3,736, df -1, **p=0.05**), **OR 1,8025; 95% CI 0,9934-3,2705, p=0,05**



Фигура № 2

### Разпределение на пациентите по възраст и eGFR.

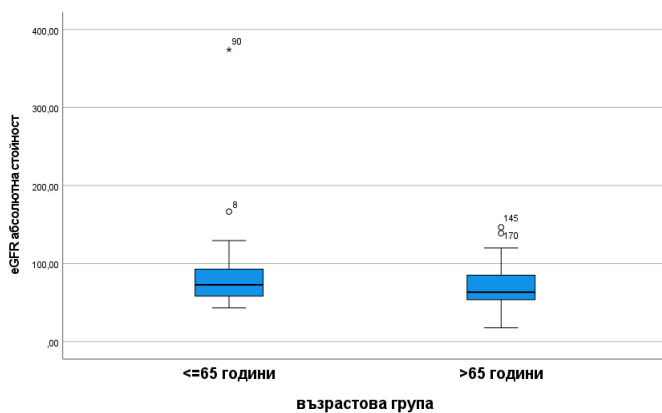
По отношение абсолютните стойности за eGFR и възрастовите групи, се установи обратна корелационна зависимост с коефициент на корелация  $R=-0,185$ ,  **$p=0.007$**  по Pearsson и  $R=-0,169$ ,  $p=0.14$  по Spearman's. Поради това сравнихме стойностите на креатинина в двете възрастови групи. При пациентите  $\leq 65$  години медианата за креатинин беше  $84,0 \mu\text{mol/L}$  и IQR  $34,0$ , а при тези  $>65$  години съответно, медиана за креатинин  $95,0 \mu\text{mol/L}$  и IQR  $36,0$ . Разликата в стойностите на креатинина и в двете възрастови групи, показва статитическа значимост (Mann-Whithney,  **$p=0.001$**  и Kolmogorov-Smirnov,  **$p=0.017$** ),



Фигура № 3.

Връзка между серумния креатинин и възрастта на пациентите (n=210).

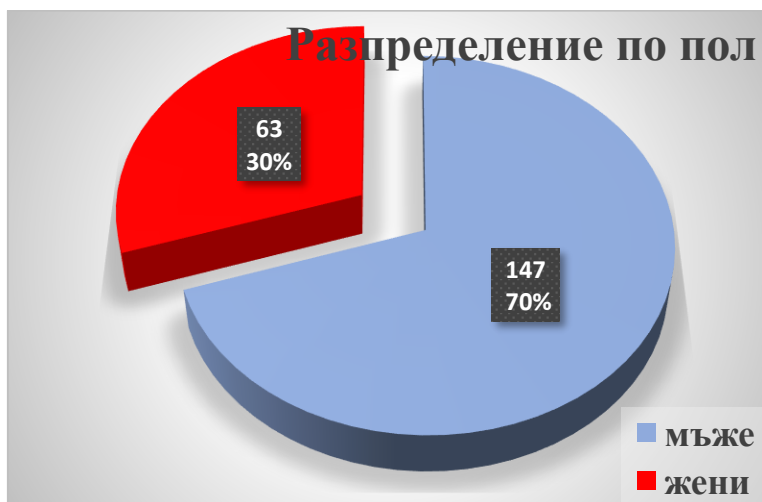
По отношение абсолютните стойности за eGFR и възрастовите групи, се установи обратна корелационна зависимост с коефициент на корелация  $R = -0,185$ , **p=0.007** по Pearson и  $R = -0,169$ ,  $p=0,14$  по Spearman's. Статистически сигурна разлика се установи по отношение средните стойности на eGFR в групите по възраст (Mann-Whithney, **p=0.014**),



Фигура № 4.

Разпределение на стойностите на eGFR по възраст.

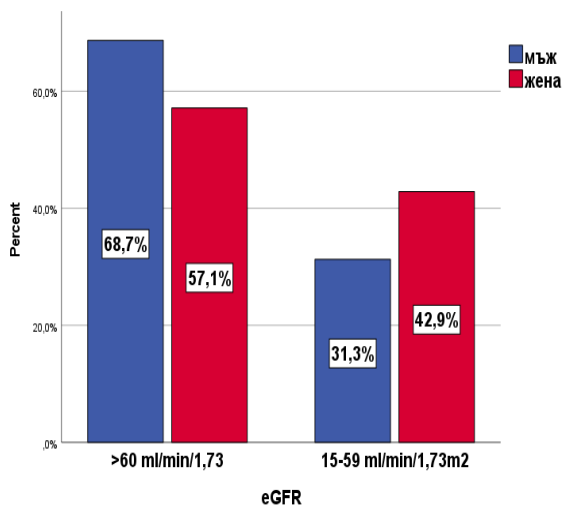
При разпределението на пациентите по пол се установи , че 147(70%) са мъже и 63(30%) са жени.



Фигура № 5.

Разпределение на пациентите с ХОББ по пол (n=210).

При сравняване на пациентите с ХОББ и ХОББ с ХБЗ по пол, не се намерихме статистически значима разлика между двете групи (Chi-Square test 2,601;df 1, p=0.107),

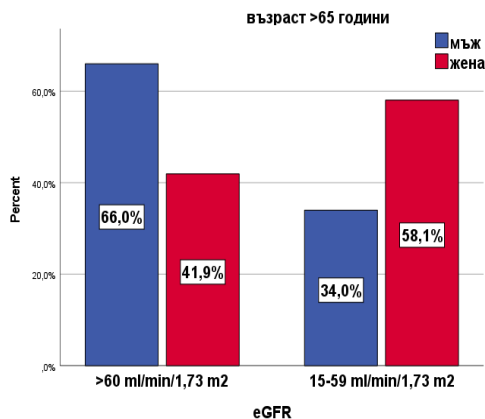


Фигура № 6

Разпределение на пациентите по пол и eGFR (n=210).

Направи впечатление, че в групата с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , относителния дял на жените е значително по-висок от този на мъжете, за разлика от групата с нормален eGFR. При разделянето на пациентите на възраст под и над 65 години, в по-високата възрастова групата, се

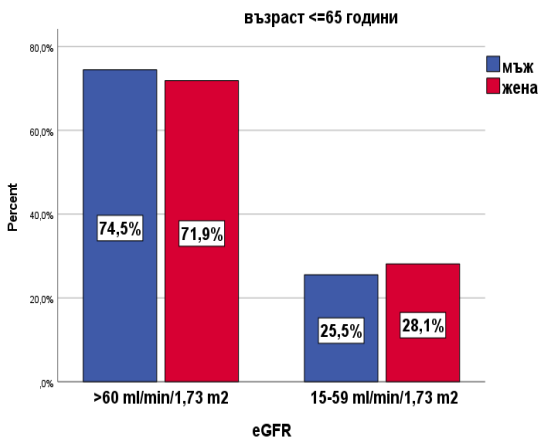
установи статистически значима разлика в разпределението на болните с нисък eGFR, по пол (Chi-Square 5,725; df 1, **p=0.017**).



Фигура № 7

Разпределение на болните над 65-годишна възраст по пол и eGFR.

В групата  $\leq 65$  години и  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> не установи статистически значима разлика между двата пола (Chi-Square 0,069; df 1, p=0.798).

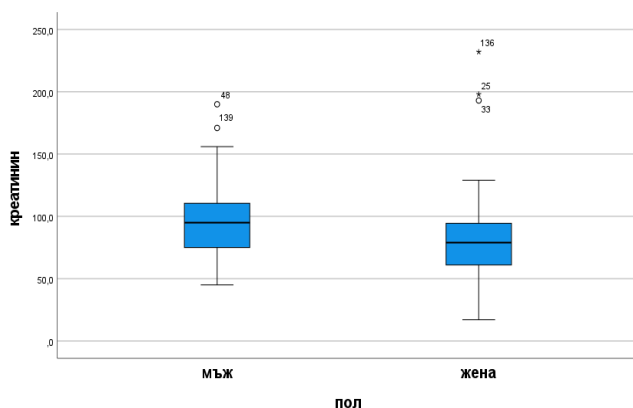


Фигура № 8.

Разпределение на болните под 65-годишна възраст по пол и еGFR.

ХБЗ при ХОББ се среща е по-често при жени >65 годишна възраст с OR 2,6807; 95%, 1,5107-4,7567, **p=0.0008**.

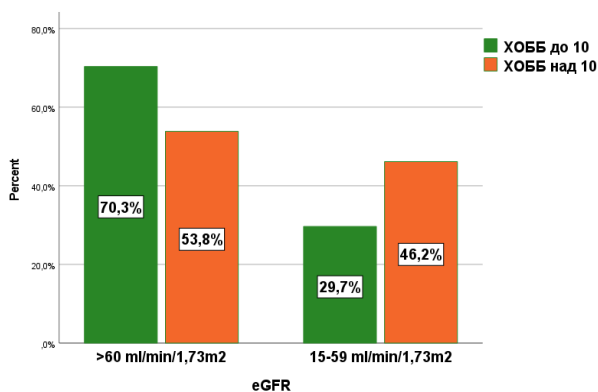
При сравняване на стойностите за креатинин, установихме статистически значима разлика между двата пола. Медианата на креатинина при мъжете е 95,0  $\mu\text{mol/L}$  с IQR 36,0 , а при жените 79,0  $\mu\text{mol/L}$  с IQR 35,0. Доказахме, че мъжете са с по-високи стойности на креатинина в сравнение с жените (Mann-Whitney, **p<0.001**; Kolmogorov-Smirnov, **p=0,001**).



Фигура № 9.

