

Доктор Дарина Николова Митева-Михайлова, дм

I. Публикации за покриване на минималните изисквания за придобиване на академична длъжност „Доцент“

Дарина Митева. Роля на коморбидните заболявания и някои биохимични маркери в определяне тежестта и прогнозата на пневмония придобита в обществото. Дисертационен труд за присъждане на ОНС «доктор по медицина» (А1)

Въведение: Пневмонията придобита в обществото (ППО) са често заболяване, което протича с хетерогенна клинична картина – от леко и добре поддаващо се на амбулаторно лечение, до тежка и животозастрашаваща инфекция.

Цел: Да се проучи ролята на коморбидните заболявания и някои биомаркери върху тежестта и изхода от пневмония придобита в обществото.

Материал и методи: Ретроспективно и проспективно са изследвани 1292 пациенти с ППО, преминали през Клиниката по пневмология и фтизиатрия към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна за периода 2012 – 2015 г. При пациентите са проведени клиничен преглед, образни изследвания, лабораторни изследвания - изследване на пълна кръвна картина (по автоматична методика) и С-реактивен протеин (CRP) (по латекс подсилен имунотурбидиметричен метод). При 160 пациента бе определен изходен прокалцитонин (PCT) в деня на хоспитализацията (по стандартна ELISA методика), а при 144 пациента бе изследван Д-димер (по латекс подсилен имунотурбидиметричен метод). Оценка тежестта на пневмонията се извърши по международно утвърдени скали – PSI, CURB-65, критериите на IDSA/ATS. Оценка на придружаващите заболявания се извърши чрез Charlson Comorbidity Index (CCI).

Резултати: Средната възраст на пациентите е 59,94г.±17,03 г. При извършване на унивариантен анализ на придружаващите заболявания с изчисляване на съотношението на шансовете (OR) по отношение на вътреболничната смъртност най-високи OR показаха: деменция (OR 6,85; 95% CI 5,97-11,86), карцином с метастази (OR 4,33; 95% CI 1,4-13,1), МСБ (OR 4,05; 95% CI 2,77-5,92) и хронична бъбречна недостатъчност (OR 3,66; 95% CI 3,35-5,73). Наличието на хронична чернодробна болест, ХСН, зах. диабет и ИБС също сигнификантно повишават вътреболничната смъртност. Въпреки по-честото развитие на някои усложнения като дихателна недостатъчност, наличието на ХОББ не повишава вътреболничната смъртност от ППО. Комплексното влияние на коморбидностите, отразено в CCI≥3, също има висока предиктивна стойност с OR 6,82 (4,74-9,80). CRP, Д-димер и PCT са сигнификантно по-високи при починалите пациенти в сравнение с оцелелите и нарастват в тежките групи и по трите скали. От изследваните биомаркери най-висока предиктивна стойност по отношение на смъртност има PCT≥2ng/ml с OR 8,73 (2,27-13,45). Анализирането на рисковите фактори за смъртност ни позволи да разработим рисков профил на пациентите с включени коморбидни заболявания и биомаркери.

Въз основа на това е изграден алгоритъм за поведение при пациентите с ППО, включващ четири нива на наблюдение и лечение – амбулаторно, общоболнично отделение, интензифицирано наблюдение в специализирана пулмологична клиника и интензивно отделение.

Заклучение: Коморбидните заболявания оказват съществено влияние върху протичането и прогнозата от ППО. Кумулативната им тежест може добре да се оцени чрез CCI, който трябва да се включи в модели за определяне на риска. Удачно е също добавянето на биомаркери към останалите фактори, включени в основните скали, с оглед подобряване стратификацията на риска при пациентите с ППО. Правилната оценка на риска ще помогне да се идентифицират пациентите с повишен риск, при които е необходимо по-активно наблюдение и агресивно лечение, с което ще се подобри прогнозата на заболяването.

Darina Miteva. Role of comorbid diseases and some biochemical markers in determination of severity and prognosis of community acquired pneumonia. Dissertation paper for awarding the educational and scientific degree of „Doctor“

Introduction: CAP is a common disease with heterogeneous clinical picture – from mild and well amenable outpatient treatment, to severe life-threatening infection.

Aim: to investigate the role of comorbid diseases and some biomarkers on the community-acquired pneumonia severity and outcome.

Material and Methods: 1292 CAP patients hospitalized in the Clinic of Pneumology and Phthisiatrics at “Saint Marina” University Hospital for the period from 2012 to 2015 were studied retrospectively and prospectively. The following methods were used: clinical examination, diagnostic imaging, laboratory tests - complete blood count analysis (with automated machines) and C-reactive protein (CRP) (by latex-enhanced immunoturbidimetric method). The initial PCT on the day of hospitalization was determined in 160 patients (by standard ELISA method) and D-dimer was studied in 144 patients (by latex-enhanced immunoturbidimetric method). Internationally established scales were used to assess the severity of CAP – PSI, CURB-65, IDSA/ATS criteria. The comorbid diseases were assessed through Charlson Comorbidity Index (CCI).

Results: The average age of the patients was 59,94±17,03 years. When performing univariate analysis of concomitant diseases by calculating the odds ratio (OR) in terms of in-hospital mortality, the highest OR showed the following diseases: dementia (OR 6,85; 95% CI 5,97-11,86), cancer with metastases (OR 4,33; 95% CI 1,4-13,1), cerebrovascular disease (OR 4,05; 95% CI 2,77-5,92) and chronic renal failure (OR 3,66; 95% CI 3,35-5,73). Chronic liver disease, CHF, diabetes mellitus and IHD also significantly increased the in-hospital mortality. Despite the more frequent development of some complications such as respiratory failure, the presence of COPD does not increase the in-hospital mortality from CAP. The complex impact of comorbidities reflected in CCI≥3, also had a high predictive value with OR 6,82 (4,74-9,80). In

non-survivors CRP, PCT and D-dimer were significantly higher than in survivors and increased significantly with increasing the severity of CAP assessed by the three scales. Among the tested biomarkers PCT \geq 2ng/ml had the highest OR 8,73 (2,27-13,45) for in-hospital mortality. Analyzing risk factors of in-hospital mortality allowed us to establish a risk profile of patients which included comorbidities and biomarkers. An algorithm for choosing a site of care and monitoring patients with CAP was developed. The algorithm includes 4 levels of care – outpatient, treatment in a general internal unit, intensified treatment and treatment in an ICU

Conclusion: Comorbid diseases have significant impact on the course and prognosis of CAP. Their cumulative burden can be well assessed through CCI, which may be incorporated in risk assessment models. It is also appropriate to add biomarkers to other factors included in the main scales in order to improve risk stratification of CAP patients. Proper risk assessment will help to identify high-risk patients who require active monitoring and more aggressive treatment in order to improve the prognosis of the disease.

Дарина Митева. Пневмонии. Актуални аспекти на диагностиката, лечението и превенцията. Монография. Издателство МУ-Варна. Януари 2020г. 254 страници. ISBN 978-619-221-236-0. (В3)

Респираторните инфекции винаги са били и днес остават съществен медицински проблем. Основно място сред тях се пада на пневмониите, които са социално-значимо заболяване, свързано с голям брой визити при лекар, хоспитализации, неприемливо висока смъртност, както и с изключително високи преки и непреки здравни разходи. В настоящата монография са представени съвременните познания за пневмониите. Разгледани са актуалните епидемиологични и етиологични характеристики на заболяването. Представени са клиничните особености в протичането на различните видове пневмонии – придобити в обществото, вътреболнични пневмонии, пневмонии при имунокомпрометирани пациенти. Разгледани са особеностите в протичането на заболяването при конкретните етиологични причинители – бактериални, атипични, вирусни, гъбичкови. Акцент е поставен върху съвременните методи за диагностика, профилактика и особено върху актуалните насоки за лечение в светлината на нарастваща антибиотична резистентност. Представени са терапевтичните възможности, които предлагат някои новосинтезирани антибиотици. В разработката са обобщени данните от най-скорошните публикации в световната медицинска литература и са представени резултати от собствени клинични проучвания, както и резултати от български автори в областта. Ключови фактори за благоприятен изход от заболяването са правилният избор на място на провеждане на лечението и избор на адекватно антибактериално лечение. Необходим е индивидуализиран подход към всеки конкретен случай. Познаването на съвременните концепции по проблема ще ни позволи да подобрим ежедневната грижа за нашите пациенти и постигнем по-добри клинични резултати в борбата с респираторните инфекции.

Darina Miteva. Pneumonia. Contemporary aspects of the diagnosis, treatment and prevention. Monograph. Medical University-Varna. Jan 2020, 254 pages. ISBN 978-619-221-236-0.

Respiratory infections have always been and remain today a major medical problem. Pneumonia is a socially significant disease associated with a huge number of doctor visits, hospitalizations, still high mortality, as well as with extremely high direct and indirect health costs. This monograph presents current knowledge of pneumonia. The contemporary epidemiological and etiological characteristics of the disease are considered. The clinical presentations of the different types of pneumonia are presented - community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, pneumonia in immunocompromised patients. The peculiarities of the disease caused by specific etiological agents - bacterial, atypical, viral, fungal are considered. The monograph focuses on the current methods of diagnosis, prevention, and especially on current treatment guidelines in the light of increasing antibiotic resistance. The therapeutic opportunities offered by some newly synthesized antibiotics are presented. The paper summarizes the data from the most recent publications in the international medical literature and presents the results of own clinical studies as well as results of Bulgarian authors in the field. Key factors for a favorable outcome of the disease are the correct choice of site of treatment and adequate antibacterial treatment. An individualized approach to each case is needed. The knowledge of current concepts of the problem will allow us to improve the daily clinical care of our patients and achieve better clinical outcomes in the fight against respiratory infections.

Пълнотекстови публикации в списания реферирани и индексирани в световни бази данни с научна информация

- 1. Darina Miteva. Treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia in daily clinical practice. International Medical Journal. April 2020, vol. 25, Issue 4, pp. 1703-1712. ISSN 13412051 (Г7-1)**

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common disease with a high hospitalization and mortality rate. The choice of appropriate empirical antibiotic treatment is still a matter of debate. The aim of the study was to analyze the prevalence of different antibiotic regimens and their impact on clinical outcome in hospitalized patients with CAP and to assess the impact of the corticosteroids on the in-hospital mortality. 1292 consecutive patients hospitalized at the Clinic of Pneumonology and Phthisiatrics of UMHAT "Saint Marina" – Varna were retrospectively studied for the period 2012 to 2015. The in-hospital mortality was 11.5%. The severity of pneumonia was assessed by CURB-65. The most commonly used therapeutic regimens were: beta-lactam monotherapy (34%), beta-lactam/fluoroquinolone combination (33.1%), and beta-lactam/macrolide combination (23.5%). The combination of beta-lactam/macrolide was associated with the lowest in-hospital mortality rate - 4.8%; OR 0.45 (95% CI 0.25-0.8), $p < 0.001$, lowest rate of treatment failure (15.4%), $p < 0.001$ and shortest hospital

stay (7.76 ± 2.82 days). In severe CAP ($\text{CURB} \geq 3$), this combination showed significantly lower in-hospital mortality of 33.3%, whereas the mortality on beta-lactam/fluoroquinolone combination was 50% ($p < 0.001$). The treatment failure was significantly associated with increased in-hospital mortality (16.7% vs. 6.8%, OR 2.76 (95% CI 1.83-4.16), $p < 0.001$). There was no significant difference in mortality rate between patients treated with or without corticosteroids (7.9% vs 8.9%, $p > 0.05$). The combination of beta-lactam/macrolide was associated with better clinical outcomes. The choice of appropriate initial antibiotic treatment is crucial for the prognosis.

Keywords: Community-acquired pneumonia, beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones, corticosteroids

Дарина Митева. Лечение на хоспитализирани пациенти с пневмония придобита в обществото в ежедневната клинична практика. International Medical Journal. Април 2020 г., том 25, брой 4, стр. 1703-1712. ISSN 13412051

Пневмонията придобита в обществото (ППО) е често срещано заболяване с висок процент на хоспитализация и смъртност. Изборът на подходящо емпирично антибиотично лечение все още е въпрос на дебат. Целта на изследването е да се анализира честотата на употреба на различните антибиотични режими и тяхното значение за клиничния резултат при хоспитализирани пациенти с ППО, както и да се оцени влиянието на кортикостероидите върху болничната смъртност. Ретроспективно са изследвани 1292 последователни пациенти, хоспитализирани в Клиниката по пневмология и фтизиатрия на УМБАЛ „Света Марина” - Варна за периода 2012 г. до 2015 г. Вътреболничната смъртност е 11.5%. Тежестта на пневмонията е оценена чрез CURB-65. Най-често използваните терапевтични режими са: монотерапия с бета-лактами (34%), комбинация бета-лактама/флуорохинолон (33.1%) и комбинация бета-лактама/макролид (23.5%). Комбинацията бета-лактама/макролид е свързана с най-нисък процент на болнична смъртност – 4.8%; OR 0,45 (95% CI 0.25-0.8), $p < 0.001$, най-рядко наблюдаван неуспех от лечението (15.4%), $p < 0.001$ и най-кратък болничен престой (7.76 ± 2.82 дни). При тежка ППО ($\text{CURB} \geq 3$) тази комбинация показва значително по-ниска вътреболнична смъртност (33.3%), докато смъртността при комбинацията бета-лактама/флуорохинолон е 50% ($p < 0.001$). Неуспехът от първоначалното лечение е сигнификантно свързан с повишена болнична смъртност (16.7% срещу 6.8%; OR 2.76 (95% CI 1.83-4.16), $p < 0.001$). Няма значима разлика в смъртността между пациенти, лекувани със или без кортикостероиди (7.9% срещу 8.9%, $p > 0.05$) В заключение комбинацията от бета-лактама/макролид е свързана с по-добри клинични резултати. Изборът на подходящо начално антибиотично лечение е от решаващо значение за прогнозата.

Ключови думи: пневмония, придобита в обществото, бета-лактами, макролиди, флуорохинолони, кортикостероиди

2. Darina Miteva, Yordan Radkov, Lilyia Ivanova, Trifon Chervenkov, Vanya Kostadinova. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in community- acquired pneumonia. CBU International Conference Proceedings 2017, vol. 5, p. 978-982. Print ISSN 1805-997X. Online ISSN 1805-9961. DOI: <http://dx.doi.org/10.12955/cbup.v5.1055> (Г7-2)

Introduction: Various biomarkers are used to evaluate the severity and prognosis of community acquired pneumonia (CAP).

Objectives: To study and compare the prognostic value of MR-proADM, PCT and CRP in predicting the severity and outcome of CAP.

Methods: A prospective cohort study of 92 patients hospitalized with CAP in the Clinic of Pneumology and Phthisiatrics of MHAT “Saint Marina”–Varna in 2015 was conducted. The biomarkers were measured on admission. Midregional pro-adrenomedullin (MR-proADM) and procalcitonin (PCT) were measured by standard ELISA, and C-reactive protein (CRP) was determined by latex-enhanced immunoturbidimetric assay. CAP severity was assessed by CURB-65.