Разпределение на средната стойност на креатинина по  
ПОЛ.

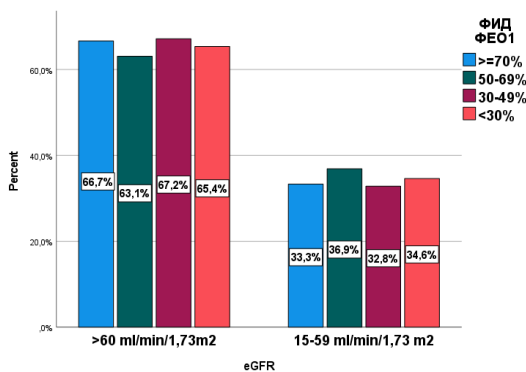
Установихме статистически достоверна разлика между групите ХОББ и ХОББ с ХБЗ и продължителността на ХОББ. При болните с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , 46,2% бяха с давност на ХОББ повече от 10 години и само 29,7% имаха давност на заболяването под 10 години (Chi-squared 5,387, df -1, **p=0.02**) с OR 1.9877, 95 % CI 1.1117 - 3.5537, **p=0.02**.



Фигура № 10.

### Връзка между давността на ХОББ и eGFR.

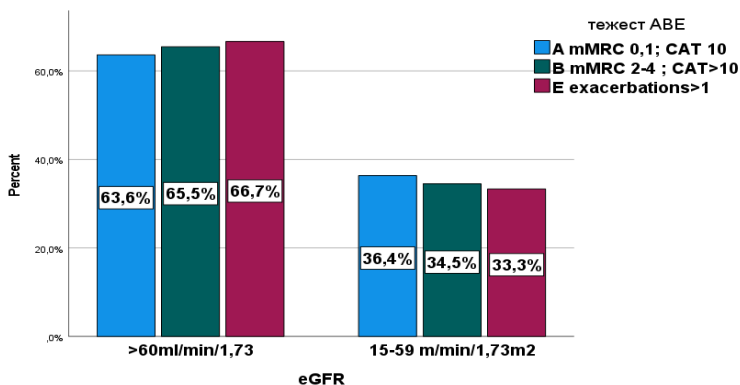
**По втора задача: проучване влиянието на ХБЗ върху клиничното протичане и тежестта на ХОББ:** не намерихме статистически сигурна разлика между двете групи: ХОББ и ХОББ с ХБЗ със степента на тежест на ХОББ по отношение на функционалните показатели на дишането, изследвани чрез ФИД ( $\chi^2$  0,310, df -3, p=0,958).



Фигура № 11.

Разпределение на болните с различна тежест на ХОББ, с и без ХБЗ, според стойностите на ФИД.

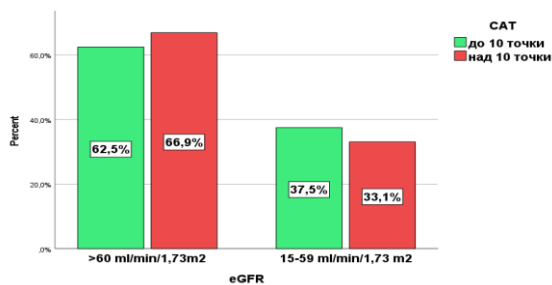
Не се доказва също така разлика между двете групи: ХОББ и ХОББ с ХБЗ с тежестта на заболяването по групите АВЕ на GOLD ( $\chi^2$  0,103, df -2, p=0,950).



Фигура №12.

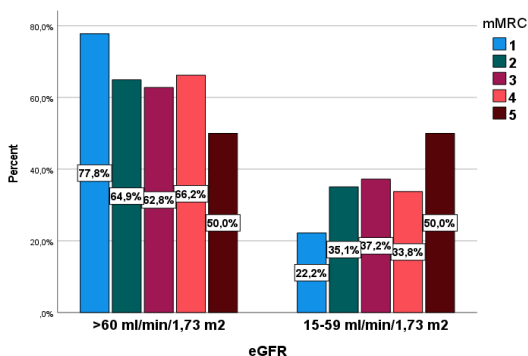
Разпределение на болните с различна тежест на ХОББ, с и без ХБЗ, според АВЕ класификацията на ХОББ, изразени едновременно чрез CAT и mMRC.

Не се установи статистически различия между двете групи и по отношение тежестта на ХОББ, изразена чрез CAT ( $\chi^2$  df -2, p=0.950) и mMRC ( $\chi^2$  1,184, df - 4, p=0.881).



Фигура №13.

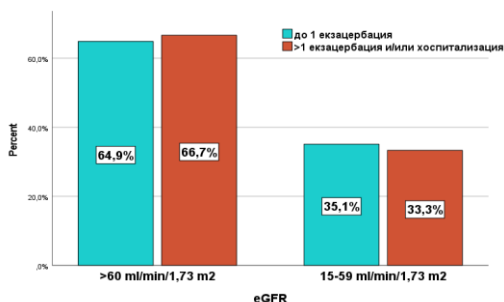
Разпределение на болните с различна тежест на ХОББ, изразена чрез CAT, спрямо тяхната eGFR.



Фигура №14.

Разпределение на болните с различна тежест на ХОББ, изразена чрез mMRC, спрямо тяхната eGFR.

Не установихме надеждни различия между двете групи по отношение броя и тежестта на екзацербациите ( $\chi^2$  0,047 df -1,  $p=0.88$ ).



Фигура №15.

Разпределение на болните с ХОББ, с различна eGFR и честотата на екзацербациите.

Не намерихме различия между двете групи по отношение ниската SatO<sub>2</sub>, употребата на O<sub>2</sub> в домашни условия, използването на системни кортикостероиди, както и по отношение на тютюнопушенето.

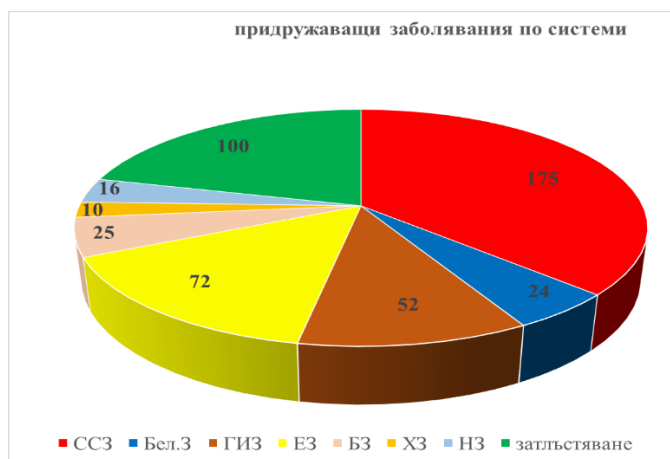
**По третата задача: Проучване значението на придружаващите заболявания за бъбречното засягане при пациенти с ХОББ.**  
съпътстващи заболявания са представени в Таблица №1, Фигура №16.

| Придружаващи заболявания (по системи) | Общ брой пациенти | с ХБЗ |
|---------------------------------------|-------------------|-------|
| Сърдечно-съдови                       | 175               | 35    |
| Белодробни                            | 24                | 4     |
| Гастро-интестинални                   | 52                | 16    |
| Ендокринни                            | 72                | 29    |
| Бъбречни                              | 25                | 14    |

|                                |     |    |
|--------------------------------|-----|----|
| Хематологични                  | 10  | 4  |
| Неврологични                   | 16  | 7  |
| Затлъстяванеи наднормено тегло | 100 | 43 |

Таблица №1.

Разпределение на съпътстващите заболявания при пациенти с ХОББ, с и без ХБЗ, по системи.



Фигура №16.

Разпределение на съпътстващите заболявания по системи.

Разпределени на общия брой на участващите пациенти показва, че всеки един от пациентите с ХОББ има по 2,3 съпътстващи заболявания.

| Системи             | Най-честите заболявания по системи | Общ брой |
|---------------------|------------------------------------|----------|
| Сърдечно-съдова     | ХСБ                                | 135      |
|                     | ИБС                                | 92       |
| Дихателна           | Бронхиектазна болест               | 10       |
| Гастро-интестинална | Язвена болест                      | 28       |
| Ендокринна          | Захарен диабет                     | 50       |
|                     | Затлъстяване и наднормено тегло    | 100      |
| Хематологична       | Анемия                             | 9        |
| Отделителна         | Нефролитиаза                       | 19       |
| Неврологична        | Исхемичен-мозъчен инсулт           | 14       |

Таблица № 2.

Най-чести съпътстващи заболявания при ХОББ с и без  
ХБЗ.

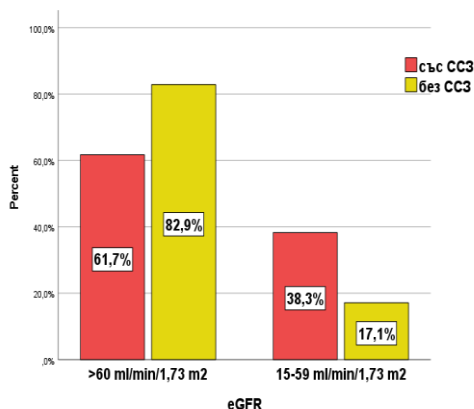
Направихме статистическа обработка на данните като сравнихме пациентите от групите с и без ХБЗ, с придружаващи заболявания по системи, а също така и с най-често срещаните заболявания от всяка система.

В статистическата обработка не включихме придружаващите заболяванията от дихателната и отделителната системи.

1. Заболявания от сърдечно-съдова система.

Установихме математически значима разлика между двете групи: ХОББ и ХОББ с ХБЗ, и придружаваща сърдечно-съдова патология.