Results: Patients were on average 59.2 ± 16.8 years of age; 68.5% of them were male. The in-hospital mortality rate was 7.6%. The three biomarkers MR-proADM, PCT and CRP were significantly higher in non-survivors compared to survivors (0.918 ± 0.045 ng/ml vs. 0.397 ± 0.269 ng/ml, $p < 0.001$; 2.14 ± 0.60 ng/ml vs. 1.12 ± 0.68 ng/ml, $p < 0.001$ and 215.12 ± 96.39 mg/L vs. 175.74 ± 221.5 mg/L, $p < 0.05$ respectively). In patients who needed intensive care, the biomarkers were also significantly higher than those in patients treated in the general hospital unit (0.509 ± 0.336 ng/ml vs. 0.414 ± 0.28 ng/ml, $p < 0.05$; 1.92 ± 0.76 ng/ml vs. 1.15 ± 0.70 ng/ml, $p < 0.05$ and 221.98 ± 100.34 mg/L vs. 165.31 ± 122.84 mg/L, $p < 0.05$ resp.). MR-proADM and PCT showed a moderate correlation with the CURB-65 ($r = 0.33$, $p < 0.01$ and $r = 0.30$, $p < 0.05$ respectively). CRP did not correlate with the CURB-65 ($r = 0.10$, $p > 0.05$).

Conclusion: MR-proADM, PCT and CRP were significantly higher in non-survivors and in patients treated in the intensive care unit. MR-proADM and PCT showed a moderate correlation with the CURB-65, while the correlation coefficient for MR-proADM was higher. CRP did not correlate with the CURB-65.

Keywords: MR-proADM, PCT, CRP, CAP, prognosis

Дарина Митева, Йордан Радков, Лилия Иванова, Трифон Червенков, Ваня Костадинова. Прогностична стойност на про-адреномедулин, прокалцитонин и С-реактивен протеин при пневмония придобита в обществото. CBU International Conference Proceedings 2017, бр.5, стр. 978-982. Print ISSN 1805-997X. Online ISSN 1805-9961. DOI: <http://dx.doi.org/10.12955/cbup.v5.1055>

Въведение: Различни биомаркери се използват за оценка на тежестта и прогнозата на пневмония придобита в обществото (ППО).

Цел: Да се изследва и сравни прогностичната стойност на средно-регионалния проадреномедулин, прокалцитонин и С-реактивен протеин като предиктори на тежест и изход на ППО.

Методи: Проведе се проспективно проучване на 92 пациента, хоспитализирани в Клиника по пневмология и фтизиатрия на УМБАЛ «Св.Марина»-Варна през 2015г. Биомаркерите са измерени при хоспитализацията. Средно-регионален про-адреномедулин (MR-proADM) и прокалцитонин (PCT) са измерени по стандартна ELISA методика, а С-реактивния протеин (CRP) е измерен по латекс-усилен имунотурбидиметричен метод. Тежестта на ППО е определена по скалата CURB-65.

Резултати: Пациентите са на средна възраст 59.2 ± 16.8 години, 68.5% от тях са мъже. Вътреболничната смъртност е 7.6%. Трите биомаркера MR-proADM, PCT и CRP са сигнификантно по-високи при починалите в сравнение с оцелелите пациенти (0.918 ± 0.045 ng/ml срещу 0.397 ± 0.269 ng/ml, $p < 0.001$; 2.14 ± 0.60 ng/ml срещу 1.12 ± 0.68 ng/ml, $p < 0.001$ и 215.12 ± 96.39 mg/L срещу 175.74 ± 221.5 mg/L, $p < 0.05$ респективно). При пациентите, нуждаещи се от интензивно лечение биомаркерите също са сигнификантно по-високи в сравнение с тези, лекувани в общоболнично отделение (0.509 ± 0.336 ng/ml срещу 0.414 ± 0.28 ng/ml, $p < 0.05$; 1.92 ± 0.76 ng/ml срещу 1.15 ± 0.70 ng/ml, $p < 0.05$ и 221.98 ± 100.34 mg/L срещу 165.31 ± 122.84 mg/L, $p < 0.05$ респективно). MR-proADM и PCT показва умерена корелация с CURB-65 ($r = 0.33$, $p < 0.01$ и $r = 0.30$, $p < 0.05$ респ.). CRP не корелира с CURB-65 ($r = 0.10$, $p > 0.05$).

Заклучение: MR-proADM, PCT и CRP са сигнификантно по-високи при починалите пациенти и при лекуваните в интензивно отделение. MR-proADM и PCT показват умерена корелация с CURB-65, като корелационният коефициент на MR-proADM е по-висок. CRP не корелира с CURB-65.

Ключови думи: MR-proADM, PCT, CRP, ППО, прогноза

3. Darina Miteva. Influenza infection as trigger for acute myocardial infarction and stroke. J of IMAB (in press) ISSN 1312-773X (Г7-3)

Influenza affects millions of patients every year. The manifestations vary from mild respiratory symptoms to severe pulmonary and extra-pulmonary complications and even death. Recently scientific evidence has been accumulating that influenza infection can trigger acute myocardial infarction and stroke. Both diseases are the leading causes of death worldwide and the recognition of the risk factors is crucial for adequate prevention. This article reviews the pathogenetic links between influenza and the development of myocardial infarction and stroke. It presents the incidence, timing and outcome of these acute cardiovascular events after influenza infection and the role of vaccination for their prevention. The aim of the review is to focus the attention of medical practitioners on the association between influenza and cardiovascular events in order to improve the prevention and management of the high-risk patients.

Keywords: respiratory infections, pneumonia, influenza, acute myocardial infarction, stroke

Дарина Митева. Грипната инфекция като тригер за остър миокарден инфаркт и мозъчен инсулт. J of IMAV (под печат) ISSN 1312-773X

Грипът засяга милиони хора ежегодно. Проявите варират от леки респираторни симптоми до тежки белодробни и извънбелодробни усложнения и дори смърт. Напоследък се натрупват научни доказателства за това, че грипът увеличава риска за развитие на остър миокарден инфаркт и исхемичен мозъчен инсулт. Двете заболявания са водещи причини за смъртност в световен мащаб и познаването на рисковите фактори е от ключово значение за превенцията. Статията разглежда патогенетичните връзки между грипната инфекция и развитието на миокарден инфаркт и инсулт. Тя представя честотата, времето на настъпване и изхода от тези кардиоваскуларни усложнения след грип и ролята на ваксинацията за тяхната превенция. Целта на обзора е да заостри вниманието на клиницистите върху връзката между грипната инфекция и сърдечно-съдовите събития с оглед подобряване на прогнозата и лечението на високо-рисковите пациенти.

Ключови думи: респираторни инфекции, пневмония, грип, остър миокарден инфаркт, инсулт

Пълнотекстови публикации в списания с научно рецензиране

1. В. Костадинова, Д. Митева. Идиопатична белодробна фиброза. Medical magazine, март 2020, бр. 74, стр. 14-17. ISSN 1314-9709. (Г8-1)

Идиопатичната белодробна фиброза (ИБФ) е специфична форма на хронична, прогресираща, фиброзираща интерстициална пневмония с неизвестна причина. Изявява се с постепенно прогресиращи задух и кашлица и се характеризира с компютър-томографска (КТ) и хистологична картина на обикновена интерстициална пневмония (ОИП). Диагнозата на ИБФ е комплексна, базирана на определен алгоритъм и се извършва от мултидисциплинарен екип. Статията представя основните патогенетични и патоморфологични промени при ИБФ. Разгледани са клиничните прояви, физикалните находки и функционални промени, характерни за заболяването. Статията е онагледена с образни изследвания на пациенти, лекувани в Клиника по пневмология и фтизиатрия на УМБАЛ «Св. Марина»-Варна. Представени са новите терапевтични възможности, които предоставят антифибротичните медикаменти – нинтеданиб и пирфенидон, които са одобрени и реимбурсирани от НЗОК в България от 2018г. Въпреки, че е доброкачествено заболяване, ИБФ има малигнен ход и завършва летално в рамките на 2-3 години. Затова нашето внимание трябва да бъде насочено към профилактика, изразяваща се основно в ограничаване на тютюнопушенето и въздействието на други фактори на средата, които са потенциални тригери на ИБФ, както и към ранна диагностика и своевременно лечение, целящо да забави прогресията на фиброзата.

V. Kostadinova, D. Miteva. Idiopathic pulmonary fibrosis. Medical magazine, March 2020, issue 74, pp. 14-17. ISSN 1314-9709.

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic, progressive, fibrosing interstitial pneumonia with an unknown etiology. It manifests itself with gradually progressive shortness of breath and cough and is characterized by computed tomography (CT) and histologic picture of usual interstitial pneumonia (UIP). The diagnosis of IPF is complex, based on a specific algorithm and is made by a multidisciplinary team. The article presents the main pathogenetic and pathomorphological changes in IPF. The clinical manifestations, physical findings and functional changes specific to the disease are examined. The article is illustrated with imaging studies of patients treated at the Clinic of Pneumology and Phthisiatrics of MHAT "Saint Marina"–Varna. It presents also the new therapeutic options provided by the antifibrotic drugs - nintedanib and pirfenidone, which have been approved and reimbursed by the national health insurance fund in Bulgaria since 2018. Although IPF is a benign disease, it has a malignant course and ends lethally within 2-3 years. Therefore, our attention should be focused on prevention, expressed mainly in restrictions of smoking and other environmental factors, which are potential triggers of IPF, as well as on early diagnosis and timely treatment aimed at slowing the progression of fibrosis.

2. Дарина Митева. Рискови фактори за антибиотична резистентност при пневмония и нови терапевтични възможности. Наука Пулмология 2019; Година XIV, брой 4 (53), стр.5-11. ISSN 1312-8302 (Г8-2)

През последните години антибиотичната резистентност се превръща в глобален проблем, заплашващ да компрометира лечението на много инфекциозни заболявания. Днес говорим за мултилекарствена, екстензивна и дори пан-лекарствена резистентност. Инфекциите с резистентен причинител крият риск за неподходящо емпирично антибиотично лечение и неблагоприятен изход. Поради това е важно разпознаването на рисковите фактори за инфекция, причинена от резистентен причинител. При такава инфекция терапевтичните възможности често са ограничени, особено като се има предвид сравнително малкия брой новосинтезирани антибиотици. Настоящата статия разглежда рисковите фактори за развитие на пневмония, причинена от резистентен причинител, и представя някои от наскоро въведените в клиничната практика антибиотици, насочени основно към резистентните бактерии. Представени са както някои нови комбинации на цефалоспорици с β -лактамазни инхибитори (Ceftazidime/avibactam и Ceftolozane/tazobactam), така и някои напълно нови антибиотици (Omadacycline, спадащ към тетрациклиновата група; Delafloxacin и Nemoxacin, спадащи към флуорохинолоните; Solithromycin, флуорокетолит, спадащ към четвърта генерация макролиди; Lefamulin, първият полусинтетичен плевомутилин). Новите антибиотици

разширяват терапевтичните възможности и представляват мощен инструмент в борбата с резистентните бактерии.

Ключови думи: антибиотична резистентност, пневмония, нови антибиотици

Darina Miteva. Risk factors for antibiotic resistance in pneumonia and new therapeutic options. Science Pulmonology 2019; Year XIV, Issue 4 (53), pp. 5-11. ISSN 1312-8302.

In recent years, antibiotic resistance has become a global problem, threatening to compromise the treatment of many infectious diseases. Today we are talking about multidrug, extensive and even pan-drug resistance. Infections with a resistant agent carry the risk of inappropriate empirical antibiotic treatment and adverse outcome. Therefore it is important to recognize the risk factors for infection, caused by a resistant agent. In this case, the therapeutic options are often limited, especially considering the low number of newly synthesized antibiotics. This article discusses the risk factors for the development of pneumonia, caused by a resistant agent and presents some of the recently introduced in the clinical practice antibiotics, specifically targeting resistant bacteria. Some novel combinations of cephalosporins with β -lactamase inhibitors (Ceftazidime/avibactam and Ceftolozane/tazobactam) and as well as some completely new antibiotics (Omadacycline, which belongs to the tetracycline group; Delafloxacin and Nemonoxacin which belong to the fluoroquinolones; Solithromycin, a fluoroketolide belonging to the fourth macrolide generation; Lefamulin, the first semi-synthetic pleuromutilin) are presented. The new antibiotics widen the therapeutic options and are a powerful tool in the fight against resistant bacteria.

Keywords: antibiotic resistance, pneumonia, new antibiotics.

3. Дарина Митева. Екстрапулмонални прояви при инфекция с *Mycoplasma pneumoniae*. MEDINFO декември 2019, брой 12, година XIX, стр. 24-28. ISSN 1314-0345. ISSN online 2603-4158. (Г8-3)

Mycoplasma pneumoniae (MP) е чест причинител на инфекции на горните и долни дихателни пътища. Клиничните прояви включват развитие на тонзилит, ринит, фарингит, трахеобронхит, бронхиолит и в малка част от случаите пневмония придобита в обществото, като по-често са засегнати деца и млади хора. Освен с респираторни симптоми, микоплазмената инфекция се характеризира с множество извънбелодробни прояви, които на практика могат да засегнат почти всички органи и системи в организма. Извънбелодробни усложнения се наблюдават при около 25% от пациентите, инфектирани с MP. Проявите им може да възникнат по всяко време на микоплазмената инфекция, дори при пациенти, при които липсват респираторни прояви. Статията разглежда екстрапулмоналните прояви при микоплазмена инфекция, като представя техните патогенетични и клинични особености. Ацент е поставен на особеностите в лечението на микоплазмената инфекция, когато е налице и екстрапулмонално ангажиране. Доброто познаване на разнообразните прояви на микоплазмената инфекция е от важно значение с

оглед предприемане на необходимите диагностични и терапевтични мерки за тяхното овладяване.

Darina Miteva. Extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. MEDINFO December 2019, Issue 12, Year XIX, pp. 24-28. ISSN 1314-0345. ISSN online 2603-4158.

Mycoplasma pneumoniae (MP) is a common causative agent of upper and lower respiratory tract infections. Clinical manifestations include tonsillitis, rhinitis, pharyngitis, tracheobronchitis, bronchiolitis and, in a small proportion of cases, community-acquired pneumonia, more commonly in children and young people. In addition to respiratory symptoms, mycoplasma infection is characterized by numerous extra-pulmonary manifestations which can affect practically all organs and systems. Extrapulmonary complications occur in about 25% of patients infected with MP. They can occur at any time of mycoplasma infection, even in patients without respiratory symptoms. The article examines extrapulmonary manifestations in mycoplasma infection, presenting their pathogenetic and clinical features. It focuses on the peculiarities of the treatment of mycoplasma infection in case of extrapulmonary involvement. The good knowledges of the various manifestations of mycoplasma infection are important in order to undertake the appropriate diagnostic and therapeutic measures to control them.

4. Дарина Митева, Ваня Костадинова. Отново за грипa – познат и изненадващ. Medical magazine, декември 2019, бр.71, стр. 18-22. ISSN 1314-9709 (Г8-4)

Грипът е едно от най-честите инфекциозни заболявания, засягащо милиони хора ежегодно. Клиничните прояви са разнообразни като варират от леки респираторни симптоми до тежки белодробни и извънбелодробни усложнения-първична грипна пневмония, вторична бактериална пневмония, енцефалит, перикардит, миокардит и др. За диагноза и типизиране на грипния вирус най-чувствителният метод е обратна транскриптазо-полимераза-верижна реакция (RT-PCR). Противогрипните ваксини са основното превантивно средство, като през последните години се използват четиривалентни ваксини, насочени към два щама от грип А и два щама от грип В. Все още обаче ваксината не е достатъчно широко използвана. Поради това от 2019г в България е разработена национална програма за повишаване обхвата на рисковите групи пациенти. Невраминидазните инхибитори са основните терапевтични средства в борбата с грипната инфекция, но от скоро терапевтичните възможности се разширяват с нов клас медикаменти- Baloxavir marboxil (Xofluz), чийто механизъм на действие е инхибиране на полимеразна киселинна ендонуклеаза, ензим, който е от съществено значение за вирусната репликация в клетките гостоприемници. Настоящата статия цели да запознае медицинските специалисти с многообразните проявления на грипната инфекция, както и с актуалните възможности за превенция и лечение. По-доброто познаване на проблема

„грип“ ще подобри грижата за пациентите и ще допринесе за намаляване на заболяемостта и подобряване на прогнозата.