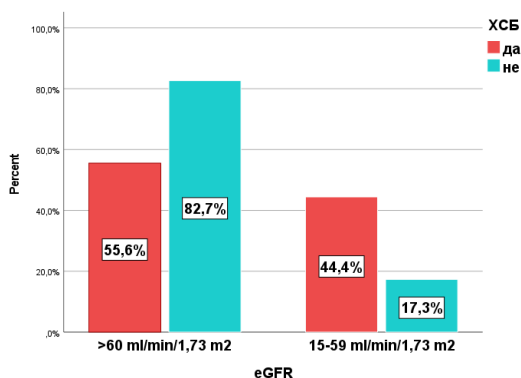
В групата с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , 38,3% от пациентите са със заболяване от сърдечно-съдовата система, а без са 17,1% ( $\chi^2 5,749$ ,  $df 1$ ,  $p=0,016$ ), с OR 2,9294, 95% CI 1,5470 – 5,7884,  $p=0.0011$ .



Фигура № 17.

### Разпределение на пациентите с ХОББ, с и без ХБЗ и придружаващо сърдечно-съдово заболяване.

От сърдечно-съдовата патология, роля за развитието на ХБЗ при ХОББ има хипертоничната сърдечна болест. Установихме статистически достоверна разлика между двете групи: ХОББ и ХОББ с ХБЗ, и наличието на хипертонична сърдечна болест, като придружаващо заболяване (Chi-squared 15,627,  $df -1$ ,  $p=0.001$ ). Хипертоничната сърдечна болест, като придружаващо заболяване е фактор за развитието на ХБЗ при болните с ХОББ, с OR 3,8361, 95% CI 1,9940-7,3803,  $p=0.0001$ .



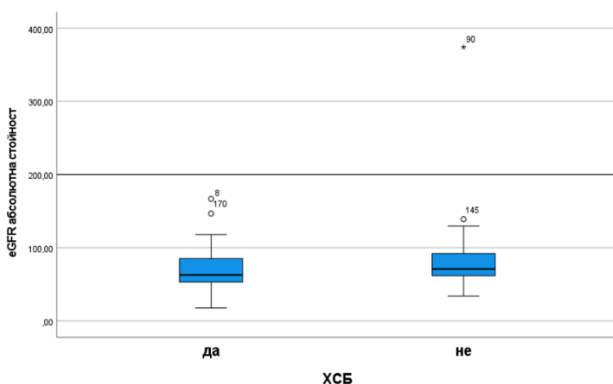
Фигура 18.

Разпределение на пациентите с ХОББ, с и без ХСБ, с придружаваща хипертонична болест.

Доказахме корелационна зависимост между абсолютните стойности за eGFR и наличието на хипертонична сърдечна болест с коефициент на корелация  $R=0,223$ ,  **$p=0.001$** , по Pearsson.

Сравнихме средните стойности на креатининовия клиранс в групите с и без ХСБ и установихме статистически значима разлика в eGFR при двете групи.

Пациентите с ХСБ са с медиана за eGFR 62,8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> и IQC 32,2, а тези без ХСБ са с медиана 71,0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> и IQC 30,6 (Mann-Whitney,  **$p<0.001$** ).

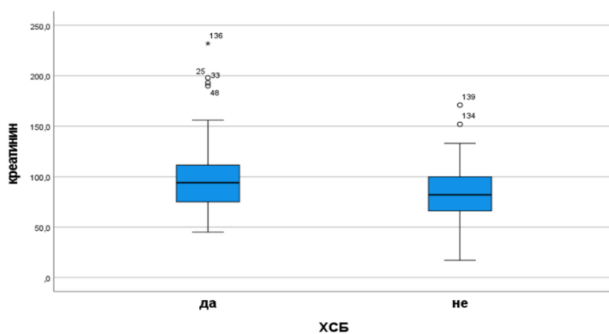


Фигура № 19.

Разпределение на болните според eGFR и наличието или липсата на ХСБ.

Корелационна сързаност намерихме по отношение стойностите на креатинина и наличието на хипертонична сърдечна болест, с коефициент на зависимост  $R=-0,197$ ,  **$p=0.004$**  по Pearson.

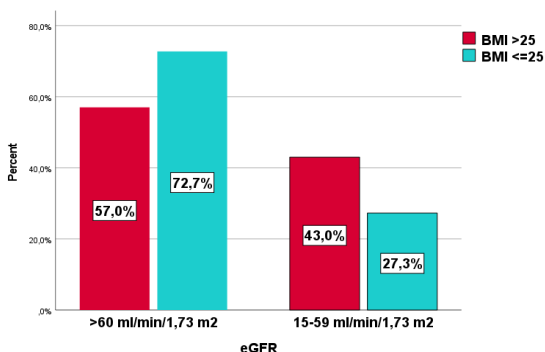
Сравнявайки средните стойности на креатинина в групите с и без ХСБ, установихме статистически значима разлика между двете групи (Mann-Whitney,  **$p=0.004$** ; Kolmogorov-Smirnov,  **$p=0.036$** ).



Фигура №20.

Разпределение на болните с ХОББ спрямо серумният им  
креатинин, в зависимост от наличието или липсата на  
ХСБ.

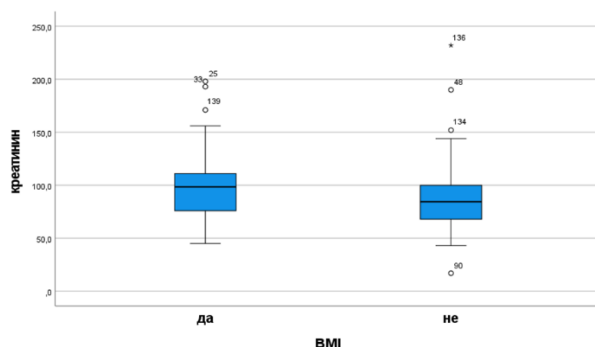
Статистически сигурна разлика доказахме в разпределението на пациентите с нисък eGFR по отношение на групите с различно телесно тегло (Chi-squared 5,313, df -1, **p=0.017**). Пациентите с ХОББ и наднормено тегло или затлъстяване, по-често имат ХБЗ; OR -2,0396, 95% CI 1,1272-3,6905, **p=0.02**.



Фигура № 21.

Разпределениен на болните с ХОББ по BMI и eGFR.

Корелационнна зависимост констатирахме и по отношение стойностите на креатинина и BMI с кофициент на корелация,  $R=0.149$ , **p=0.033**. Пациентите с нормални стойности на BMI бяха с медиана за креатинина от 84,5  $\mu\text{mol/L}$  и IQC 32,5, а тези с повишен BMI - със средна стойност 98,5  $\mu\text{mol/L}$  и IQC 36,0 (Mann-Whitney **p=0.006**).

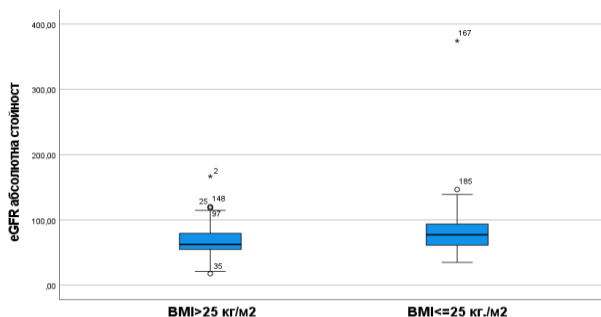


Фигура № 22.

### Разпределение на болните с ХОББ по стойностите на креатинин и BMI.

Ние намерихме, че в групата с повишен BMI средните стойности на креатинина са по-високи от тези в групата с нормално телесно тегло. Обратна корелационна зависимост установихме и по отношение стойностите на eGFR и BMI с коефициент на корелация,  $R=-0,162$ ,  **$p=0.019$** .

В групата с  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ , средните стойности на eGFR бяха  $62,55 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  и IQR 24,7, а в групата с  $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ , средните стойности на eGFR бяха  $77,45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (фигура №26) и IQR 33,45 (Mann-Whitney,  **$p=0.001$** ).



### Фигура №23.

#### Зависимост между BMI и eGFR при пациенти с ХОББ.

Не установихме статистически достоверна разлика между двете групи: с ХБЗ и без ХБЗ и други заболявания (таблица №3).

| Системи             | Chi-squair | df | p     |
|---------------------|------------|----|-------|
| Гастро-интестинална | 0,483      | 1  | 0,508 |
| Ендокринна          | 1,470      | 1  | 0,225 |
| Хематологична       | 0,127      | 1  | 0,722 |
| Неврологична        | 0,617      | 1  | 0,432 |

Таблица № 3.

#### Връзка на болните с ХОББ, с и без ХБЗ с други болести, по системи.

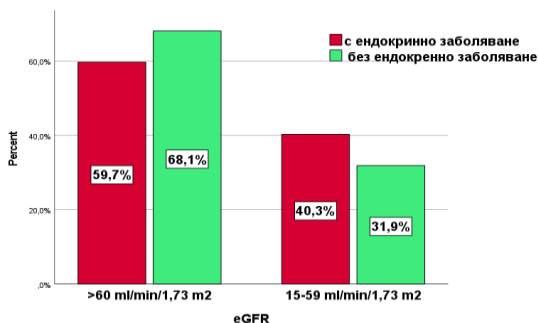
Най-честите придружаващи заболявания по системи са представени в следващата таблица

| Заболявания       | Chi-squair | Df | P       |
|-------------------|------------|----|---------|
| ИБС               | 0,777      | 1  | p=0,231 |
| Захарен<br>диабет | 0,04       | 1  | p=0,830 |
| Анемия            | 0,389      | 1  | p=0,722 |
| Мозъчен<br>инсулт | 3,31       | 1  | p=0,078 |

Таблица №4.