Ключови думи: грип, белодробни и извънбелодробни усложнения, лечение, профилактика

Darina Miteva, Vanya Kostadinova. About the influenza again- familiar and surprising. Medical magazine, December 2019, Issue 71, pp. 18-22. ISSN 1314-9709

Influenza is one of the most common infectious diseases affecting millions of people every year. Clinical manifestations range from mild respiratory symptoms to severe pulmonary and extra-pulmonary complications - primary influenza pneumonia, secondary bacterial pneumonia, encephalitis, pericarditis, myocarditis, and more. For the diagnosis and typing of the influenza virus, the most sensitive method is the reverse transcriptase-polymerase-chain reaction (RT-PCR). Flu vaccines are the main preventative tool, and in recent years four-valent vaccines have been used targeting two strains of influenza A and two strains of influenza B. However, the vaccine is not yet widely used. As a result, a national program has been developed in Bulgaria in 2019 with the aim to increase the covering of patients at risk. Neuraminidase inhibitors are the main therapeutic agents against the influenza infection, but recently the therapeutic options have been expanded with a new class of medicines - Baloxavir marboxil (Xofluza), whose mechanism of action is the inhibition of polymerase acid endonuclease, an enzyme that is essential for viral replication in host cells. This article aims to make the medical professionals familiar with the variety of clinical manifestations of influenza infection, as well as with the current prevention and treatment options. A better knowledge of the problem “influenza” will improve patients` care and contribute to reducing the morbidity and improving the prognosis.

Keywords: influenza, pulmonary and non-pulmonary complications, treatment, prevention

5. Ваня Костадинова, Дарина Митева. Биологично лечение при тежка бронхиална астма. MEDINFO декември 2019, брой 12, година XIX, стр. 12-14. ISSN 1314-0345. ISSN online 2603-4158. (Г8-5)

Бронхиалната астма е често срещано и потенциално сериозно хронично заболяване, оказващо значително влияние върху пациентите, техните семейства и обществото. През последните години се наблюдава тенденция за нарастване на заболяемостта от астма, особено в индустриализираните страни. Около 340 млн. души по света боледуват от астма, а ежегодно около 250 000 души загиват от астма. Пациентите с тежка астма съставлява едва 3.4% от всички случаи, но имат значими симптоми, често изпитват страничните ефекти на лечението (най-вече на системните кортикостероиди), заболяването ги инвалидизира, имат по-висок риск от смърт и изразходват 60% от медицинските средства за астма. По тази причина лечението на тежката астма е предизвикателство пред пулмолога и алерголога. Лечението на бронхиалната астма е стъпаловидно според насоките на GINA и при тежка астма на 5-та стъпка се обсъжда необходимостта от

биологично лечение. Статията разглежда различните фенотипове тежка бронхиална астма и подходящото за тях биологично лечение. Представени са както anti-IgE-биологичната терапия, с която в България има дългогодишен опит, така и по-новите anti-IL-5 медикаменти за лечение на тежка еозинофилна астма, реимбурсирани отскоро в България. Разгледани са също anti-IL-4 и anti-IL-13 антитела, с които в България все още няма клиничен опит. Дългогодишни проучвания са необходими за оценка ефекта на моноклоналните антитела върху прогресията на астмата.

Vanya Kostadinova, Darina Miteva. Biological treatment for severe bronchial asthma. MEDINFO December 2019, Issue 12, Year XIX, pp. 12-14. ISSN 1314-0345. ISSN online 2603-4158.

Bronchial asthma is a common and potentially serious chronic illness that has a significant impact on patients, their families and the community. In recent years, there has been a trend of increasing incidence of asthma, especially in industrialized countries. About 340 million people worldwide suffer from asthma, and about 250,000 people die from asthma each year. Patients with severe asthma make up only 3.4% of all cases, but have significant symptoms, often experience side effects of treatment (mainly systemic corticosteroids) and the disabling effect of the disease, have a higher risk of death, and spend 60% of medical resources for asthma. For this reason, treating severe asthma is a challenge for the pulmonologist and allergologist. Treatment of bronchial asthma is stepwise in accordance with GINA guidelines, and in severe asthma on step 5 the need for biological treatment is considered. The article presents the various phenotypes of severe bronchial asthma and the appropriate biological treatment for them. Both anti-IgE-biological therapy, which has many years of experience in Bulgaria, as well as the newer anti-IL-5 medicines for the treatment of severe eosinophilic asthma, recently reimbursed in Bulgaria are presented. Anti-IL-4 and anti-IL-13 antibodies are also considered, with still no clinical experience in Bulgaria. Long-term studies are needed to evaluate the effect of monoclonal antibodies on asthma progression.

6. Дарина Митева, Ваня Костадинова. GINA 2019 – какво ново в лечението на бронхиалната астма? GP news, ноември 2019, бр. 11(234), стр. 34-38. ISSN 1311-4727. (Г8-6)

Бронхиалната астма (БА) е социално значимо заболяване, което засяга 1-18% от населението в различните страни. Заболяването е сериозен проблем на здравните системи, водещо до висока консумация на здравни разходи, съществено повлияващо качеството на живота на пациентите и техните семейства. На лице е значима смъртност, свързана с астма, включително при млади хора. Global Initiative for Asthma (GINA) ежегодно публикува препоръки за диагностиката и лечението на пациентите с астма. Препоръките на последната редакция GINA 2019 съдържат съществени промени, основно по отношение лечението на леката астма. Целта на настоящият обзор е да запознае медицинските специалисти с тези нови препоръки. Инхалаторните кортикостероиди (ИКС) са основният

противовъзпалителен медикамент при бронхиална астма и GINA 2019 препоръчва лечението с ИКС да започне възможно най-рано след поставяне на диагнозата, като на първите две стъпки се допуска употребата им при нужда в комбинация с формотерол или бързодействащ β 2-агонист. Самостоятелната употреба на бързодействащи β 2-агонисти се избягва дори на първа стъпка, тъй като води до повишен риск от екзацербации и напредване на ремоделирането на дихателните пътища. Възможностите за биологично лечение на пета стъпка също са разширени, с което се цели подобряване на контрола на астмата и качеството на живот на пациентите.

Darina Miteva, Vanya Kostadinova. GINA 2019 - What's New in the Treatment of Bronchial Asthma? GP news, November 2019, vol. 11 (234), pp. 34-38. ISSN 1311-4727.

Bronchial asthma (BA) is a socially significant disease that affects 1-18% of the population in different countries. The disease is a serious problem of the health systems, leading to high consumption of health resources, significantly affecting the quality of life of the patients and their families. There is a significant mortality associated with asthma, including in young people. The Global Initiative for Asthma (GINA) publishes annually recommendations for the diagnosis and treatment of asthma patients. The recommendations of the latest edition of GINA 2019 contain significant changes, mainly in the treatment of mild asthma. The purpose of this review is to make the health professionals familiar with these new recommendations. The inhaled corticosteroids (ICS) are the main anti-inflammatory medications in bronchial asthma and GINA 2019 recommends that treatment with ICS should be started early after the diagnosis is established, as on the first two steps they may be used on demand in combination with formoterol or short acting β 2-agonists (SABA). The monotherapy with SABA is avoided even on the first step as it leads to an increased risk of exacerbations and progression of airway remodeling. The opportunities for biological treatment on the fifth-step are also widened in order to improve asthma control and patients quality of life.

7. Дарина Митева, Йордан Радков, Ваня Костадинова. Венозен тромбоемболизъм при пациенти със злокачествени заболявания. Наука Пулмология 2018, год. XIII, бр. 3, стр. 16-19. ISSN 1312-8302. (Г8-7)

Въпреки успехите в диагностиката и лечението, злокачествените заболявания продължават да са основен медицински проблем в съвременното общество. Едно от относително честите усложнения, до които те водят, е венозният тромбоемболизам (ВТЕ). Той включва основно дълбока венозна тромбоза и белодробна тромбоемболия. В ежедневната работа на пулмолога често се налагат консултации при този специфичен контингент пациенти. Статията разглежда рисковите фактори и съвременните препоръки за профилактика и лечение на ВТЕ при пациенти с карцином. Разгледани са трите групи

рисковите фактори: от страна на рака (най-висок риск при мозъчни тумори, карцином на панкреаса, стомаха, малигнени хемопатии и др., значението на стадия на болестта и пърформанс статуса), рисковите фактори, свързани с лечението (някои цитостатици крият по-висок риск от други), както и факторите от страна на пациента (възраст, пол, генетични фактори и др). Лечението на ДВТ при пациенти с карцином като цяло не се различава съществено от това при другите пациенти. Продължителността на лечението е обичайно 3-6 месеца, а в някои случаи докато карциномът е активен. В продължителното лечение и за вторична профилактика основна роля играят нискомолекулярните хепарини. Статията има основно практическа насоченост и цели подпомагане на клиницистите в терапевтичните решения с оглед подобряване на прогнозата на това потенциално фатално усложнение.

Ключови думи: венозен тромбоемболизъм, карцином, стратификация на риска, профилактика и лечение

Darina Miteva, Yordan Radkov, Vanya Kostadinova. Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Diseases. Science Pulmonology 2018, Year XIII, Issue 3, pp. 16-19. ISSN 1312-8302.

Despite the success in diagnosis and treatment, malignancies continue to be a major medical problem in modern society. One of their relatively frequent complications is venous thromboembolism (VTE). It includes mainly deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. In daily clinical work of the pulmonologist, consultations for this specific patient contingent are often required. The article represents the risk factors and current recommendations for the prevention and treatment of VTE in cancer patients. The three groups of risk factors are considered: type and stage of cancer (highest risk have brain tumors, pancreatic cancer, stomach, malignant haemopathies, etc., role of disease stage and performance status), risk factors associated with the treatment (some cytostatics lead to higher risk than others) as well as patient's factors (age, gender, genetic factors, etc.). The treatment of DVT in cancer patients in general is not significantly different from that in other patients. The duration of treatment is usually 3-6 months, and in some cases while the cancer is active. Low molecular weight heparins play a major role in long-term treatment and secondary prophylaxis. The article has principally practical application and aims to assist clinicians in their therapeutic decisions in order to improve the prognosis of this potentially fatal complication.

Keywords: venous thromboembolism, cancer, risk stratification, prophylaxis and treatment

8. Дарина Митева, Ваня Костадинова, Йордан Радков. Поглед върху съвременните аспекти в лечението на бронхиалната астма. Medical magazine, м. август 2018, бр. 56, стр.46-50. ISSN: 1314-9709. (Г8-8)

Бронхиалната астма е често заболяване, което значимо повлиява качеството на живот на пациентите и техните семейства. Целта на настоящия обзор е да представи съвременните постановки за лечение на заболяването в съответствие с последната

редакция на GINA 2018, като акцентира върху лечението при някои специфични контингенти пациенти, както и върху новите възможности за фенотипно ориентирано лечение при тежка астма. Представени са различните фенотипи бронхиална астма: алергичен фенотип, неалергична астма, астма с късно начало, астма с фиксирана обструкция на дихателните пътища, астма със затлъстяване. Разгледани са основните придружаващи заболявания, чието адекватно лечение е съществено за постигане на добър контрол на заболяването – ринит, синусит и носна полипоза, хранителна алергия и анафилаксия, затлъстяване, гастро-езофагеален рефлукс, тревожност и депресия. Представен е стъпаловидния подход в лечението на астмата в съответствие с препоръките на GINA 2018. Разгледано е лечението при някои специфични контингенти пациенти като бременост, перименструална астма, астма при възрастни, рефрактерна и тежка астма. В заключение бронхиалната астма е сложно и разнолико заболяване. Индивидуализираният подход ще подобри контрола на заболяването и качеството на живот на пациентите.

Darina Miteva, Vanya Kostadinova, Yordan Radkov. A look at the contemporary aspects in the treatment of bronchial asthma. Medical magazine, August 2018, Issue 56, pp. 46-50. ISSN: 1314-9709.

Bronchial asthma is a common disease that significantly affects the quality of life of the patients and their families. The purpose of this review is to present the contemporary concepts for the treatment in accordance with the latest edition of GINA 2018, focusing on treatment in some specific patient populations, as well as on the new phenotype-oriented treatment options for severe asthma. The different phenotypes of bronchial asthma are presented: allergic and non-allergic asthma, late-onset asthma, asthma with fixed airway obstruction, obesity asthma. The main concomitant diseases, whose appropriate treatment is essential for disease control are also considered - rhinitis, sinusitis and nasal polyposis, food allergy and anaphylaxis, obesity, gastro-oesophageal reflux, anxiety and depression. The step-up approach in asthma treatment in accordance with the recommendations of GINA 2018 is presented. The particularities in the treatment of some specific contingents of patients such as pregnancy, perimenstrual asthma, adult asthma, refractory and severe asthma are considered. In conclusion, bronchial asthma is a complex and heterogeneous disease. A personalized approach will improve disease control and patients quality of life.

9. Дарина Митева, Йордан Радков, Ваня Костадинова. Остър коронарен синдром при пациенти с остра респираторна инфекция. Medical magazine, м. Юни 2018, бр. 54, стр.26-30. ISSN: 1314-9709. (Г8-9)

През последните години се натрупват все повече доказателства, че острите инфекции и на първо място, острите респираторни инфекции, повишават риска за развитието на остър коронарен синдром (ОКС). Настоящата статия е обзор на честотата и

патогенетичните механизми на възникване на ОКС в хода на острата респираторна инфекция, на значението му за изхода на заболяването и възможностите за профилактирането му. Респираторните инфекции водят до нестабилност на коронарната плака чрез развитие на системно възпаление и инфилтриране на плаката с възпалителни клетки, произвеждащи различни цитокини и водещи до ендотелна увреда, развитие на прокоагулантно състояние, вариации в системния и коронарен съдов тонус, хипоксемия, повишени метаболитни нужди на миокарда и др. Рискът за развитие на ОКС е най-висок в първите дни от инфекцията, но остава повишен дори до 3 месеца. Рисковите фактори включват основно подлежащо сърдечно заболяване и тежка пневмония. Настъпването на ОКС в хода на инфекцията значително повишава смъртността. Превантивните стратегии включват противогрипна ваксина, употреба на антиагреганти и статини. Детайлното познаване на механизмите на това сериозно усложнение ще допринесе за по-доброто разпознаване на рисковите групи пациенти и приложението на ефективни протективни и терапевтични стратегии.

Ключови думи: остра респираторна инфекция, пневмония, остър коронарен синдром

Darina Miteva, Yordan Radkov, Vanya Kostadinova. Acute coronary syndrome in patients with acute respiratory infection. Medical magazine, June 2018, Issue 54, pp. 26-30. ISSN: 1314-9709.

In recent years, there has been increasing evidence that acute infections, and in the first place, acute respiratory infections, increase the risk of developing acute coronary syndrome (ACS). This article is overview of the incidence and pathogenetic mechanisms of the ACS during acute respiratory infection, its impact on the outcome of the infection and the prevention strategies. Respiratory infections lead to instability of the coronary plaque through the development of systemic inflammation and infiltration of the plaque with inflammatory cells which produce various cytokines leading to endothelial injury, development of procoagulant state, variations in systemic and coronary vascular tone, hypoxaemia, increased metabolic demands of the myocardium etc. The risk of developing ACS is highest in the first days of infection, but remains elevated up to 3 months. The risk factors include mainly underlying heart disease and severe pneumonia. The onset of ACS during infection significantly increases mortality. Preventive strategies include influenza vaccination, use of antiplatelet agents and statins. Detailed knowledge of the mechanisms of this severe complication will contribute to better identifying patients at risk and implementing effective protective and therapeutic strategies.

Keywords: acute respiratory infection, pneumonia, acute coronary syndrome

10. Дарина Митева, Ваня Костадинова, Йордан Радков. Вътреболнични пневмонии – съвременни аспекти на диагностиката и лечението. Наука Пулмология 2018, год. XIII, бр. 1, стр.4-9. ISSN 1312-8302. (Г8-10)

Вътреболничните пневмонии (ВБП) са относително често явление, особено в интензивните хирургични и терапевтични отделения. Те водят до удължаване на болничния престой, влошаване на прогнозата и повишаване на разходите за лечение на хоспитализираните пациенти. Настоящата статия разглежда съвременните аспекти в диагностиката и лечението на ВБП в светлината на новите препоръки на Американското дружество по инфекциозни болести и Американското торакално дружество от 2016 година. Представени са патогенетичните особености, етиологичните причинители и рисковите фактори за резистентност при ВБП. Тъй като микробната флора се доминира от Грам-отрицателните патогени и рискът за резистентност при ВБП е повишен, тяхното лечение се различава съществено от това при пневмония придобита в обществото. Статията представя подходящите антибиотични комбинации, както и съвременните насоки за по-кратки антибиотични курсове и приложение на деескалираща терапия, с което се цели избягване на негативните последици от антибиотичната свръхупотреба (селектиране на резистентни щамове, инфекция с *Clostridium difficile*, оскъпяване на лечението). Прогнозата на ВБП остава сериозна. Своевременната диагностика и адекватно антибиотично лечение са от основно значение за благоприятния изход.

Ключови думи: вътреболнична пневмония, вентилатор-асоциирана пневмония, диагностика, лечение

Darina Miteva, Vanya Kostadinova, Yordan Radkov. Hospital-acquired pneumonia - contemporary aspects of diagnosis and treatment. Science Pulmonology 2018, year XIII, issue. 1, pp. 4-9. ISSN 1312-8302.

Hospital-acquired pneumonia (HAP) is a relatively common event, especially in intensive surgical and therapeutic units. It leads to longer hospital stay, poor prognosis and increased treatment costs for hospitalized patients. This article presents the contemporary aspects of the diagnosis and treatment of HAP according to the current guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society from 2016. The article examines the pathogenetic features, etiologic agents and risk factors for resistance in HAP. As the microbial flora is dominated by Gram-negative pathogens and the risk of resistance in HAP is increased, their treatment differs significantly from that of community-acquired pneumonia. The article presents the appropriate antibiotic combinations, as well as the current recommendations for short-course antibiotic therapy and application of de-escalation therapy with the aim to avoid the negative effects of antibiotic overconsumption (selecting of resistant strains, *Clostridium difficile* infection, increase of treatment costs). The prognosis for HAP remains serious. Timely diagnosis and adequate antibiotic treatment are essential for a favorable outcome.

Key words: hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, diagnosis, treatment

11. Darina Miteva, Yordan Radkov, Vanya Kostadinova. Role of D-dimer in Predicting Severity and Mortality of Community-acquired Pneumonia. British Journal of

Introduction: Coagulation disturbances are one of the markers of systemic inflammation.

Aim: To evaluate the role of D-dimer (DD) in predicting severity and mortality of hospitalized patients with community-acquired pneumonia.

Material and Methods: 143 CAP patients hospitalized in the Clinic of Pneumology and Phthiatrics at “Saint Marina” University Hospital were retrospectively studied. D-dimer was measured on admission by latex-enhanced immunoturbidimetric method with reference value of 0,232mg/L. The severity of CAP was determined by PSI, CURB-65 and IDSA/ATS criteria.

Results: Patients were on mean age 62.12 ± 15.54 years, 59.4% - male. Elevated levels of D-dimer were found in 86.70% of the patients. The mean DD in non-survivors was significantly higher than in survivors (2.19 ± 2.01 mg/L vs. 1.28 ± 1.46 mg/L, $p < 0.05$). DD increased significantly with increasing the severity group according to PSI, CURB-65 and IDSA/ATS criteria, but the correlation coefficients were weak ($r = 0.25$; $r = 0.23$; $r = 0.22$ resp., $p < 0.001$). $DD > 1$ mg/L increased the risk for in-hospital mortality with OR 4.25 (1.48-12.14; $p < 0.01$).

Conclusion: D-dimer is able to predict severity and outcome of CAP.

Дарина Митева, Йордан Радков, Ваня Костадинова. Роля на D-димер в прогнозирането на тежестта и смъртността от пневмония придобита в обществото. British Journal of Medical and Health Research. Октомври 2018; том 5, брой 10, стр.41-46. ISSN: 2394-2967.

Въведение: Коагулационните нарушения са едни от маркерите за системно възпаление.

Цел: Да се оцени ролята на D-димер (ДД) за прогнозиране на тежестта и смъртността при хоспитализирани пациенти с пневмония придобита в обществото (ППО).

Материал и методи: Ретроспективно са изследвани 143 пациента с ППО хоспитализирани в Клиника по Пневмология и фтизиатрия на УМБАЛ “Св.Марина”. D-димер е измерен при хоспитализацията чрез латекс-усилен имунотурбидиметричен метод с референтна стойност 0,232mg/L. Тежестта на ППО е оценена чрез PSI, CURB-65 и критериите на IDSA/ATS.

Резултати: Пациентите са на средна възраст 62.12 ± 15.54 години, 59.4% - мъже. Повишени нива на D-димер се установиха при 86.7% от пациентите. Средният ДД при починалите е сигнификантно по-висок от този при оцелелите (2.19 ± 2.01 mg/L срещу 1.28 ± 1.46 mg/L, $p < 0.05$). ДД се повишава сигнификантно с повишаване на тежестта на пневмонията според PSI, CURB-65 и критериите на IDSA/ATS, но корелационните коефициенти са слаби ($r = 0.25$; $r = 0.23$; $r = 0.22$ респективно, $p < 0.001$). $ДД > 1$ mg/L повишава риска за вътреболнична смъртност с OR 4.25 (1.48-12.14; $p < 0.01$).

Заклучение: D-димер е в състояние да предвижда тежестта и изхода при ППО.

12. Darina Miteva, Yordan Radkov, Vanya Kostadinova. Role of C-reactive protein in severity assessment and monitoring of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. World Science 2018 June, № 6 (34), Vol.5, p. 23-28. ISSN 2413-1032. DOI:https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5848 (Г8-12)

Introduction: C-reactive protein (CRP) is one of the markers widely used in everyday clinical practice for monitoring of patients with infections.

Aim: To evaluate the role of CRP in severity assessment and monitoring of hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP).

Material and Methods: 1292 patients hospitalized with CAP were retrospectively studied. CRP was measured on admission and on day 4-5. The severity of CAP was determined by PSI, IDSA/ATS criteria and CURB-65.

Results: The mean CRP in non-survivors was significantly higher than in survivors (171.85 ± 83.17 mg/L vs. 123.42 ± 99.68 mg/L, $p < 0.001$). CRP increased significantly with increasing the severity group according to PSI, IDSA/ATS criteria and CURB-65, but the correlation coefficients were weak ($r = 0.21$; $r = 0.26$; $r = 0.23$ resp., $p < 0.001$). $CRP \geq 200$ mg/L increased the risk of mortality (OR 2.74 (1.89-3.95) $p < 0.001$). Patients with CRP decline $< 50\%$ on day 4-5 had significantly higher mortality rate, increased risk of complications and longer hospital stay.

Conclusion: CRP is useful marker in monitoring patients with CAP. Both initial and control value can serve as predictors for severity and adverse outcome of CAP.

Keywords: community-acquired pneumonia, C-reactive protein, severity, mortality

Дарина Митева, Йордан Радков, Ваня Костадинова. Роля на С-реактивния протеин в оценка на тежестта и мониторирането на хоспитализирани пациенти с пневмония придобита в обществото. World Science юни 2018 , № 6 (34), брой 5, стр. 23-28. ISSN 2413-1032. DOI: [HTTPS://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5848](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5848)

Въведение: С-реактивният протеин (CRP) е един от маркерите, широко използвани в ежедневната клинична практика за наблюдение на пациенти с инфекции.

Цел: Да се оцени ролята на CRP в оценката на тежестта и мониторирането на хоспитализирани пациенти с пневмония придобита в обществото (ППО).

Материал и методи: Ретроспективно са изследвани 1292 пациенти, хоспитализирани с ППО. CRP е измерен при хоспитализацията и на ден 4-5. Тежестта на ППО е оценена чрез PSI, критериите на IDSA / ATS и CURB-65.

Резултати: Средната стойност на CRP при починалите е сигнификантно по-висока в сравнение с оцелелите ($171,85 \pm 83,17$ mg/L срещу $123,42 \pm 99,68$ mg / L, $p < 0,001$). CRP нараства значително с увеличаването на групата на тежест според PSI, критериите на IDSA / ATS и CURB-65, но корелационните коефициенти са слаби ($r = 0,21$; $r = 0,26$; $r = 0,23$ респ., $P < 0,001$). $CRP \geq 200$ mg/L повишава риска от смъртност (OR 2,74 (1,89-3,95) p

<0,001). Пациентите със спад на CRP <50% на 4-5-ия ден имат значително по-висока смъртност, повишен риск от усложнения и по-дълъг болничен престой.

Заклучение: CRP е полезен маркер за мониториране на пациенти с ППО. Началната, както и контролната стойност могат да служат като предиктори за тежест и неблагоприятен изход от заболяването.

Ключови думи: пневмония придобита в обществото, С-реактивен протеин, тежест, смъртност

13. Darina Miteva, Vanya Kostadinova, Yordan Radkov. Analysis of the In-hospital Mortality in Patients with Community-acquired Pneumonia. British Journal of Medical and Health Research 2017, vol.4, issue 10, p. 20-28. ISSN 2394-2967. (Г8-13)

Introduction: Community-acquired pneumonia (CAP) is a common disease with frequent hospitalization and still high mortality rate.

Aim: To analyze the clinical characteristics of patients who died in the hospital from CAP.

Materials and Methods: 1292 patients hospitalized in the Clinic of Pneumology and Phthiatrics of МНАТ “Saint Marina” – Varna were retrospectively and prospectively studied for the period 2012 to 2015. Data were analyzed with statistical program SPSS.20.

Results: 148 patients (11,5%) died during the hospital stay. The non-survivors were significantly older than the survivors (67,6±14,2 vs. 58,9±17,1 years, p<0,001). No significant difference in the mortality rate between male and female was proven (12,3 % vs. 10,3 %, p=0,15). Charlson comorbidity index was significantly higher in non-survivors compared to survivors (3,28±2,21 vs. 1,36±1,63, p<0,001). Patients with dementia, chronic renal failure and chronic liver disease as concomitant comorbidities had the highest mortality rate (43,3%; 28,6% and 27,6% resp.) C-reactive protein was also significantly higher in non-survivors compared to survivors (171,85±83,17mg/L vs. 123,42±99,68mg/L, p<0,001). The most common complication was acute respiratory failure (89,9%). Of the deceased patients 16,9% did not meet the criteria for severe CAP according to IDSA/ATS on admission. Most of the deceased patients (52%) died within the first 3 days of the hospital stay.

Conclusion: Older patients with comorbidities had higher risk of dying in the hospital. Patients with CAP need intensified monitoring especially in the first 3 days even if they do not have severe pneumonia on admission.

Key words: Community-acquired pneumonia, severity, mortality

Дарина Митева, Ваня Костадинова, Йордан Радков. Анализ на вътреболничната смъртност при пациенти с пневмония придобита в обществото. British Journal of Medical and Health Research 2017, том 4, брой 10, стр. 20-28. ISSN 2394-2967.

Въведение: Пневмонията придобита в обществото (ППО) е често срещано заболяване с високо ниво на хоспитализация и все още висока смъртност.

Цел: Да се анализират клиничните характеристики на пациенти, починали в болницата от ППО.

Материал и методи: Ретроспективно и проспективно са изследвани 1292 пациенти, хоспитализирани в Клиника по Пневмология и фтизиатрия на МБАЛ „Света Марина” - Варна за периода 2012 до 2015 г. Данните са анализирани със статистическа програма SPSS.20.

Резултати: 148 пациенти (11,5%) са починали по време на болничния престой. Починалите пациенти са значително по-възрастни от оцелелите ($67,6 \pm 14,2$ години срещу $58,9 \pm 17,1$ години, $p < 0,001$). Не се установи значима разлика в смъртността между мъже и жени (12,3% срещу 10,3%, $p = 0,15$). Индексът на коморбидност на Charlson е сигнификантно по-висок при починалите в сравнение с оцелелите ($3,28 \pm 2,21$ срещу $1,36 \pm 1,63$, $p < 0,001$). Пациентите с деменция, хронична бъбречна недостатъчност и хронично чернодробно заболяване като съпътстващи съпътстващи заболявания имат най-висок ръст на вътреболнична смъртност (43,3%; 28,6% и 27,6% респ.) С-реактивният протеин също е сигнификантно по-висок при починалите в сравнение до оцелелите пациенти ($171,85 \pm 83,17 \text{ mg/L}$ срещу $123,42 \pm 99,68 \text{ mg/L}$, $p < 0,001$). Най-честото усложнение е острата дихателна недостатъчност (89,9%). От починалите пациенти 16,9% не отговарят на критериите за тежка пневмония според IDSA/ATS в момента на хоспитализацията. По-голяма част от пациентите (52%) са починали през първите 3 дни от болничния престой.

Заклучение: По-възрастните пациенти със съпътстващи заболявания имат по-висок риск за смъртност по време на болничния престой. Пациентите с ППО се нуждаят от интензифицирано наблюдение, особено през първите 3 дни от хоспитализацията, дори ако в началото не покриват критериите за тежка пневмония.

Ключови думи: пневмония придобита в обществото, тежест, смъртност

14. Darina Miteva, Yordan Radkov, Lilyia Ivanova, Vanya Kostadinova, Trifon Chervenkov. Role of some biomarkers in determining the risk of mortality of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Scripta Scientifica Medica 2017, Vol.49, №4, p.35-40. ISSN 0582-3250 (Print) ; ISSN 1314-6408 (Online) (Г8-14)

Introduction: Various biomarkers are used to determine the severity and risk of mortality in community-acquired pneumonia (CAP).

Aim: The aim of this article is to evaluate the prognostic value for in-hospital mortality of leucocyte count (Leuc), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) in patients with CAP.

Materials and methods: This was a prospective study including over 92 patients with CAP hospitalized in the Clinic of Pneumology and Phthisiatry at St. Marina University Hospital in Varna. Biomarkers were determined at hospitalization, the leucocyte count was determined by automated methodology, CRP - by latex-enhanced immuno-turbidimetric method, and MR-

proADM and PCT were determined by standard ELISA. The severity of CAP was determined by PSI and CURB-65.