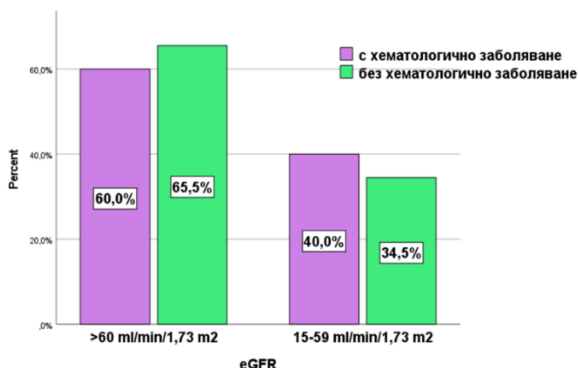
Връзка на болните с ХОББ, с или без ХБЗ, с някои  
социално значими заболявания.

Независимо от липсата на статистически значима разлика между групите и придружаващите заболявания на ендокринната, хемопоеичната и нервната система, от посочените по-долу графики се вижда, че в групата с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , делът на пациентите с ендокринни (фигура №24), хематологични (фигура №25) и неврологични заболявания (фигура №26) е по-висок, съответно 40,3%; 40,0% и 43,8% в сравнение с тези без заболявания, както следва 31,9%; 34,5% и 34%.



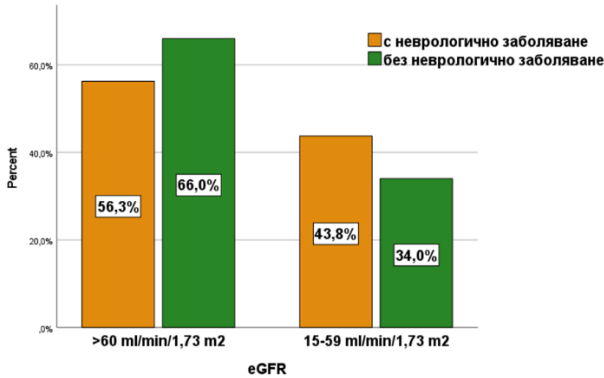
Фигура №24.

Разпространение на ендокринните заболявания като  
коморбидитети при болните с ХОББ, с или без ХБЗ.



Фигура №25.

Разпространение на хематологичните заболявания като коморбидитети при болните с ХОББ, с и без ХБЗ.

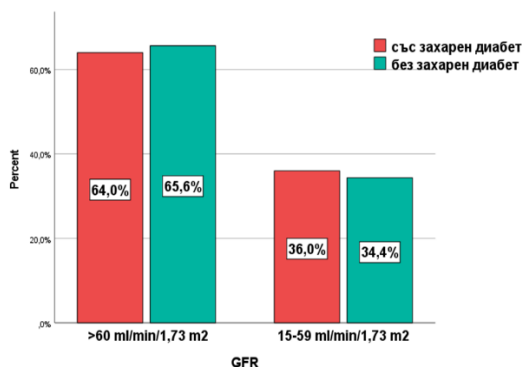


Фигура №26.

Разпространение на неврологичните заболявания като коморбидитети при болните с ХОББ, с или без ХБЗ.

Подобен резултат има и при най-често срещаните заболявания от страна на посочените по-горе системи.

Относителният дял на болните със захарен диабет тип 2 (ЗД2) в групата с ХБЗ е по-висок (36,0%) в сравнение с тези без захарен диабет (34,4%); в групата без ХБЗ захарен диабет се среща по-рядко, но липсва статистически значима разлика.



Фигура №27

### Разпространение на захарния диабет като коморбидитет при болните с ХОББ, с или без ХБЗ.

Сходни данни установихме и по отношение анемията, като придружаващо заболяване.

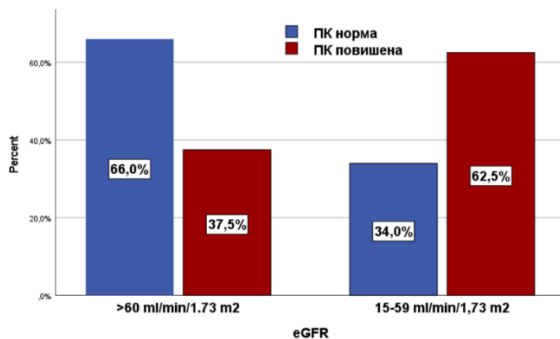
В групата с нисък eGFR, 44,4% от пациентите са с анемия, при 34,3% без. Въпреки това *не се откри* статистически достоверна разлика между двете групи по-отношение на анемията, като придружаващо заболяване.

### По четвърта задача: *Установяване на отклонения при рутинни лабораторни показатели и някои имунологични биомаркери при изследваните групи болни с ХОББ, с или без ХБЗ.*

При всичките 210 пациенти изследвахме CRP и IL-6, а при 90 от тях изследвахме още левкоцити, неутрофили, еозинофили, NLR, пикочна киселина, Витамин Д и IL-8.

Установихме обратно пропорционална връзка с коефициент на Pearson,  $R=-0.269$  и  **$p=0.010$** , между пикочната киселина (UA) и eGFR. Анализирахме процентното разпределение по групи (Cross tabulation) както и разликите в средните стойности на UA в двете групи, с и без ХБЗ.

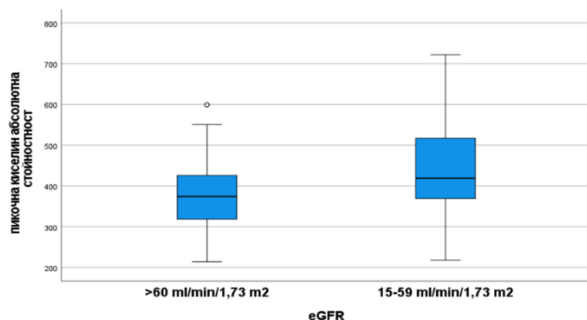
Статистически значима разлика намерихме по отношение повишените стойности на пикочната киселина при пациентите с ХОББ и ниския eGFR . Доказахме, че в групата с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , 62,5% от пациентите бяха с високи стойности на пикочна киселина спрямо 34% с нормални ( $\chi^2 7,252$ ,  $df -1$ ,  $p=0.007$ ; Kruskal-Wallis  $7,127 \text{ df } -1$ ,  **$p=0.007$** ), OR -3,3052, 95% CI 1,8512 до 5,9013,  **$p=0.0001$** .



Фигура № 28.

### Зависимост между пикочна киселина и eGFR.

Сравнявайки средните стойности на пикочната киселина в двете групи: с и без ХБЗ, доказахме статистически достоверна разлика, като при пациентите с нисък eGFR, средната стойност за пикочната киселина беше по-висока.(ANOVA,  **$p=0.003$** ).

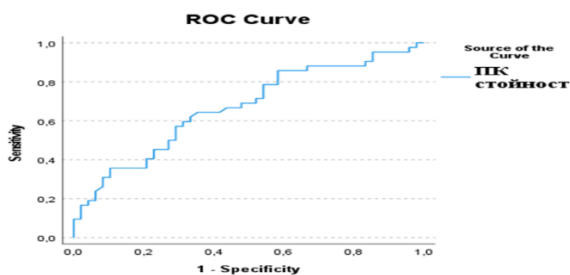


Фигура № 29.

Сравняване на средните стойности на пикочна киселина  
при пациентите с ХОББ, с или без ХБЗ.

При търсенето на съгласуваност между стойностите на пикочната киселина и eGFR, определихме ниво на биомаркера (cut-off value), показателно за ХБЗ -393,5  $\mu\text{mol/L}$  като комбинираността (AUC) е 67%, Gini Index 0,338, с чувствителност 66% и специфичност 65% (фигури №33 и №34).

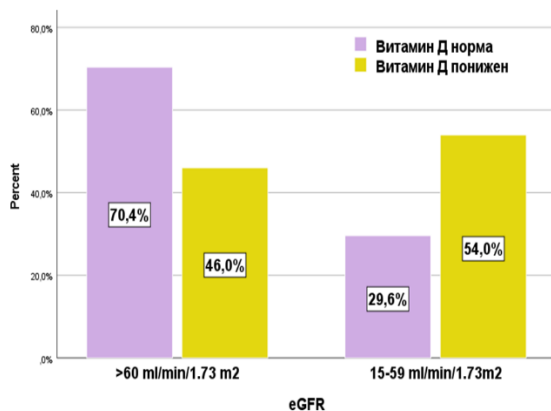
Пикочната киселина е биомаркер с умерена чувствителност, но ниска специфичност за ХБЗ.



Фигура № 30.

Отношение на специфичност към чувствителност на UA  
при пациенти с ХБЗ.

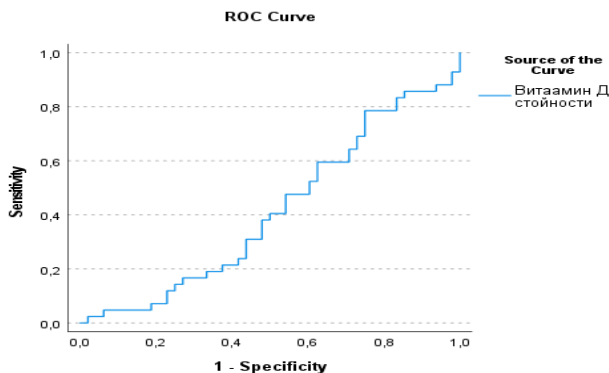
Математически сигурна разлика намерихме по отношение ниските нива на Витамин Д при болните с ХОББ и нисък eGFR (Chi-squared 4,498, df -1, **p=0,04**; OR -2,7391, 95% CI 1,5321-4,8972, **p=0.0007**).



Фигура № 31

### Ниво на Витамин Д в зависимост от стойностите на eGFR.

При търсене на свързаност между стойностите на Витамин Д и eGFR (фигура №36), установихме cut off value 16,98 ng/mL и съгласуваност на двата показателя (AUC) - 41%, Gini Index -0,173, чувствителност 79% и специфичност 25%.



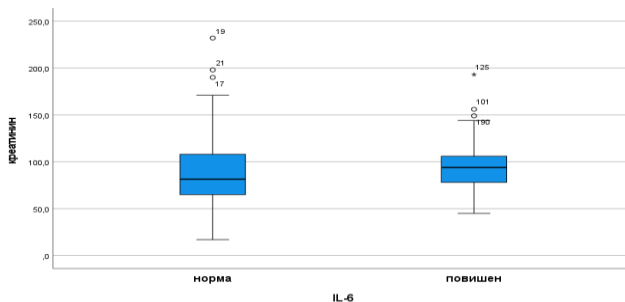
Фигура №32.

### Спицифичност и чувствителност на витамин Д при ХБЗ.

### крива прецизност-чувствителност.

Не установихме сигурна разлика в средните стойности на креатинина между групите с нормални и понижени стойности на Витамин Д.

Намерихме, че пациентите с повишени стойности на IL-6, са с по-висок креатинин (Mann-Whitney, **p<0.001**).

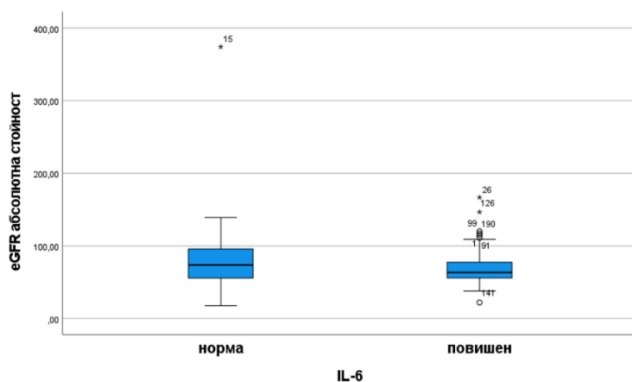


Фигура №33.

### Представяне на зависимостта между нивата на серумния креатинин и IL-6.

При сравняването на средните стойности на eGFR при болните с повишен и нормален IL-6 се доказва статистически значима връзка.

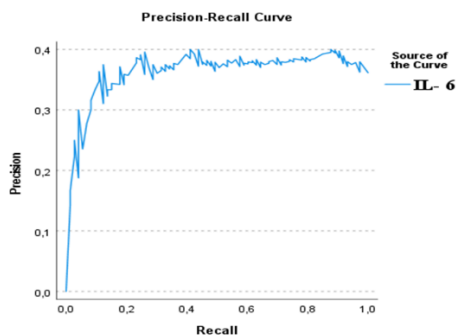
Средните стойност на eGFR в групата с нормален IL-6 бяха 73,75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> с IQR 40,8, а в групата с повишен IL-6 (фигура №39) медианата беше 63,3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> с IQR 22,0 (Kolmogorov–Smirnov, **p=0.006**).



Фигура №34.

### Представяне на зависимостта между eGFR и IL-6.

Потърсихме зависимост между стойностите на IL-6 и eGFR и установихме -IL-6 е биомаркер с голяма чувствителност, но ниска специфичност с *cut-off value* за IL-6 - 4,225 pg/mL.

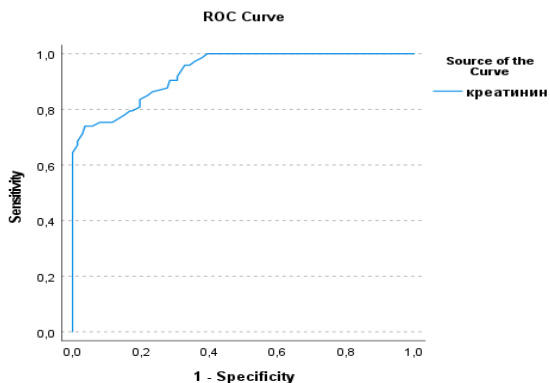


Фигура № 35.

Специфичност и чувствителност на стойностите на IL-6  
при болни с ХОББ и ХБЗ, крива прецизност-  
чувствителност.

Въпреки очевидната свързаност между стойностите на eGFR и креатинин, решихме да изследваме подбора на праговите стойности на креатинина, които да диагностицират пациенти с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .

В нашето проучване се оказа, че тази критичната стойност на креатинина е под горно-нормалните стойности на този показател (AUC) - 93%, Gini Index 0,868, сензитивност 74% и специфичност 96,4%

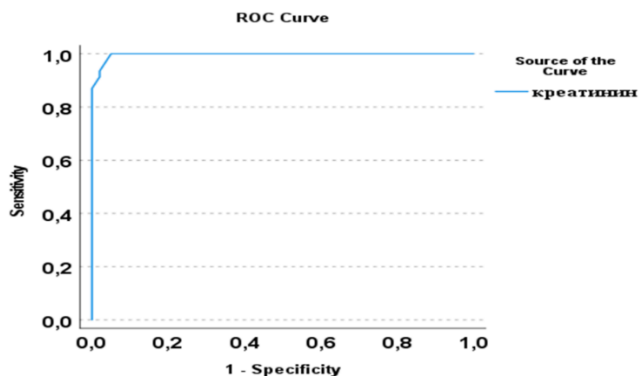


Фигура № 36

Специфичност и чувствителност на креатинина за  
валидиране на ХБЗ.

Разделянето на пациентите по пол, показва разлика в стойностите на креатинина, диагностициращи болните с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .

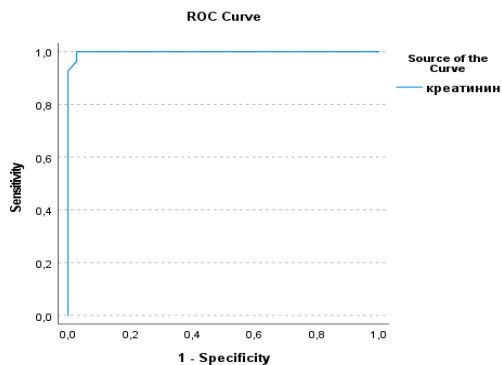
При мъжете cut of за креатинин е  $104,5 \mu\text{mol/L}$ , (AUC) – 99,7%, Gini Index 0,994, сензитивност 100% и специфичност 95%.



Фигура № 37

Специфичност и чувствителност на креатинина за  
валидиране на ХБЗ, при мъже.

При жените, cut of стойност за креатинин намерихме 82,5  $\mu\text{mol/L}$ , (AUC) – 99,8%, Gini Index 0,997, сензитивност 100% и специфичност 97,2%.

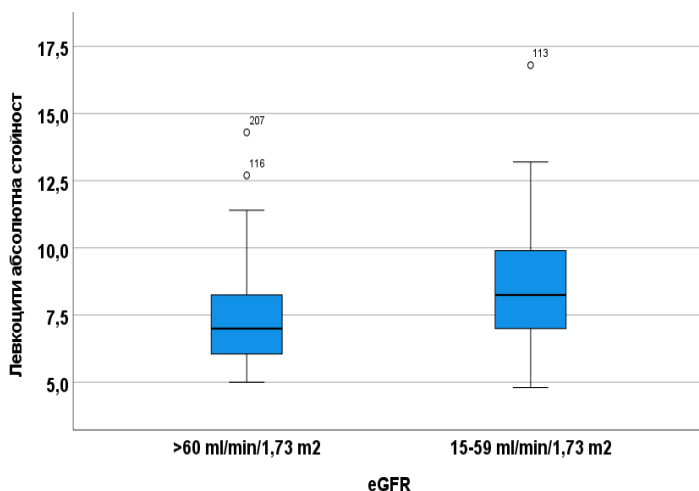


Фигура № 38

Специфичност и чувствителност на креатинина за  
валидиране на ХБЗ, при жени.

Сравнявайки средните стойности на левкоцитите в двете групи с и без ХБЗ, доказахме сигурна разлика.

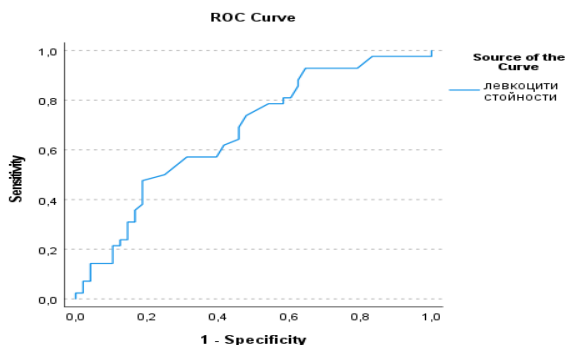
В групата с  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , средната стойност за левкоцитите бяха  $7,0 \times 10^9/L$  със IQR 2,3, а в групата с  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , съответно - левкоцити  $8,25 \times 10^9/L$  с IQR 3,1 (Kolmogorov–Smirnov,  **$p=0,048$** ).



Фигура № 39

Отношение на стойността на левкицитите спрямо ГФ при  
пациенти с ХОББ.