Results: The patients were at a mean age 59.2 ± 16.8 years, 68.5% men. In-hospital mortality was 7.6%. The optimal cut-off value of MR-proADM for in-hospital mortality was 0.88 ng/ml (sensitivity 85.7% and specificity 85.8%). The positive predictive value was 33.3% and the negative predictive value was 98.6%. The optimal cut-off value of PCT was 1.84 ng/ml (sensitivity 71.4% and specificity 81.1%). The positive predictive value was 23.8% and the negative predictive value - 97.1%. Cut-off values for CRP and leucocytes could not be established. By performing ROC curves, MR-proADM, PSI, PCT and CURB-65 were good predictors for in-hospital mortality (AUC 0.91; 0.90; 0.89; 0.86, respectively).

Conclusion: MR-proADM and PCT are promising markers in predicting CAP prognosis. Their predictive value for mortality is similar to that of PSI and CURB-65. CRP and Leuc cannot serve as predictors.

Keywords: CAP, MR-proADM, PCT, CRP, mortality

Дарина Митева, Йордан Радков, Лилия Иванова, Ваня Костадинова. Трифон Червенков. Роля на някои биомаркери за определяне на риска от смъртност при хоспитализирани пациенти с пневмония придобита в обществото. Scripta Scientifica Medica 2017, том 49, №4, с. 35-40. ISSN 0582-3250 (Печат); ISSN 1314-6408 (онлайн)
1775/5000

Въведение: Различни биомаркери се използват за определяне на тежестта и риска от смъртност при пневмония придобита в обществото (ППО).

Цел: Целта на настоящата статия е да се оцени прогностичната стойност за вътреболничната смъртност на биомаркерите: левкоцититен брой (Leuc), С-реактивен протеин (CRP), прокалцитонин (PCT) и среднорегионален проаденомедулин (MR-proADM) при пациенти с ППО.

Материал и методи: Проведе се проспективно проучване, включващо 92 пациента хоспитализирани с ППО в Клиника по Пневмология и фтизиатрия в УМБАЛ "Света Марина" - Варна. Биомаркерите са измерени в момента на хоспитализацията. Левкоцитният брой бе определен чрез автоматизирана методика, CRP - чрез латекс-усилен имуно-турбидиметричен метод, MR-proADM и PCT са определени със стандартна ELISA методика. Тежестта на ППО бе определена чрез PSI и CURB-65.

Резултати: Пациентите са на средна възраст $59,2 \pm 16,8$ години, 68,5% мъже. Вътреболничната смъртност е 7,6%. Оптималната разделителна стойност на MR-proADM за болнична смъртност е 0,88 ng/ml (чувствителност 85,7% и специфичност 85,8%). Положителната предиктивна стойност е 33,3%, а отрицателната предиктивна стойност е 98,6%. Оптималната разделителна стойност на PCT е 1,84 ng/ml (чувствителност 71,4% и специфичност 81,1%). Положителната предиктивна стойност е 23,8%, а отрицателната предиктивна стойност - 97,1%. Оптимални разделителни стойности за CRP и левкоцитите не можаха да бъдат установени. Чрез построяване на ROC криви се установи, че MR-

proADM, PSI, PCT и CURB-65 са добри предиктори за вътреболничната смъртност (AUC 0.91; 0.90; 0.89; 0.86, съответно).

Заключение: MR-proADM и PCT са обещаващи маркери за предвиждане прогнозата за ППО. Тяхната предиктивна стойност за смъртност е подобна на тази на PSI и CURB-65. CRP и Leuc не могат да служат като предиктори.

Ключови думи: ППО, MR-proADM, PCT, CRP, смъртност

15. Дарина Митева, Йордан Радков, Лилия Иванова, Трифон Червенков, Ваня Костадинова. Значение на MR-proadrenomedulin в определяне на тежестта и прогнозата на пневмония придобита в обществото. Списание МД, секция Медицината днес в България. Февруари 2017г. Бр. 1(97), год.XIV, стр. 71-74. ISSN 1312-4471 (Г8-15)

Въведение: Различни биомаркери се използват в определяне на тежестта и прогнозата на пневмония придобита в обществото (ППО). Един от най-обещаващите е MR-proadrenomedulin (MR-proADM).

Цел: Да се проучи ролята на MR-proADM в определяне на тежестта и прогнозата на ППО.

Материал и методи: Проспективно са изследвани 92 пациенти, пролежали в клиниката по Пневмология и фтизиатрия на МБАЛ“СВ.Марина“-Варна през 2015год. MR-proADM е определен при хоспитализацията по стандартна ELISA методика. Тежестта на ППО е определена по CURB-65 и PSI.

Резултати: Изследваните пациенти са на средна възраст 59,2±16,8 год, 68,5% мъже. Вътреболничната смъртност е 7,6%. Средният MR-proADM е 0,437ng/ml±0,293ng/ml. При починали той е сигнификантно по-висок в сравнение с оцелелите пациенти (0,918±0,045ng/ml срещу 0,397±0,269ng/ml, p<0,001). При пациентите, лекувани в интензивно отделение MR-proADM също е сигнификантно по-висок в сравнение с тези, лекувани в общоболнично отделение (0,509±0,336 ng/ml срещу 0,414±0,28 ng/ml, p<0,05). MR-proADM показва умерена корелация с CURB-65 (r=0,33, p<0,01) и PSI (r=0,29, p<0,01). Липсва сигнификантна разлика в стойностите на биомаркера при ППО с доказан бактериален причинител и при липса на установен причинител (0,388±0,182ng/ml срещу 0,448±0,31ng/ml, p>0,05). Той не корелира с болничния престой (r=0,10, p>0,05).

Заключение: MR-proADM е сигнификантно по-висок при починали пациенти и при тези, лекувани в интензивно отделение. Той показва умерена корелация с CURB-65 и PSI.

Ключови думи: MR-proADM, ППО, тежест и прогноза

Darina Miteva, Jordan Radkov, Lilia Ivanova, Trifon Chervenkov, Vanya Kostadinova. Role of MR-proadrenomedulin in determining the severity and prognosis of community-acquired pneumonia. MD Magazine, Medicine today in Bulgaria. February 2017 No. 1 (97), year XIV, pp. 71-74. ISSN 1312-4471

Introduction: Various biomarkers are used in determining the severity and prognosis of community-acquired pneumonia (CAP). One of the most promising is MR-proadrenomedulin (MR-proADM).

Objective: To study the role of MR-proADM in determining the severity and prognosis of CAP.

Material and methods: 92 patients hospitalized in the Clinic for Pneumology and Phthisiatrics at UMHAT “St. Marina” - Varna in 2015, were prospectively studied. MR-proADM was measured on admission by a standard ELISA method. The severity of CAP was assessed by CURB-65 and PSI.

Results: The patients were on average age 59.2 ± 16.8 years, 68.5% male. The in-hospital mortality was 7.6%. The mean MR-proADM was $0.437 \text{ ng/ml} \pm 0.293 \text{ ng/ml}$. It was significantly higher in deceased patients than in the survivors ($0.918 \pm 0.045 \text{ ng/ml}$ vs. $0.397 \pm 0.269 \text{ ng/ml}$, $p < 0.001$). In patients treated in the intensive care unit MR-proADM were also significantly higher than in those treated in the general ward ($0.509 \pm 0.336 \text{ ng/ml}$ vs. $0.414 \pm 0.28 \text{ ng/ml}$, $p < 0.05$). MR-proADM showed a moderate correlation with CURB-65 ($r = 0.33$, $p < 0.01$) and PSI ($r = 0.29$, $p < 0.01$). There was no significant difference in the values of the biomarker in CAP with a proven bacterial agent and without established causative agent ($0.388 \pm 0.182 \text{ ng/ml}$ vs. $0.488 \pm 0.31 \text{ ng/ml}$, $p > 0.05$). It did not correlate with the length of hospital stay ($r = 0.10$, $p > 0.05$).

Conclusion: MR-proADM was significantly higher in deceased patients and those treated in the intensive care unit. It shows a moderate correlation with CURB-65 and PSI.

Keywords: MR-proADM, CAP, severity and prognosis

16. В. Костадинова, Й. Радков, Т. Стоева, Д. Митева. Припокриване на ХОББ и бронхиектазии – едногодишно проследяване. Торакална медицина. Ноември 2016г. Том VIII, бр. 3. Стр. 58-69. ISSN 1313-9827 (Г8-16)

Въведение: Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) и бронхиектазната болест споделят общи патофизиологични, клинични и функционални характеристики и могат да съществуват заедно. Тази коморбидност се изследва от скоро и има необходимост от още данни за взаимодействието между двете заболявания.

Цел: Да се оцени как съпътстващите бронхиектазии (БЕ) повлияват протичането на ХОББ.

Методи: Проведе се едногодишно проспективно обсервационно проучване на 137 пациента с ХОББ (мъже – 79%, средно ФЕО1 – 46%), разделени на две групи според наличието (35%) или не (65%) на бронхиектазии. Групите са сравнени по демографски характеристики, белодробна функция, симптоми, физически капацитет, системно възпаление, микробиология на храчка.

Резултати: Пациентите с БЕ имат по-голяма давност на ХОББ (7.93 срещу 4.93 години; $p=0.05$) и по-малко изпушени цигари (37.12 срещу 46.97 пакета-години; $p=0.05$) от пациентите без БЕ. Потенциално патогенни микроорганизми (ППМ) в храчка в стабилно състояние се установяват при 11 от 15 (73.3%) болни с БЕ и при 7 от 39 (17.9%) болни без БЕ ($p < 0.001$). Пациентите с БЕ имат повече екзацербации (2.15 срещу 1.84) и

хоспитализации (1.47 срещу 1.36) предходната година ($p=NS$), по-изразени симптоми (CAT – 26.8 срещу 21.4; $p=0.012$), по-лошо качество на живот (SGRQ – 66.1 срещу 56.7; $p=0.006$), по-изразено системно възпаление (CRP – 10.28 срещу 6.67 mg/L; $p=NS$), по-нисък физически капацитет (6MWT – 337 срещу 370 m; $p=NS$).

Заклучение: Пациентите с $FEV_1 < 50\%$ и тези, при които в стабилно състояние се изолират ППМ от храчка, имат по-голяма вероятност за наличие на бронхиектазии и биха имали полза от ВРКТ. Бронхиектазиите се асоциират с повишен риск от неблагоприятни събития (екзацербации, хоспитализации и смърт), по-изразени симптоми и по-лошо качество на живот.

Ключови думи: ХОББ, бронхиектазии, коморбидност, екзацербации

V. Kostadinova, Y. Radkov, T. Stoeva, D. Miteva. Overlap COPD and bronchiectasis – one year follow-up. Thoracic Medicine. November 2016, Volume VIII, Issue 3, pp. 58-69. ISSN 1313-9827

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchiectasis share common pathophysiological, clinical and functional characteristics, and can exist simultaneously. This comorbidity is recently examined and there is a need for more data on the interaction between the two conditions.

Aim: To assess how the accompanying bronchiectasis (BE) influenced the course of COPD.

Methods: This was one year prospective observational study of 137 COPD patients (male – 79%, mean FEV1 – 46%), divided into two groups according to presence (35%) or not (65%) of bronchiectasis. The groups were compared by demographics, pulmonary function, symptoms, physical activity, systemic inflammation, microbiological examination of sputum.

Results: Bronchiectatic subjects had longer duration of COPD (7.93 v/s 4.93 years; $p=0.05$) and smaller smoking burden (37.12 v/s 46.97 pack-years; $p=0.05$) than patients without bronchiectasis. Potentially pathogenic microorganisms (PPMs) in sputum samples were detected in 11 of 15 (73.3%) stable patients with bronchiectasis and in 7 of 39 (17.9%) stable patients without bronchiectasis ($p<0.001$). Bronchiectatic subjects experience more exacerbations (2.15 v/s 1.84) and hospitalizations (1.47 v/s 1.36) in previous year ($p=NS$), more pronounced symptoms (CAT – 26.8 v/s 21.4; $p=0.012$), worse quality of life (SGRQ – 66.1 v/s 56.7; $p=0.006$), higher systemic inflammation (CRP – 10.28 v/s 6.67 mg/L; $p=NS$), lower physical capacity (6MWT – 337 v/s 370 m; $p=NS$).

Conclusion: Patients with $FEV_1 < 50\%$ and those with PPMs in sputum in steady state had a greater likelihood of bronchiectasis and would benefit from HRCT. Bronchiectasis were associated with increased risk of adverse events (exacerbations, hospitalizations and death), more prominent symptoms and worse quality of life.

Keywords: COPD, bronchiectasis, comorbidity, exacerbations

17. Дарина Митева, Йордан Радков, Лилия Иванова, Трифон Червенков, Ваня Костадинова. Сравнителен анализ на биомаркерите левкоцитен брой, С-реактивен протеин и прокалцитонин като предиктори на тежест и смъртност при пневмония придобита в обществото (ППО). Наука Пулмология 2016, год. XI, бр. 4, стр. 29-33. ISSN 1312-8302 (Г8-17)

Въведение: Различни биомаркери се използват за определяне на тежестта и прогнозата на ППО.

Цел: Да се сравнят 3-те биомаркера – левкоцитен брой, С-реактивен протеин (CRP) и прокалцитонин (PCT) като предиктори на тежест и смъртност от ППО.

Материал и методи: Проспективно са изследвани 160 пациенти, хоспитализирани с ППО в Клиника по Пневмология и фтизиатрия на МБАЛ“Св. Марина“-Варна през периода 2014-2015год. Трите биомаркера са определени при хоспитализацията. Тежестта на пневмонията е определена по CURB-65.

Резултати: Изследваните пациенти са на средна възраст $55,5 \pm 18,3$ години; 65,6% мъже. Вътреболничната смъртност е 6,3%. CRP и PCT са сигнификантно по-високи при починалите пациенти в сравнение с оцелелите ($214,3 \pm 76,6$ mg/L срещу $166,3 \pm 118,3$ mg/L; $p=0,034$ и $3,03 \pm 2,37$ ng/ml срещу $1,04 \pm 1,26$ ng/ml; $p < 0,001$ съотв.). Те са сигнификантно по-високи също при пациентите с усложнена пневмония и при тези, нуждаещи се от интензивно лечение. Не се установява значима разлика в нивата на левкоцитите при починали и оцелели пациенти ($10,45 \pm 6,95$ срещу $11,47 \pm 5,58 \times 10^9 / L$, $p > 0,05$), както и при тези с усложнена пневмония и с необходимост от интензивно лечение. PCT корелира умерено с CURB-65 ($r=0,43$, $p < 0,001$). Не се установява корелация на CRP и левкоцитите с CURB-65. Левкоцити $< 4 \times 10^9 / L$, PCT ≥ 2 ng/ml и CRP ≥ 200 mg/L са сигнификантни предиктори за вътреболнична смъртност с OR 9,06 (1,44-57,1; $p < 0,05$), 8,73 (2,27-33,45; $p < 0,01$) и 7,29 (1,46-36,4; $p < 0,01$) съответно.

Заклучение: PCT и CRP са сигнификантно по-високи при починалите пациенти, при усложнена пневмония, както и при пациенти с необходимост от интензивно лечение. Само PCT корелира с CURB-65. Най-силен предиктор за вътреболнична смъртност са левкоцити $< 4 \times 10^9 / L$, следвани от PCT ≥ 2 ng/ml.

Ключови думи: ППО, прокалцитонин, С-реактивен протеин, левкоцити, тежест и прогноза на ППО

Darina Miteva, Yordan Radkov, Lilyia Ivanova, Trifon Chervenkov, Vanya Kostadinova. Comparative analysis of biomarkers WBC count, C-reactive protein and procalcitonin as predictors of severity and mortality in patients with community-acquired pneumonia (CAP). Science Pulmonology 2016, Year XI, Issue 4, pp. 29-33. ISSN 1312-8302

Introduction: Different biomarkers are used to determine the severity and prognosis of CAP.