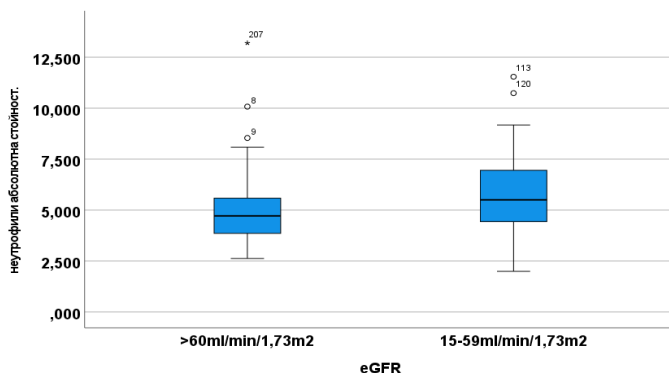
Потърсихме свързаност между стойностите на левкоцитите и  $eGFR$ , и установихме cutoff value за левкоцитите -  $8,45 \times 10^9/L$  и съгласуваност на двата показателя (AUC) - 67%, Gini Index 0,342, сензитивност 48% и специфичност 81,2%



Фигура № 40

Отношение на специфичност към чувствителност на зависимостта между стойностите на левкоцитите и ГФ.

Установихме математическа разлика при сравняването на средните стойности на неутрофилите в двете групи - с и без ХБЗ (Mann-Whithney, **p=0,011**). И в двете групи броят им не превишава горно-граничните стойности за показателя.



Фигура № 41

Отношение на средния брой на неутрофилите, спрямо ГФ при пациентите с ХОББ

В проучването си, ние не намерихме сигурна разлика при сравняване стойностите на CRP, IL-8,  $\alpha$ 1-антитрипсин, лимфоцити, неутрофил-лимфоцитно отношение (NLR) и еозинофили в групите с и без ХБЗ.

| Биомаркери             | eGFR $\geq$ 60ml/min/1,73 m <sup>2</sup>        | eGFR<60ml/min/1,73 m <sup>2</sup>              | P                          |
|------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| CRP                    | Mediana 9,65 mg/L,<br>IQR 0,309                 | Mediana 9,65 mg/L<br>IQR 0,309                 | Kolmogorov-Smirnov p=0,258 |
| IL-8                   | Mediana 138,25 pg/L<br>IQR 130,4                | Mediana 111,88 pg/L<br>IQR 97,62               | Mann-Whitney p=0,106       |
| $\alpha$ 1-антитрипсин | Mediana 1,51 g/L<br>IQR 0,333                   | Mediana 1,51 g/L<br>IQR 0,333                  | Mann-Whitney p=0,445       |
| Лимфоцити              | Mediana 1,84 x10 <sup>9</sup> /L,<br>IQR 0,777  | Mediana 2,04 x10 <sup>9</sup> /L,<br>IQR 0,854 | Mann-Whitney p=0,289       |
| NLR                    | Mediana 2,31,<br>IQR 1,42                       | Mediana 2,79<br>IQR 1,34                       | Mann-Whitney p=0,193       |
| Еозинофили             | Mediana 0,156 x10 <sup>9</sup> /L,<br>IQR 0,309 | Mediana 0,27 x10 <sup>9</sup> /L,<br>IQR 0,347 | Mann-Whitney p=0,057       |

Таблица № 5

Представяне на потенциалната връзка на стойностите на CRP, IL-8,  $\alpha$ 1-антитрипсин, лимфоцити, неутрофил-лимфоцитно отношение (NLR) и еозинофили в групите с и без ХБЗ.

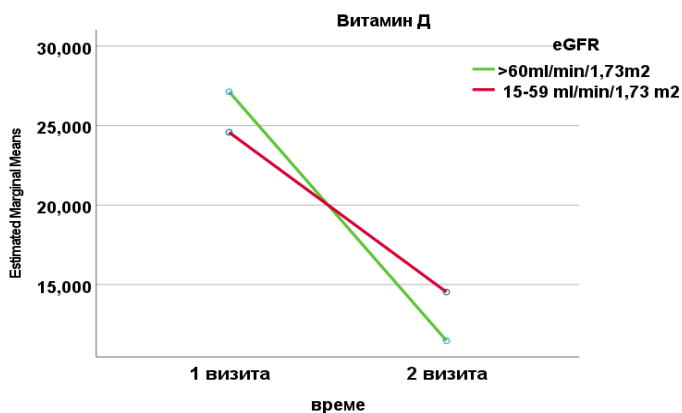
**По пета задача: проследяване в динамика основни инфламаторни биомаркери и лабораторни параметри.**

Направихме анализ с общ линеен модел, с повтарящи се измервания, за да потърсим разграничаване в промените на стойностите на лабораторните показатели, както между двете визити, така и по отношение двете групи. Генерализирания модел с повтарящи се

измервания, показва че има сигурна разлика в средните стойности на всички лабораторни показатели между двете визити. При мултифакторния модел, сравнявайки промените в средните стойности на лабораторните показатели при двете групи: ХОББ и ХОББ с ХБЗ се установи различие между стойностите на Витамин Д ( $p=0,012$ ) пикочна киселина ( $p=0,040$ ) и eGFR ( $p<0,001$ ), при първа и втора визита.

Не се доказва разграничение в средните стойности по отношение фактор време и фактор група по eGFR при IL-6, IL-8, hsCRP, левкоцити и  $\alpha 1$  антитрипсин.

Опростеното обяснение на генерализирания линеен модел с повтарящи се измервания е да провери дали има статистическа разлика между двете линии на графиката, представяща промяната в стойностите на показателя между първа и втора визита и двете групи по eGFR.



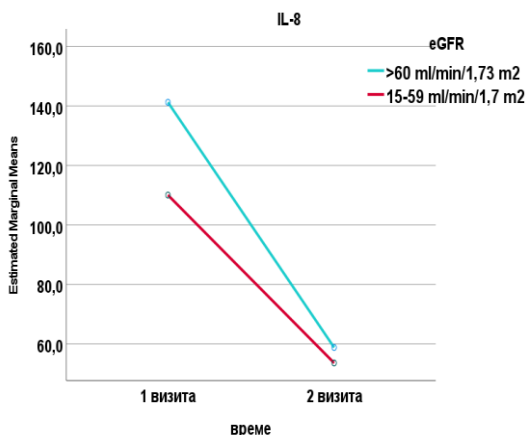
Фигура № 42

Динамика в стойностите на вит. Д между първа и втора визита при пациенти с ХОББ, с или без ХБЗ.

Средните стойности за Vit. D за цялата изследвана група на първа визита бяха  $26,05 \pm 10,95$  ng/mL, а на втора  $12,77 \pm 6,38$  ng/mL. Доказахме

различие в средните стойности на Vit. D за двете визити с помощта на Student T-test по двойки ( $t=11,86$ ,  $df=77$ ,  $p<0.01$ ).

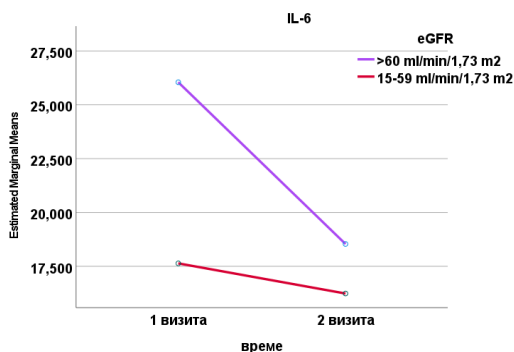
При сравняване средните стойности на IL-8 установихме разлика, като средните стойности на първа визита бяха  $128,05 \pm 65,34$  pg/mL, а на втора  $56,6 \pm 38,38$  pg/mL - Student T-test с повтарящи се измервания за цялата изследвана група ( $t=8,79$ ,  $df=77$ ,  $p<0.01$ ). Това снижаване е по-изразено при пациентите с нормална бъбречна функция. Като тенденция обаче, не намерихме разлика в стойностите на този показател в двете визити.



Фигура № 43.

Промени в стойностите на IL-8 между първа и втора визита при пациенти с ХОББ, с нормална или влошена бъбречна функция.

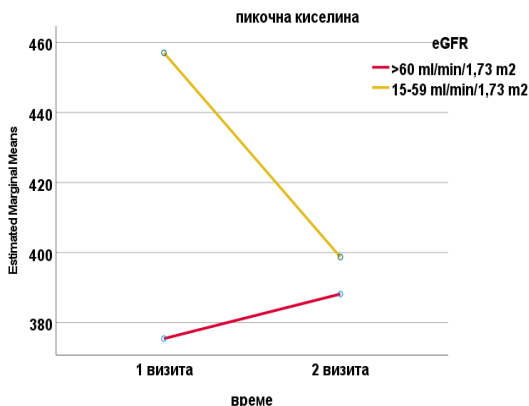
Подобни промени констатирахме и за стойностите на IL-6, без наличието на достоверна разлика между двете визити



Фигура № 44

Промени в стойностите на IL-6 между първа и втора визита при пациенти с ХОББ, с нормална или влошена бъбречна функция.