Aim: To compare the three biomarkers- WBC, count, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) as predictors of severity and mortality in patients with CAP.

Material and Methods: 160 patients hospitalized with CAP in Clinic of Pulmonology and Phtysiatics in UMHAT "St. Marina"-Varna for the period 2014-2015 were prospectively studied. The biomarkers were measured on admission. The severity of CAP was evaluated with CURB-65.

Results: Patients were on mean age $55,5 \pm 18,3$ years; 65,6% - male. The in-hospital mortality was 6,3%. CRP and PCT were significantly higher in non-survivors compared to survivors ($214,3 \pm 76,6$ mg/L vs. $166,3 \pm 118,3$ mg/L; $p=0,034$ and $3,03 \pm 2,37$ ng/ml vs. $1,04 \pm 1,26$ ng/ml, $p < 0,001$ resp.). They were also significantly higher in patients with complicated pneumonia and in those in need of intensive care. WBC showed no significant difference between non-survivors and survivors ($10,45 \pm 6,95 \times 10^9$ /L vs. $11,47 \pm 5,58 \times 10^9$ /L, $p > 0,05$) neither in complicated pneumonia and need of intensive care. PCT correlated moderately with CURB-65 ($r=0,43$, $p < 0,001$). CRP and WBC did not correlate with CURB-65. $WBC < 4 \times 10^9$ /L, $PCT \geq 2$ ng/ml and $CRP \geq 200$ mg/L were significant predictors of in-hospital mortality with OR 9,06 (1,44-57,1; $p < 0,05$), 8,73 (2,27-33,45; $p < 0,01$) и 7,29 (1,46-36,4; $p < 0,01$) resp.

Conclusion: PCT and CRP were significantly higher in non-survivors, in complicated pneumonia and in patients in need of intensive care. Only PCT correlated with CURB-65. The strongest predictor of in-hospital mortality were $WBC < 4 \times 10^9$ /L followed by $PCT \geq 2$ ng/ml.

Key words: Community-acquired pneumonia, procalcitonin, C-reactive protein, WBC, severity and prognosis

18. В. Костадинова, Й. Радков, Т. Стоева, Д. Митева. Екзацербации на ХОББ и С-реактивен протеин. Торакална медицина 2015. Том VII, бр. 4, стр.34-43. ISSN 1313-9827 (Г8-18)

Въведение: Екзацербациите на ХОББ са хетерогенни състояния, които следват повишеното възпаление в дихателните пътища.

Цел на проучването: Да се сравнят стойностите на CRP при пациенти с различни типове екзацербации на ХОББ и връзката им с честотата на доказаните потенциално патогенни микроорганизми (ППМ) в култура от храчка.

Материали и методи: Анализирахме 214 хоспитализации поради екзацербации при 87 пациенти с ХОББ. Базирайки се на първоначалната клинична презентация и критериите на Anthonisen за нуждата от антибиотично лечение разделихме обострянията на вероятно небактериални (Anthonisen тип III) и вероятно бактериални (Anthonisen тип I и II при наличие на гнойни храчки) и пневмонии. Определихме и сравнихме средните стойности на CRP при постъпване в болница и след лечение, както и честотата на изолираните от храчка ППМ.

Резултати: Съществува статистически достоверна разлика в стойностите на CRP преди лечение между: пациентите с вероятно небактериална и вероятно бактериална екзацербация ($12,55$ mg/L срещу $68,86$ mg/L; $p=0,001$); пациентите с вероятно небактериална екзацербация и пневмония ($12,55$ mg/L срещу $162,18$ mg/L; $p=0,001$); пациентите с пневмония и тези с екзацербация и гнойни храчки (I-ви и II-ри тип по

Anthonisen) (162.18 mg/L срещу 68.86 mg/L; $p=0.001$). След лечение стойностите на CRP следват подобна динамика. Средната стойност на CRP преди лечение нараства значимо от III-ти към I-ви тип обостряне според критериите на Anthonisen ($p=0.001$). Процентът на патогенните микроорганизми, изолирани от храчка е най-висок при Anthonisen тип I екзацербация (31.9%) и е сходен с този при пневмония (30.8%), както и сигнификантно по-висок от Anthonisen тип III обострянията (5.3%).

Заклучение: CRP е маркер на възпаление, който може да служи като допълнителен ориентир за необходимостта от антибактериално лечение на екзацербации на ХОББ.

Ключови думи: ХОББ, екзацербация, CRP

V. Kostadinova, Y. Radkov, T. Stoeva, D. Miteva. COPD exacerbations and C-reactive protein. Thoracic Medicine. December 2015, vol.VII, Issue 4, pp.34-43. ISSN 1313-9827

Introduction: Exacerbations are heterogeneous conditions following increased inflammation in the airways.

Aim: To compare the values of CRP in patients with different types of COPD exacerbations and its relationship to the incidence of proven potentially pathogenic microorganisms (PPMs) in sputum.

Materials and methods: We analyzed 214 hospitalizations due to exacerbations in 87 patients with COPD. Based on the initial clinical presentation and Anthonisen criteria for the need of antibiotic treatment, exacerbations were defined as probably nonbacterial (without presence of purulent sputum or Anthonisen type III), probably bacterial (types I and II in the presence of purulent sputum) and pneumonias. The average CRP levels at the day of hospital admission and after treatment were determined and compared. Also the frequency of PPMs was assessed.

Results: There was a statistically significant difference in the CRP levels at admission between patients with probably non-bacterial and probably bacterial exacerbation (12.55 mg/L vs. 68.86 mg/L; $p=0.001$); between patients with probably non-bacterial exacerbation and pneumonia (12.55 mg/L vs. 162.18 mg/L; $p=0.001$); between patients with pneumonia and those with an acute exacerbation and purulent sputum but without X-ray data for lung parenchyma consolidation (Anthonisen type I and II) (162.18 mg/L vs. 68.86 mg/L; $p=0.001$). After treatment CRP levels follow similar dynamics. The average CRP levels before treatment increased significantly from the Anthonisen type III to type I exacerbation ($p=0.001$). The percentage of pathogenic microorganisms isolated from sputum was highest in Anthonisen type I exacerbation (31.9%) and was similar to that of pneumonia (30.8%) and significantly higher than Anthonisen type III exacerbations (5.3%).

Conclusion: CRP is an inflammatory marker which can serve as an additional marker to the need for antibacterial treatment of COPD exacerbations.

Keywords: COPD, exacerbation, CRP

II. Пълнотекстови публикации извън задължителните за покриване на минималните изисквания за придобиване на академична длъжност „доцент“

- 1. Дарина Митева, Йордан Радков, Ваня Костадинова. Антибиотичната резистентност – глобален проблем през 21 век. MedPost.2018, брой 28, стр. 44-47. ISSN 2367-6469**

Антибиотичната резистентност се дефинира като устойчивост на бактериите към използваните за лечението им антибиотици. Още в своята реч при връчване на Нобеловата награда откривателят на пеницилина А. Флеминг предупреждава за наличието на бактерии, резистентни на пеницилин. Развитието на устойчивост се свързва с генетични промени в чувствителните бактерии, разпространение на тези генетични промени към други, до тогава чувствителни бактерии, и селекция на резистентните щамове. Днес говорим вече за мултилекарствена резистентност, екстензивна лекарствена резистентност и дори пан-лекарствена резистентност. Инфекциите с резистентни причинители водят до по-дълъг болничен престой, по-висока цена на лечението и по-висока смъртност. Ето защо е важно да се познава честотата на резистентни щамове в нашата страна, както и да се разпознават рисковите фактори за развитие на инфекция с резистентен причинител при всеки конкретен пациент. Това ще подпомогне адекватния избор на антибиотично лечение, което поне в началото най-често е емпирично. Проблемът антибиотична резистентност се превръща в глобален проблем на 21-век, поради което на своята 68-ма Световна асамблея през 2015 година СЗО обяви Глобален план за действие срещу антимикробната резистентност [6]. Целта на този план е да осигури успешно лечение и превенция на инфекциозните заболявания с ефективни и безопасни медикаменти, които имат добро качество, използвани са по разумен начин и са достъпни за всички нуждаещи се. В процеса на ограничаване на антибиотичната резистентност роля играе цялото общество – пациенти, лекари, фармацевтична индустрия, икономически и политически структури.

Darina Miteva, Yordan Radkov, Vanya Kostadinova. Antibiotic resistance - a global problem in the 21st century. MedPost.2018, Issue 28, pp. 44-47. ISSN 2367-6469

Antibiotic resistance is defined as resistance of bacteria to the antibiotics used for their treatment. In his Nobel Prize speech, penicillin discoverer A. Fleming warned of penicillin-resistant bacteria. The development of resistance is associated with genetic changes in susceptible bacteria, spread of these genetic changes to other previously sensitive bacteria, and selection of resistant strains. Today we are talking about multi-drug resistance, extensive drug resistance and even pan-drug resistance. Infections with resistant agents lead to longer hospital stay, higher treatment costs and higher mortality rates. Therefore, it is important to know the incidence of resistant strains in our country, as well as to identify the risk factors for developing an infection from resistant pathogens in each individual patient. This will contribute to the choice

of appropriate antibiotic treatment, which is often, at least initially, empirical. The antibiotic resistance becomes a global problem of the 21st century, therefore the WHO, at its 68th World Assembly in 2015, announced a Global Action Plan on Antimicrobial resistance [6]. The aim of this plan is to ensure the successful treatment and prevention of infectious diseases with effective and safe medicines of good quality, used in responsible way and accessible to all who need them. In the process of limiting antibiotic resistance, the whole society should be involved - patients, clinicians, the pharmaceutical industry, economic and political structures.

2. В. Костадинова, Й. Радков, Т. Стоева, Д. Митева. Микрофлора на долните дихателни пътища при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). MedPost. 2018, брой 28, стр. 40-43. ISSN 2367-6469

Бактериите, изолирани от респираторния тракт на хора, могат да се разделят в две групи: потенциално патогенни микроорганизми (ППМ) и не-потенциално патогенни микроорганизми (не-ППМ). Първите, предизвикват дихателни инфекции, а вторите обичайно не са отговорни за инфекции при имунокомпетентни хора, а са част от нормалната микрофлора на орофаринкса и гастро-интестиналния тракт. Наличието на микроорганизми, които нямат увреждащ ефект върху гостоприемника и не стимулират естествените му защитни механизми, се нарича колонизация. Статията разглежда микрофлората на долните дихателни пътища при пациенти с ХОББ в стабилно състояние и по време на екзацербация. Представени са както актуални данни от проучвания в световната литература, така и резултати от собствени клинични проучвания. ППМ се изолират значимо по-често в храчките на пациентите с ХОББ и съпътстващи бронхиектазии, като това е валидно както в стабилно състояние, така и по време на екзацербация. Патогенни микроорганизми, изолирани при пациентите с ХОББ в стабилно състояние допринасят за поддържане на нискостепенно възпаление в дихателните пътища, способстват за структурната им увреда, за формирането на бронхиектазии, намаляване на ФЕО1 и индуцирането на екзацербации.

V. Kostadinova, Y. Radkov, T. Stoeva, D. Miteva. Microbial flora of the lower respiratory tract in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). MedPost. 2018, Issue 28, pp. 40-43. ISSN 2367-6469

Bacteria isolated from the human respiratory tract can be divided into two groups: potentially pathogenic microorganisms (PPM) and non-potentially pathogenic microorganisms (non-PPM). The PPM cause respiratory infections, and the non-PPM are usually not responsible for infections in immunocompetent individuals but are part of the normal microflora of the oropharynx and gastrointestinal tract. The presence of microorganisms that do not have a damaging effect on the host and do not stimulate its natural defense mechanisms is called colonization. The article examines the microflora of the lower respiratory tract in patients with COPD in stable condition and during exacerbations. Both current data from the world scientific literature and results from own clinical trials are presented. PPMs are significantly more often

isolated in the sputum of patients with COPD and concomitant bronchiectasis, and this is observed both in stable state and during exacerbation. Pathogenic microorganisms isolated in stable COPD patients contribute to maintaining low-grade inflammation in the respiratory tract, leading to their structural damage, to formation of bronchiectasis, decrease of FEV1 and induction of exacerbations.

3. Ваня Костадинова, Дарина Митева, Йордан Радков. Дълготрайно лечение с макролиди. MedPost. Януари, февруари 2017г. Брой 21, стр. 40-43. ISSN 2367-6469

Макролидите са бактериостатични антибиотици, които потискат протеиновата синтеза на микроорганизмите чрез свързване с 50S рибозомната субединица. Те притежават широк антимикробен спектър срещу Грам-положителни, Грам-отрицателни и вътреклетъчни микроорганизми, а clarithromycin и azithromycin – и върху нетуберкулозните микобактерии. Обичайно макролидите се прилагат в кратки антибактериални лечебни курсове. Все повече се изследва и дълготрайната им употреба (от 6 месеца до няколко години) при пациенти с хронични белодробни заболявания. Най-голям е опитът с azithromycin. При дълготрайното макролидно лечение се използва не само антибактериалното, но и противовъзпалителното и имуномодулаторното им действие. Редица проучвания изследват дълготрайната макролидна терапия при кистична фиброза, не-КФ бронхиектазии, ХОББ. При пациенти с ХОББ се установява, че макролидите значимо редуцират честотата на екзацербациите, увеличават броя на болните без обостряния, намаляват спада на белодробната функция, повишават честотата на ерадикация на потенциално патогенните микроорганизми в дихателните пътища. Страничните ефекти от продължителното лечение са редки и само в единични случаи налагат спиране на медикаментите. Необходима е индивидуална оценка на съотношението полза/риск за всеки пациент.

Vanya Kostadinova, Darina Miteva, Yordan Radkov. Long-term treatment with macrolides. MedPost. January, February 2017 Issue 21, pp. 40-43. ISSN 2367-6469

Macrolides are bacteriostatic antibiotics that inhibit the protein synthesis of microorganisms by binding to the 50S ribosomal subunit. They have a broad antimicrobial spectrum against Gram-positive, Gram-negative and intracellular microorganisms, and clarithromycin and azithromycin also on non-tuberculous mycobacteria. The macrolides are usually administered in short antibacterial treatment courses. The long-term application (from 6 months to several years) in patients with chronic pulmonary disease is also being investigated. There is biggest experience with azithromycin. The benefits of the long-term macrolide treatment include not only their antibacterial but also anti-inflammatory and immunomodulatory effects. A number of studies have investigated long-term macrolide therapy in cystic fibrosis,

non-CF bronchiectasis, COPD. In COPD patients the macrolides reduce significantly the exacerbations rate, increase the number of patients without exacerbations, delay the decline of pulmonary function, and increase the incidence of eradication of potentially pathogenic microorganisms in the airways. The adverse effects of the long-term treatment are seldom and only on rare occasions lead to discontinuation of the treatment. An individual benefit/risk assessment is needed for each patient.

4. Дарина Митева, Ваня Костадинова, Йордан Радков. Сравнителен анализ между основните скали за тежест на пневмония, придобита в обществото (ППО). MedPost. Януари, февруари 2017г. Брой 21, стр.36-39. ISSN 2367-6469

Въведение: Различни скали се използват за оценка на тежестта и риска от смъртност при ППО. Всяка от тях има свои предимства и ограничения.

Цел: Да се сравни предиктивната стойност на основните скали за тежест на ППО по отношение на вътреболнична смъртност.