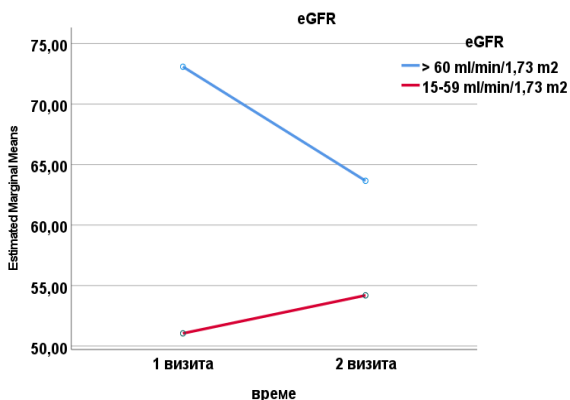
При проследяването в динамика на нивата на пикочната киселина при пациентите с ХОББ в две различии по време визити, установихме математически сигурна разлика между групите с и без ХБЗ. Интересна находка е, че стойностите на UA при болните с ХОББ и ХБЗ показват устойчива тенденция за намаляване, а при тези с нормална бъбречна функция се отчита повишаване на стойностите. Подобна промяна не е свързана с прием на уриколитичен медикамент в първата група.



Фигура № 45.

Промени в стойностите на пикочната киселина при пациенти с ХОББ, с и без ХБЗ, в две различни по време визити.

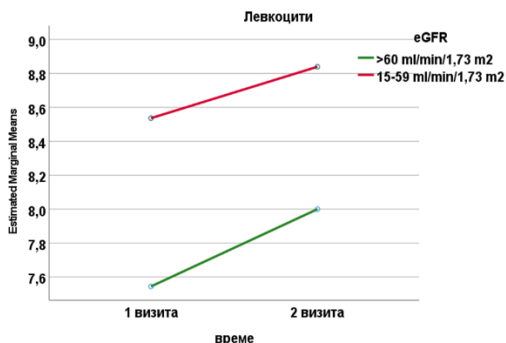
Установихме статистически значима разлика по отношение средните стойности за eGFR на първа и втора визита за цялата група. Средни стойности за eGFR за цялата група на първа визита бяха  $66,3 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \pm 17,15$ , за втора визита съответни  $59,65 \pm 10,59$ , ( $t=2,54$ ,  $df=77$ ,  $p<0,014$ ). В групата ХОББ с ХБЗ не се доказва различие в средните стойности на eGFR между двете визити. Средна стойност на първата визита за eGFR беше  $51,05 \pm 7,94 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , а за втората -  $54,19 \pm 9,37 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  ( $t= -1,82$ ,  $df=32$ ,  $p=0,79$ ). Независимо от нарастването, eGFR остава под диагностичния праг от  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .



Фигура № 46.

Промени в стойностите на ГФ при пациентите с ХОББ, с и без ХБЗ в две различни по време визити.

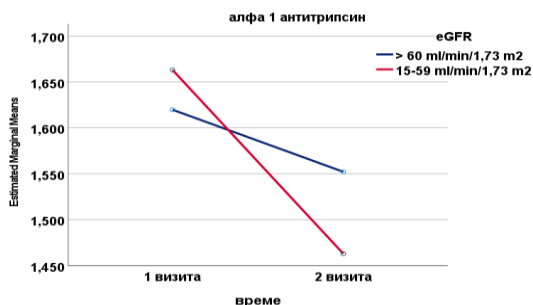
Левкоцитите, показват тенденция за повишаване в рамките двете визити, без да се достигат горно-граничните стойности на показателя. Установихме достоверна разлика в промените между двете групи болни с ХОББ: с и без ХБЗ



Фигура № 47.

Промени в общият левкоцитен брой при болните с ХОББ, с и без ХБЗ, в две различни по време визити.

ААТ показва тенденция към снижаване, предимно в групата на пациентите с ХБЗ. По отношение средните стойности за  $\alpha_1$ -антитрипсин на първа и втора визита се установиха статистически значима разлика за цялата група, но по отношение тенденцията за динамични промени в този показател между двете групи – не се намери сигурна разлика Средните стойности на  $\alpha_1$ -антитрипсин за първа визита бяха  $1,64 \pm 0,46$  g/L, а за втора визита -  $1,53 \pm 0,28$  g/L, ( $t=2,19$ ,  $df=77$ ,  **$p=0,031$** ).



Фигура № 48.

Промени в стойностите на ААТ при пациентите с ХОББ, с и без ХБЗ, в две различни по време визити.

Някои от изследваните показатели, показваха статистически сигурна разлика между числовите им стойности на първа и втора визита, без това да е свързано с достоверни разлики в динамичните промени в групите с или без ХБЗ, за проследения период. Обратно, има някои показатели, които не показваха значими различия като абсолютни лабораторни величини, но се установиха меродавни разлики в двете обследвани групи при динамичното им проследяване.

## V. ОБСЪЖДАНЕ

Честотата на ХОББ в световен мащаб се колебае в относително широки граници, между 8,5 и 20%, в зависимост от региона, индустриалното развитие на държавата, климата и надморската височина. Според мащабното проучване на Davies Adeloje и сътр. от 2022 година, в световен мащаб разпространението на GOLD-COPD при мъже на възраст 30–79 години е повече от два пъти по-голямо от това при жените в същия възрастов диапазон. В метаанализ на Nathan Hill и сътр. (2016 г.) се оценява влиянието на възрастта върху разпространението на ХБЗ и се съобщава за линейно по-висока честота на ХБЗ, етапи G1-G5, свързана с напредването на възрастта, от 13,7% в групата на 30-40-годишна възраст до 27,9% на възраст >70 до 80 години

От изследвани общо 210 (двеста и десет) болни с ХОББ, при 73(35%) от тях се установиха клинично-лабораторни данни, отговарящи на критериите на KDIGO за хронично бъбречно заболяване. Средната възраст на нашите болни беше  $67,7 \pm 7,45$  години. ХБЗ при болни с ХОББ се среща по-често при възрастни >65 години.

В нашето проучване доминира мъжкият пол (70% от всички болни). При разпределянето на пациентите по възраст – под и над 65 години по пол, установихме, че ХБЗ при ХОББ се среща по-често при жени >65 годишна възраст. Според проучване по въпроса за спад на eGFR с напредване на възрастта, е установена средната стойност на eGFR сред мъжете на възраст от 75 до 79 години е 75 mL/min на 1.73 m<sup>2</sup>, а сред жените на същата възраст е 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Установените от нас резултати, за разпространението на ХБЗ по пол, при пациенти с ХОББ се доближава до цитираните в световната литература данни за отношението на болелите жени спрямо мъже.

ХОББ се свързва с по-висока смъртност сред общата популация, което се наблюдава и при болните с ХОББ и ХБЗ. Проучвайки смъртността при пациенти с ХБЗ и ХОББ, Sankar Navaneethan и сътр. установяват, че при ХОББ се увеличава с 41% риска относно общата смъртност и четирикратно нараства заплахата за „белодробната“ смъртност

В голямо лонгитудинално проучване при над 27 хил. пациенти с ХОББ, Fedeli и сътр. установяват, че дългосрочната преживяемост при пациенти с ХОББ, е тясно свързана с наличието на ХБЗ.

Статистическата обработка на данните от нашето проучване не намери връзка между тежестта на ХОББ, честотата на обострянията и необходимостта от хоспитализации и нарушената бъбречна функция, независимо от степента на нарушението.

В нашето проучване, средния брой на съпътстващите заболявания при ХОББ беше 2.3, като не се установи достоверна разлика ( $p > 0.05$ ) между групите с и без ХБЗ, по отношение броя на коморбидитетите.

Няколко проучвания показват, че пациентите с ХОББ са особено уязвими към сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, с по-висока честота и разпространение на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) в сравнение с общата популация. Clare MacRae и сътр. представят през 2021 г., публикуват данни, които сочат, че ХБЗ екстремно увеличава риска за наличието на съпътстващи заболявания. Ние установихме статистически значима разлика между групите ХОББ с и без ХБЗ и наличие на заболяване от страна на ССС, като артериалната хипертония е с най-голямо значение.

Пациентите с ХОББ и ХСБ са с по-високи стойности на серумния креатинин и по-ниски за eGFR, в сравнение с тези без ХСБ.

Болните с наднормено тегло и затлъстяване са с по-ниски стойности на eGFR в сравнение с тези с нормално телесно тегло. Относителният дял на болните със захарен диабет в групата с ХБЗ е по-висок (36,0%) в сравнение с тези със захарен диабет без ХБЗ (34,4%), но липсва статистически ( $p > 0.05$ ) разлика.

Тези резултати не съвпадат с данни публикувани в други доклади за ролята на захарния диабет за развитието на ХБЗ

Подобни данни получихме и по отношение анемията, като придружаващо заболяване. В групата с нисък eGFR, 44,4% от пациентите са с анемия и 34,3% без. Нашите данни се потвърждават с тези на други автори за относително висок дял на анемията при болни с ХОББ, без да установяваме достоверно нарастване на анемичния синдром при пациенти с ХБЗ.

P. Wattanachayakul и сътр. през 2020 г., в метаанализ, посочва, че повишените нива на пикочна киселина при болните с ХОББ са достоверно по-често срещани, отколкото при пациентите без ХОББ. Herui Li и Yan Chen в доклад от през 2021 г. посочват, че „пикочната киселина може да бъде полезен биомаркер за определяне тежестта на заболяването при пациенти със стабилна ХОББ“. Получените от нас резултати, показват, че повишените стойности на пикочната киселина се намират по-често при болните с ХОББ и ХБЗ. Пикочната киселина е биомаркер с умерена чувствителност, но ниска специфичност за ХБЗ. Дефицитът на витамин D е силно разпространен при хронични белодробни заболявания, но точния механизъм не е напълно изяснен. Болните с ХОББ имат значително по-ниски нива на витамин D в сравнение със здрави лица.

В нашето проучване установихме сигурна разлика по отношение ниските нива на Витамин D при болните с ХОББ и нисък eGFR, в сравнението с групата без ХБЗ.

Интерлевкин 6 (IL-6) е сигнална молекула, която медира и регулира имунитета и възпалението. Той се продуцира по време на възпалителен процес и участва в него, както и стимулира синтеза на острофазови белтъци (CRP, СУЕ). Получените от нас резултати сочат, че пациентите с ХОББ и повишени нива на IL-6, са с по-ниски стойности на eGFR в сравнение с тези с нормални стойности на IL-6.

Броят на белите кръвни клетки е маркер отразяващ състоянието на вродения имунитет и като израз на първата защитна линия, тяхното количество нараства неспецифично при инфекциозни състояния с различна етиология. Ние намерихме статистически значима разлика в средните стойности на левкоцитите по отношение двете групи, без те да достигат горнограничните норми.

Подобни резултати получихме по отношение средните стойности на неутрофилите в двете групи.

В литературата са публикувани данни в полза на това, че откриваната неутрофилия при ХОББ по-често е следствие, отколкото предсказващ маркер за заболяването.

Нивата на еозинофилите при ХОББ е в правопрпорционална връзка с риска за хоспитализации при тях.

Въпреки липсата на специфичност, последните проучвания намират, че съотношението неутрофили-лимфоцити (NLR) е надежден маркер за системно възпаление и рутинно провеждан тест.

Белодробните увреждания при ААТ дефицит се характеризират основно с алвеоларни деструкции и увреждания на малките дихателни пътеца с възможност за оформянето на тяхната обструкция, което е морфологичен субстрат за развитието на ХОББ.

С-реактивният протеин корелира с тежестта на екзацербацията при пациенти с ХОББ и е надежден маркер предимно за следене на ефекта от лечението. Интерлевкин 8 (IL-8) е хемокин, който може да се използва като предиктор на екзацербация, като намирането му в големи количества в храчките на болни с ХОББ е показател за тежестта на екзацербацията и корелира със смъртността.

В нашето проучване ние не установихме статистически значима разлика при сравняване стойностите на еозинофилите, лимфоцитите, неутрофил-лимфоцитното отношение,  $\alpha_1$ -антитрипсин, CRP, IL-8, в групите с и без ХБЗ.

При динамичното проследяване на болните с ХОББ с и без ХБЗ в две различни по време визити и изследвания на Витамин Д, независимо от установената статистически значима разлика по отношение групите, прави впечатление, че спадът му при болните с ХОББ без ХБЗ е по-изразен, стойностите – достоверно по-ниски и наклона на кривата – по-стръмен. Освен със сезонността на изследванията, обяснението на тази разлика се налага от само себе си – стойностите на витамин Д не зависят изцяло от бъбречната функция при пациентите с ХОББ, той е вероятно повече резултат от начина и качеството на техния живот, включително

храненето и приема на различни медикаменти. Интересна находка е, че стойностите на ПК при болните с ХОББ и ХБЗ показват устойчива тенденция за намаляване, а при тези с нормална бъбречна функция се отчита повишаване на стойностите. Подобна промяна не е свързана с прием на уриколитичен медикамент в първата група. Можем да търсим различни причини и обяснения за промените в ГФ при проследените от нас болни в двете визити. Значението на eGFR достоверно нараства в групата с ХОББ и ХБЗ, оставайки под диагностичния праг от 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## **VI. ИЗВОДИ**

1. Честотата на ХБЗ при пациенти с ХОББ е сравнително висока – 35%. ХБЗ се среща по-често при жени с ХОББ над 65 годишна възраст и при ХОББ с продължителност над 10 години.

2. Не се установи достоверна разлика в тежестта на ХОББ между групите с ХОББ и с и без ХБЗ по отношение на:

- ФЕО1
- според критериите ABE на GOLD-23, изразена чрез САТ и mMRC
- броя и тежестта на екзацербациите

3. По отношение на значението на придружаващите заболявания за бъбречното засягане при пациенти с ХОББ, доказахме че:

- Наличието на сърдечно-съдово заболяване е фактор за развитието на ХБЗ при болни с ХОББ;
- Пациентите с хипертонична сърдечна болест и ХОББ развиват по-често ХБЗ;
- Пациентите с ХОББ, които имат наднормено телесно тегло или затлъстяване развиват по-често ХБЗ.

4. Проучването на отклоненията при рутинни лабораторни показатели и някои имунологични биомаркери при изследваните групи болни с ХОББ с или без ХБЗ установява, че:

- Повишените нива на пикочна киселина и витамин Д са неспецифичен биомаркер за ХБЗ при болни с ХОББ;
- Стойностите на IL-6 са по-високи при болни с ХБЗ и ХОББ, но са неспецифичен показател ХБЗ;
- Средният левкоцитен брой е по-висок в групата с ХОББ и ХБЗ, но са нечувствителен показател за бъбречно засягане.

5. Проследени в динамика, основните инфламаторни биомаркери при пациенти с ХОББ вит Д и пикочна киселина показват достоверни отклонения в есенно зимните месеци.

Основен извод от нашето проучване е, че липсват достатъчно епидемиологични, клинични и лабораторни данни за директна, причинно-следствена връзка между ХОББ и ХБЗ.

Според нас, наличието на някои доказано общи предразполагащи фактори за развитието на тези заболявания ги прави близки, но не и родствени.

## VII. ПРИНОСИ.

### А) С оригинален характер:

1. За първи път в България проучихме честотата на ХБЗ сред болните с ХОББ;
2. За първи път в България проучихме връзката на различни съпътстващи заболявания с развитието на ХБЗ при болни с ХОББ;
3. За първи път в България проучихме връзката между редица биомаркери с изявата на ХБЗ и тежестта на ХОББ;
4. Установихме, че честотата на ХБЗ нараства достоверно с нарастването на давността на ХОББ, след 10-та година;
5. ХБЗ при ХОББ се среща достоверно по-често при жените над 65-годишна възраст;
6. Проучихме връзката между тежестта на ХОББ, броя на екзацербациите и наличието на ХБЗ;

7. Намаляването на вит. Д при болните с ХОББ е свързано предимно със сезонност, а не с наличието на ХБЗ.

*В) С потвърдителен характер:*

1. Честотата на ХОББ и на ХБЗ нараства достоверно с възрастта;
2. Наличието на сърдечно-съдово заболяване е фактор за развитието на ХБЗ при пациенти с ХОББ;
3. Пациентите с ХОББ и наднормено телесно тегло или затлъстяване по-често развиват ХБЗ;
4. Хипертоничната болест е фактор за развитието на ХБЗ при болни с ХОББ;
5. Пикочната киселина е биомаркер с умерена чувствителност, но неспецифичен за ХБЗ;
6. Нивата на IL-6 са достоверно по-високи при пациентите с ХОББ и ХБЗ;

## **VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Публикации:**

1. Elena Borisova, Snezhanka Ivankovska, Plamen Pavlov, Svetla Blazheva, Pavlina Glogovska. The role of some inflammatory biomarkers in assessing the severity and course of chronic obstructive pulmonary disease, J of IMAV. 2025 Jan-Mar;31(1):6025-6028. ISSN 1312-773X

2. Съотношение на неутрофили към левкоцити при пациенти със стабилна ХОББ, Елена Борисова, Снежанка Иванковска, Пламен Павлов, Павлина Глоговска, „Наука Пулмология“, Брой 3 (72) /2024, с. 15-19 ISSN 1312-8302

3. Б. Борисов. Г. Вергилова, Е. Борисова. Сравнителна оценка на проинфламаторния статус и степента на бронхиална обструкция при пациенти на хемодиализно лечение. Нефрология, диализа и трансплантация. 29, 2023, №2, 11-14 ISSN: 1312-5257.

## **Участия в научни форуми**

Участие в научни форуми в България:

1. Девети конгрес на българското дружество по белодробни болести 24-27.10.2024 г. Варна, постер №9, „Торакална медицина“ Том XIII / 2024 / Брой 2 / Приложение 1

2. Borisova E., Ivankovska S, Pavlov P. et al. Hematogenous disseminated abscesing pneumonia – a clinical case Jubilee scientific conference Abstract book, 2024 p.80 ISBN 978-954-756-347-6

3. Елена Борисова, Снежанка Иванковска, Пламен Павлов, Павлина Глоговска, Медицински Университет – Плевен “Нива на витамин Д при пациенти със стабилна хронична обструктивна белодробна болест“ презентация на научна конференция с международно участие – „65 години съюз на учените в България – клон Плевен 5-7 Юни 2025, Сборник с доклади на съюза на учените в Плевен, 2025, 148-155, ISBN 978-954-397-053

*Участие в научни форуми в чужбина:*

1. Borisova E., Ivankovska S., Pavlov P., Glogovska P. Uric acid as laboratory indicator of Chronic Kidney Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease ERJ European Respiratory Journal 66(suppl 69): PA448 Published: Sep 2025 ISSN (online): 1399-3003 ISSN (print): 0903-1936

2. Borisova E. The case of COPD. IV scientific colloquium lung diseases innovation east, 11th – 12th March 2022, презентация.

## **IX. ПРОЕКТИ**

1. Проект №5 от 2022 г. – Тема: „Сравнителна оценка на проинфламаторния статус степента на бронхиална обструкция при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция“;

2. Проект №12 от 2023 г. – Тема: „Инфламаторни параметри и биомаркери при пациенти с ХОББ – оценка на значимостта им за тежестта и протичането на заболяването“;

3.Проект №6 от 2024 г. – Тема: „Динамична оценка на лабораторни параметри и биомаркери при пациенти с ХОББ, връзката им с тежестта и протичането на заболяването“.