Материал и методи: Ретроспективно са изследвани 1292 пациенти, хоспитализирани с ППО в клиника по Пневмология и фтизиатрия на МБАЛ“Св. Марина“ за периода 2012-2015 година. Тежестта на ППО е оценена по PSI, CURB-65, критериите на IDSA/ATS. Оценка на придружаващите заболявания е направена по Charlson Comorbidity Index (CCI).

Резултати: Изследваните пациенти са на средна възраст 59,94г.±17,03 год., 57,2% мъже. Вътреболничната смъртност е 11,50 %. При изграждане на ROC-криви като най-добри предиктори за вътреболнична смъртност се изявяват PSI и IDSA/ATS критериите, следвани от CURB-65 и CCI. AUC за всяка от скалите е съответно 0,859; 0,852; 0,849 и 0,769.

Заключение: Разгледаните скали са добри предиктори на вътреболнична смъртност, като най-висока предиктивна стойност показват PSI и IDSA/ATS критериите. Въпреки по-малкия брой използвани показатели, предиктивната стойност на CURB-65 се доближава до тази на другите две скали. Оценката на придружаващите заболявания чрез CCI също е надежден предиктор за смъртност от заболяването.

Darina Miteva, Vanya Kostadinova, Yordan Radkov. Comparative analysis of the major severity assessment scales of community-acquired pneumonia (CAP). MedPost. January, February 2017 Issue 21, pp.36-39. ISSN 2367-6469

Introduction: Different scales are used to assess the severity and mortality risk of CAP. Each of them has its advantages and limitations.

Objective: To compare the predictive value for in-hospital mortality of the major severity scales in CAP.

Material and Methods: 1292 patients hospitalized with CAP at the Clinic of Pneumology and Phthisiatrics in UMAL "St. Marina" for the period 2012-2015 were retrospectively studied. The severity of CAP was assessed according to PSI, CURB-65, IDSA/ATS criteria. Concomitant diseases were evaluated by Charlson Comorbidity Index (CCI).

Results: The patients were on mean age of 59.94 ± 17.03 years, 57.2% male. In-hospital mortality was 11.50%. When building ROC curves, the PSI and IDSA/ATS criteria, followed by CURB-65 and CCI, were the best predictors of in-hospital mortality. The AUC for each of the scales was 0.859; 0.852; 0.849 and 0.769 respectively.

Conclusion: The examined scales are good predictors for in-hospital mortality, with PSI and IDSA/ATS criteria showing the highest predictive value. Despite the smaller number of the included indicators, the predictive value of CURB-65 is close to that of the other two scales. The assessment of concomitant diseases by the CCI is also a reliable predictor of disease mortality.

5. А. Цонев, С. Ненкова, Д. Димитров, В. Димитрова, Д. Митева, К. Кисьова. Нашият десетгодишен опит в диагностиката и лечението на белодробния тромбоемболизам. Сърце-бял дроб 2006г, година 12, бр. №3, стр.48-54. ISSN 1310-6341

Представени са основните диагностични методи и терапевтични схеми, използвани през последните години при болните с белодробен тромбоемболизъм, които са хоспитализирани във Втора клиника по пулмология с ИРО при МБАЛ "Св.Марина" - Варна. Диагностичните постижения са свързани с приложението както на традиционните лабораторни, клинични и апаратни методи, така и на перфузионната сцинтиграфия и пулмоналната ангиография. Съвременната фибринолиза с rtPA Alteplase и Reteplase притежава висока ефективност. Катетърната фрагментация и емболектомия са едни от най-надеждните методи за лечение на масивния белодробен тромбоемболизъм.

Ключови думи: белодробен тромбоемболизъм, диагноза, лечение, перфузионна сцинтиграфия, пулмонална ангиография, фибринолиза

A. Tsonev, S. Nenкова, D. Dimitrov, V. Dimitrova, D. Miteva, and K. Kisyova. Our 10-Year Experience with the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism. Heart-Lung 2006, Vol. 12, Issue 3, pp.48-54. ISSN 1310-6341

The main diagnostic methods and therapeutic schedules recently used in the patients with pulmonary thromboembolism who are hospitalized in the Second Pulmonology Clinic of Pulmology with Intensive Respiratory Care Unit at St. Marina University Hospital of Varna are presented. The diagnostic achievements relate with the application not only of conventional laboratory, clinical and apparatus methods but also of the perfusion scintigraphy and pulmonary angiography. Contemporary fibrinolysis with rtPA Alteplase and Reteplase possesses a high effectiveness. Both catheter fragmentation and embolectomy are some of the most reliable methods for treatment of the massive pulmonary thromboembolism.

Keywords: pulmonary embolism, diagnosis, treatment, perfusion scintigraphy, pulmonary angiography, fibrinolysis

III. Резюме на публикувани в международни списания с импакт фактор

1. **Vanya Kostadinova, Yordan Radkov, Temenuga Stoeva, Darina Miteva. Relationship of HRCT-diagnosed emphysema and clinical features in COPD. European Respiratory Journal 2018, Vol. 52, suppl. 62: PA4081; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4081.**

http://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA4081 (III-1)

Aim: To evaluate emphysema prevalence on HRCT in a COPD cohort and its relation to some clinical and laboratory parameters.

Methods: This was an observational study of 131 patients with moderate to very severe COPD divided into two groups according to HRCT presence or not of emphysema. The groups were compared by clinical and laboratory parameters.

Results: CT data of emphysema had 42,7% (n=56) of the patients, 92,9% (n=52) were men. Emphysema was centrilobular in 24,4% (n=32) and panlobular in 18,3% (n=24) of the cases. Patients with emphysema had more severe airway obstruction than those without (FEV1 – 44,4% vs. 51,1%; p=0,024). Exacerbation and hospitalization frequencies at the time of enrolment were similar in both of the tested groups – 1,95 vs. 1,95 and 1,50 vs. 1,43 events per year respectively. Emphysema did not affect the time to first exacerbation (247,1 vs. 248,9 days; p=0,968), but had a tendency to shorten the time to first severe flare-up, requiring hospitalization (225,6 vs. 325,0 days; p=0,071). Patients with emphysema, in comparison to those without, had more symptoms (CAT 25,5 vs. 21,4 points; p=0,015), more severe dyspnea (mMRC score 2,40 vs. 1,82; p=0,002), worse quality of life (SGRQ 66,63 vs. 51,42 points; p=0,001) and worse physical capacity (6MWT 304,1 vs. 377,5 m; p=0,049). Systemic inflammation was slightly lower in emphysematous patients (CRP 7,88 vs. 8,45 mg/L; p=0,731). Emphysema did not influence sputum microbiology in stable state.

Conclusion: Almost half of the tested cohort has CT-diagnosed emphysema. Emphysema was associated with more severe airway obstruction, more prominent symptoms, worse quality of life and physical capacity.

Ваня Костадинова, Йордан Радков, Теменуга Стоева, Дарина Митева. Взаимовръзка на емфизема, диагностициран чрез високоразделителна компютърна томография и клиничните характеристики при ХОББ. ERJ 2018, том 52, прилож. 62: П 4081.

Цел: Да се оцени разпространението на емфизема, диагностициран чрез високоразделителна компютърна томография (ВРКТ) в кохорта от пациенти с ХОББ и връзката му с някои клинични и лабораторни параметри.

Методи: Проведе се обсервационно проучване на 131 пациента с умерена до много тежка форма на ХОББ, разделени в две групи според наличието или отсъствието на емфизем при проведената ВРКТ. Групите са сравнени по клинични и лабораторни показатели.

Резултати: КТ данни за емфизем имат 42,7% (n = 56) от пациентите, 92,9% (n = 52) са мъже. Емфиземът е центрилобуларен в 24,4% (n = 32) и панлобуларен в 18,3% (n = 24) от случаите. Пациентите с емфизем имат по-тежко изразена обструкция на дихателните пътища в сравнение с тези без емфизем (ФЕО1 - 44,4% срещу 51,1%; p=0,024). Честотата на екзацербации и хоспитализации към момента на включване в проучването са сходни в двете тествани групи - съответно 1,95 срещу 1,95 и 1,50 срещу 1,43 събития годишно. Емфиземът не повлиява времето до първата екзацербация (247,1 срещу 248,9 дни; p = 0,968), но показва тенденция за скъсяване на времето до първата тежка екзацербация, изискваща хоспитализация (225,6 срещу 325,0 дни; p = 0,071). Пациентите с емфизем, в сравнение с тези без, имат по-изразени симптоми (САТ 25,5 срещу 21,4 точки; p = 0,015), по-тежка диспнея (mMRC скор 2,40 срещу 1,82; p=0,002), по-лошо качество на живот (SGRQ 66,63 срещу 51,42 точки; p = 0,001) и по-лош физически капацитет (6MWTD 304,1 срещу 377,5 m; p = 0,049). Системното възпаление е малко по-ниско при емфизематозни пациенти (CRP 7,88 срещу 8,45 mg/L; p=0,731). Емфиземът не повлиява микробиологичния резултат на храчките в стабилно състояние.

Заклучение: Почти половината от тестваната кохорта е с диагностициран емфизем, установен чрез ВРКТ. Емфиземът е свързан с по-тежка обструкция на дихателните пътища, по-изразени симптоми, по-лошо качество на живот и физически капацитет.

2. Vanya Kostadinova, Yordan Radkov, Temenuga Stoeva, Darina Miteva. Six months azithromycin treatment in COPD patients with high risk of further exacerbations. European Respiratory Journal 2017 Vol. 50, (Suppl. 61): PA 3244; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3244

http://erj.ersjournals.com/content/50/suppl_61/PA3244 (III-2)

Introduction: Macrolides are used to reduce COPD exacerbations and the loss of lung volume via reduction of local bronchial inflammation.

Aim: To assess the efficacy of azithromycin in patients with COPD and frequent exacerbations (≥ 2 /year) and to examine changes in pathogenic microorganisms in sputum and throat swab samples.

Methods: Treatment with azithromycin 500 mg three times weekly to standard COPD therapy (n=30) were compared to standard therapy only (n=30). The patients were assessed by demographics, pulmonary function, symptoms, physical capacity, systemic inflammation, microbiology of sputum and throat swab.

Results: Analyzed patients had severe airway obstruction (mean FEV1 – 44%), 50% were men, mean age-63,5 years. Macrolide treatment in comparison to standard therapy led to

higher reduction of exacerbation frequency (-1,37 vs. -0,87 events per patient/year) but not of hospitalization frequency (-0,57 vs. -0,53 events per patient/year). Time to first moderate or severe exacerbation was longer in azithromycin group (233 days) than in control group (125 days) ($p=0,011$). Bronchiectasis did not influence the effect of tested macrolide. They were found in 30% of azithromycin group and 43,3% of control group. Changes in lung function, symptoms, CRP levels, quality of life and physical capacity were not dependent on treatment. Macrolide therapy did not reduce the number of patients with PPMs in sputum and did not lead to increased emergence of new pathogens.

Conclusion: Azithromycin reduced the frequency of exacerbations and delayed the time to first exacerbation without significant effect on lung function, symptoms, quality of life, physical capacity and sputum and throat swab microbiology.

Ваня Костадинова, Йордан Радков, Теменуга Стоева, Дарина Митева. Шестмесечно лечение с азитромицин при пациенти с ХОББ и висок риск от бъдещи екзацербации. ERJ 2017, том. 50, (Прилож. 61): П 3244.

Въведение: Макролидите се използват за редуциране честотата на екзацербациите на ХОББ и загубата на белодробна функция чрез намаляване на локалното бронхиално възпаление.

Цел: Да се оцени ефикасността на азитромицин при пациенти с ХОББ и чести екзацербации (≥ 2 /година) и да се изследват промените в патогенните микроорганизми в изолати от храчка и гърлен секрет.

Методи: Лечението с азитромицин 500 mg три пъти седмично добавено към стандартна терапия на ХОББ ($n = 30$) е сравнено със стандартната терапия ($n = 30$). Пациентите са оценени по демографски показатели, белодробна функция, симптоми, физически капацитет, наличие на системно възпаление, микробиологичен резултат от храчка и гърлен секрет.

Резултати: Анализиранияте пациенти имат тежка обструкция на дихателните пътища (среден ФЕО1 - 44%), 50% са мъже, средна възраст - 63,5 години. Лечението с макролиди в сравнение със стандартната терапия води до по-голямо намаляване на честотата на екзацербации (-1,37 срещу -0,87 събития на пациент / година), но не и на честота на хоспитализации (-0,57 спрямо -0,53 събития на пациент / година). Времето до първата умерена или тежка екзацербация е по-дълго в групата с азитромицин (233 дни) в сравнение с контролната група (125 дни) ($p = 0,011$). Наличието на бронхиектазии не повлиява ефекта на изследвания макролид. Такива са установени при 30% от групата на азитромицин и 43,3% от контролната група. Промените в белодробната функция, симптомите, нивата на CRP, качеството на живот и физическата способност не зависят от лечението. Макролидната терапия не намалява броя на пациентите с потенциално патогенни микроорганизми в храчките и не води до поява на нови патогени.

Заклучение: Азитромицинът намалява честотата на екзацербациите и забавя времето до първата екзацербация, без да има значим ефект върху белодробната функция,

симптомите, качеството на живот, физическия капацитет и микробиологичния резултат от хрчка и гърлен секрет.

3. **Darina Miteva, Yordan Radkov, Lilyia Ivanova, Trifon Chervenkov, Vanya Kostadinova. Role of procalcitonin in predicting severity and in-hospital mortality in patients with community-acquired pneumonia. European Respiratory Journal 2016; vol. 48 (Suppl 60), PA 2589. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2589. (III-3)**

Introduction: Different biomarkers are used to determine the severity and prognosis of community-acquired pneumonia (CAP)

Aim: To evaluate the role of procalcitonin (PCT) in predicting the severity and risk of in-hospital mortality in patients with CAP.

Materials and Methods: 160 patients hospitalized with CAP in UMHAT"St. Marina"-Varna in 2014-2015 were prospectively studied. PCT, C-reactive protein (CRP) and WBC count on admission were measured. PSI and CURB-65 were calculated. PCT was measured by ELISA method.

Results: Patients were on mean age $55,5 \pm 18,3$ years; 65,6% - male. The in-hospital mortality was 6,3%. The mean PCT was $1,16 \pm 1,43$ ng/ml. It was significantly higher in non-survivors compared to survivors ($3,03 \pm 2,37$ ng/ml vs. $1,04 \pm 1,26$ ng/ml, $p < 0,001$). PCT was also significantly higher in ICU patients ($1,93 \pm 2,03$ ng/ml vs. $0,93 \pm 1,09$ ng/ml, $p < 0,001$) and in patients with complications ($1,39 \pm 1,65$ ng/ml vs. $0,77 \pm 0,8$ ng/ml, $p < 0,01$). PCT had a weak correlation with CRP ($r = 0,25$, $p < 0,01$), and did not correlate with the WBC. PCT correlated moderately with PSI and CURB-65 ($r = 0,45$, $r = 0,43$ resp., $p < 0,001$). In contrast, CRP and WBC's showed no significant differences between non-survivors and survivors ($214,3 \pm 76,6$ mg/L vs. $166,3 \pm 118,3$ mg/L; resp. $10,45 \pm 6,95 \times 10^9$ /L vs. $11,47 \pm 5,58 \times 10^9$ /L, $p > 0,05$). CRP and WBC did not correlate with both severity scales. In univariate regressive analysis PSI was the strongest predictor of in-hospital mortality, followed by CURB-65 and PCT ($\beta = 0,5$; $0,37$; $0,34$ resp., $p < 0,001$)

Conclusion: The correlation of PCT with PSI and CURB-65 is moderate. Its predictive value for in-hospital mortality is lower than this of PSI and similar to CURB-65.

Key words: Community-acquired pneumonia, procalcitonin, severity and prognosis

Дарина Митева, Йордан Радков, Лилия Иванова, Трифон Червенков, Ваня Костадинова. Роля на прокалцитонин при прогнозиране на тежестта и болничната смъртност при пациенти с пневмония, придобита от общността. ERJ 2016; том 48 (Прил. 60), П 2589.

Въведение: Различни биомаркери се използват за определяне на тежестта и прогнозата на пневмония придобита в обществото (ППО)

Цел: Да се оцени ролята на прокалцитонин (PCT) за прогнозиране на тежестта и риска от болнична смъртност при пациенти с ППО.

Материали и методи: Проспективно са проучени 160 пациенти, хоспитализирани с ППО в УМБАЛ „Св. Марина“ -Варна през 2014-2015 г. При хоспитализацията се измериха PCT, С-реактивен протеин (CRP) и левкоцитния брой. Определиха се PSI и CURB-65. PCT бе измерен чрез ELISA метод.

Резултати: Пациентите са на средна възраст $55,5 \pm 18,3$ години; 65,6% - мъже. Болничната смъртност е 6,3%. Средната стойност на PCT е $1,16 \pm 1,43$ ng/ml. Той е значимо по-висок при починалите в сравнение с оцелелите пациенти ($3,03 \pm 2,37$ ng/ml срещу $1,04 \pm 1,26$ ng / ml, $p < 0,001$). PCT е значимо по-висок също при пациенти, лекувани в интензивно отделение ($1,93 \pm 2,03$ ng/ml срещу $0,93 \pm 1,09$ ng/ml, $p < 0,001$) и при пациенти с усложнения ($1,39 \pm 1,65$ ng/ml спрямо $0,77 \pm 0,8$ ng/ml, $p < 0,01$). PCT показва слаба корелация с CRP ($r = 0,25$, $p < 0,01$) и не корелира с левкоцитния брой. PCT корелира умерено с PSI и CURB-65 ($r = 0,45$, $r = 0,43$ съответно, $p < 0,001$). За разлика от това, CRP и левкоцитите не показват сигнификантни разлики между починали и оцелели ($214,3 \pm 76,6$ mg/L срещу $166,3 \pm 118,3$ mg/L; респ. $10,45 \pm 6,95 \times 10^9 / L$ срещу $11,47 \pm 5,58 \times 10^9 / L$, $p > 0,05$). CRP и левкоцитите не корелират с двете скали на тежест. При унивариантен регресивен анализ PSI е най-силен предиктор за болнична смъртност, последван от CURB-65 и PCT ($\beta = 0,5$; 0,37; 0,34 респ., $P < 0,001$)

Заклучение: Корелацията на PCT с PSI и CURB-65 е умерена. Прогнозната му стойност за болничната смъртност е по-ниска от тази на PSI и подобна на CURB-65.

Ключови думи: ППО, прокалцитонин, тежест и прогноза

4. Vanya Kostadinova, Yordan Radkov, Temenuga Stoeva, Darina Miteva. Impact of bronchiectasis on the course of COPD. European Respiratory Journal 2016; vol. 48 (Suppl 60), PA 1547. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1547. (III-4)

Introduction: Bronchiectasis–COPD overlap syndrome (BCOS) was recently defined and need further investigations.

Aim: To assess how bronchiectasis influence the course of COPD.

Methods: HRCT were performed in 119 COPD patients followed up for one year (men-79,8% (95), mean FEV1–47,5%). Patients were divided into two groups according to presence or not of bronchiectasis. The groups were compared by demographic parameters, pulmonary function, symptoms, physical activity, systemic inflammation, microbiological examination of sputum.

Results: 37,3% of analyzed subjects had bronchiectasis, mean radiological Reiff Score–4,49, mean BSI–9,95. They had longer duration of COPD (8 vs.5 years; $p=0,001$), worse pulmonary function (FEV1–41,9% vs. 50,3%; $p=0,017$) but smaller FEV1 decline (42 vs. 109 ml/year), smaller smoking burden (33,2vs.47,1 pack-years; $p=0,004$) than patients without bronchiectasis. Potentially pathogenic microorganisms (PPMs) in sputum samples were detected in 12 of 19 (66,7%) stable patients with bronchiectasis and in 2 of 32 (6,3%) stable patients

without bronchiectasis ($\chi^2=18,021;p<0,001$). Bronchiectatic subjects experience more exacerbations (2,30 vs.1,86) and hospitalizations (1,53 vs. 1,43) and the percentage of PPMs in the sputum samples of these patients was higher (31,9%) than in patients without bronchiectasis (12,8%) ($p<0,001$). In addition, bronchiectasis leads to more symptoms (CAT-26 vs. 22), worse quality of life (SGRQ-64,66 vs. 54,44) and higher systemic inflammation (CRP-8,95 vs. 7,03mg/L) but the differences were not statistically significant. Physical capacity was similar in both groups (6MWTD-356vs.360m).

Conclusion: Bronchiectasis are associated with longer duration of COPD, worse lung function, smaller smoking burden, increased rate of airways bacterial presence in stable state.

Ваня Костадинова, Йордан Радков, Теменуга Стоева, Дарина Митева. Влияние на бронхиектазиите върху хода на ХОББ. ERJ 2016; том 48 (Прил. 60), П 1547.

Въведение: Синдромът на припокриване на бронхиектазии и ХОББ (BCOS) е дефиниран наскоро и се нуждае от допълнителни изследвания.

Цел: Да се оцени влиянието на бронхиектазиите върху хода на ХОББ.

Методи: HRCT е извършен при 119 пациенти с ХОББ, проследявани в продължение на една година (мъже-79,8% (95), среден ФЕО1 - 47,5%). Пациентите са разделени в две групи според наличието или не на бронхиектазии. Групите са сравнени по демографски параметри, белодробна функция, симптоми, физическа активност, системно възпаление, микробиологично изследване на храчка.

Резултати: 37,3% от анализираните лица са имали бронхиектазии, среден рентгенологичен скор на Reiff – 4,49, средна стойност на BSI – 9,95. Те са с по-голяма продължителност на ХОББ (8 срещу.5 години; $p = 0,001$), по-лоша белодробна функция (ФЕО1– 41,9% спрямо 50,3%; $p = 0,017$), но по-малък спад на ФЕО1 (42 срещу.109 ml / година), по-малък пушачески стаж (33,2 срещу 47,1 пакета/години; $p = 0,004$) от пациентите без бронхиектазии. Потенциално патогенни микроорганизми (PPM) в проби от храчки са открити при 12 от 19 (66,7%) стабилни пациенти с бронхиектазии и при 2 от 32 (6,3%) стабилни пациенти без бронхиектазии ($\chi^2 = 18,021$; $p <0,001$). Пациентите с придружаващи бронхиектазии преживяват повече обостряния (2,30 срещу 1,86) и хоспитализации (1,53 срещу 1,43), а процентът на PPMs в пробите от храчки при тези пациенти е по-висок (31,9%), отколкото при пациенти без бронхиектазии (12,8%) ($p <0,001$). Освен това бронхиектазиите водят до повече симптоми (CAT-26 срещу 22), по-лошо качество на живот (SGRQ-64,66 срещу 54,44) и по-високо системно възпаление (CRP – 8,95 срещу 7,03mg/L), но разликите не бяха статистически значими. Физическият капацитет е сходен в двете групи (6-минутен тест с ходене - 356 срещу 360m).

Заклучение: Бронхиектазиите са свързани с по-дълга продължителност на ХОББ, по-лоша функция на белите дробове, по-малка тежест от тютюнопушенето, по-често присъствие на бактериална флора в дихателни пътища в стабилно състояние.

5. **D. Miteva, Y.Radkov, V. Kostadinova, A. Dyakova. The impact of comorbidities on the in-hospital mortality in patients with community-acquired pneumonia. European Respiratory Journal 2015; vol. 46 (Suppl 59), P1840. (III-5)**

Introduction: Community-acquired pneumonia is a common disease with frequent hospitalization and still high mortality rate. The influence of comorbid illnesses on the course of pneumonia is often underestimated.

Aim: To evaluate the impact of comorbidities on the in-hospital mortality in patients with CAP.

Materials and Methods: 1203 patients hospitalized with CAP for the period of 3 years 2012-2014 were retrospectively studied. Data were analyzed with SPSS.20.

Results: The patients were on average age $59,9 \pm 17,1$ years, 56,2%-male, 43,8%-female. Comorbidities had 68,3%. The most common comorbidities were: ischaemic heart disease (24,5%), diabetes mellitus (23,6%), chronic heart failure (23,5%) and cerebrovascular disease (17,2%). Patients with dementia (OR 6,85; 95% CI 5,97- 11,86), cancer with metastases (OR 4,33; 95% CI 1,4-13,1); cerebrovascular disease (OR 4,05; 95% CI 2,77-5,92) and chronic renal failure (OR 3,66; 95% CI 2,35-5,73) had the highest risk of dying in the hospital. The total mortality rate was 11,7%. In patients with comorbidities it was 15,8%; without comorbidities- 2,9% ($p < 0,001$). The mean Charlson Comorbidity Index (CCI) was 1,58. It was significantly higher for non-survivors than for survivors (3,28 vs. 1,36 $p < 0,001$). CCI was a good predictor of in-hospital mortality although its predictive value was lower than this of the basic scales (AUC for PSI, IDSA/ATS criteria, CURB-65, CRB-65 and CCI were 0,860; 0,845; 0,834; 0,817 and 0,717 resp.)

Conclusion: Comorbidities increase the risk of in-hospital mortality of patients with CAP and need extra- attention by the physicians.

Д. Митева, Й.Радков, В. Костадинова, А. Дякова. Влияние на съпътстващите заболявания върху болничната смъртност при пациенти с пневмония придобита в обществото. ERJ 2015; том 46 (Прил.59), П 1840

Въведение: Пневмонията придобита в обществото е често заболяване с високо ниво на хоспитализация и все още висока смъртност. Влиянието на съпътстващите заболявания върху хода на пневмонията често се подценява.

Цел: Да се оцени въздействието на съпътстващите заболявания върху болничната смъртност при пациенти с ППО.

Материал и методи: 1203 пациенти, хоспитализирани с ППО за период от 3 години 2012-2014 г., са изследвани ретроспективно. Данните са анализирани с SPSS.20.

Резултати: Пациентите са на средна възраст $59,9 \pm 17,1$ години, 56,2% - мъже, 43,8% - жени. Съпътстващи заболявания имат 68,3% от пациентите. Най-честите съпътстващи заболявания са: исхемична болест на сърцето (24,5%), захарен диабет (23,6%), хронична сърдечна недостатъчност (23,5%) и мозъчно-съдова болест (17,2%).

Пациенти с деменция (OR 6,85; 95% CI 5,97-11,86), рак с метастази (OR 4,33; 95% CI 1,4-13,1); мозъчно-съдова болест (OR 4,05; 95% CI 2,77-5,92) и хронична бъбречна недостатъчност (OR 3,66; 95% CI 2,35-5,73) имат най-висок риск от смърт в болницата. Общата смъртност е 11,7%. При пациенти със съпътстващи заболявания тя е 15,8%; докато без съпътстващи заболявания - 2,9% ($p < 0,001$). Средният индекс на коморбидност на Чарлсън (CCI) е 1,58. Той е сигнификантно по-висок при починалите в сравнение с оцелелите (3,28 срещу 1,36 $p < 0,001$). CCI е добър прогностичен критерий за болничната смъртност, въпреки че предиктивната му стойност е по-ниска от тази на основните скали (AUC за PSI, IDSA/ATS критерии, CURB-65, CRB-65 и CCI са 0,860; 0,845; 0,834; 0,817 и 0,717 респ.).

Заклучение: Съпътстващите заболявания увеличават риска от болнична смъртност на пациенти с ППО и се нуждаят от допълнително внимание от лекарите.

6. V. Kostadinova, Y. Radkov, T. Stoeva, D. Miteva, A. Dyakova. Sputum microbiology in patients with stable COPD. European Respiratory Journal 2015 46: (Suppl 59), PA2532; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2532 (III-6)

Introduction: Chronic bronchial infection in COPD patients is defined as presence of potential pathogenic microorganisms (PPMs) in their respiratory secrets.

Aim: To assess the presence of pathogenic microorganisms in sputum of patients with stable COPD and its association with commonly used clinical variables.

Materials and methods: Medical history, physical examination, pulmonary function tests, microbiological examination of sputum (spontaneous or induced by inhalation of 4,5% NaCl), blood samples and high resolution CT of 53 patients were performed. T-test analysis, χ^2 -test and Pearson correlation were used as statistical methods.

Results: PPMs were detected in the sputum samples of eleven patients: *Pseudomonas aeruginosa*(3), *Streptococcus pneumoniae* (2), *Klebsiella* spp.(2), *Haemophilus* spp.(2), *Serratia marcescens*(1), *Stenotrophomonas maltophilia* (1), *Enterobacter agglomerans* (1). Two sputum samples were positive for *Candida* spp. The presence of PPMs is significantly associated with CT data of bronchiectasis (Pearson $\chi^2=15,519$; $p=0,001$). Bronchiectasis and PPMs are strongly positively correlated ($r=0,541$). Pathogenic microorganisms are more often detected in patients with respiratory failure than in those with normal blood gases (Pearson's $\chi^2=8,500$; $p=0,014$). There are no significant differences in age, BMI, duration of COPD, smoking burden, symptoms (according to CAT and MRC), previous exacerbations, CRP levels, pulmonary function, BODE index and 6MWT in patients with and without bronchiectasis and in patients with positive or negative sputum culture.

Conclusion: The presence of pathogenic microorganisms in the sputum samples of patients with stable COPD is associated with bronchiectasis and respiratory failure

В. Костадинова, Й. Радков, Т. Стоева, Д. Митева, А. Дякова. Микробиологично изследване на храчка при пациенти със стабилна ХОББ. ERJ 2015 46: (Прил.59), P2532;

Въведение: Хроничната бронхиална инфекция при пациенти с ХОББ се определя като наличие на потенциално патогенни микроорганизми (PPM) в техните дихателни секрети.

Цел: Да се оцени наличието на патогенни микроорганизми в храчките на пациенти със стабилна ХОББ и тяхната връзка с често използвани клинични променливи.

Материал и методи: Извършени са медицинска анамнеза, физикален преглед, функционални изследвания, микробиологично изследване на храчки (спонтанна или индуцирана чрез инхалация на 4,5% NaCl), кръвни проби и КТ с висока разделителна способност на 53 пациенти. Т-тест, χ^2 -тест и корелация на Pearson са използвани като статистически методи.

Резултати: PPM са открити в пробите от храчки на единадесет пациенти: *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Streptococcus pneumoniae* (2), *Klebsiella* spp. (2), *Haemophilus* spp. (2), *Serratia marcescens* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (1), *Enterobacter agglomerans* (1). Две проби от храчки са положителни за *Candida* spp. Наличието на PPM е сигнификантно свързано с КТ данни за бронхиектазии (Pearson $\chi^2 = 15,519$; $p = 0,001$). Наличието на бронхиектазии и PPM показват силна положителна корелация ($r = 0,541$). Патогенните микроорганизми се откриват по-често при пациенти с дихателна недостатъчност, отколкото при тези с нормални кръвни газове (Pearson's $\chi^2 = 8\ 500$; $p = 0,014$). Няма значими разлики във възрастта, ИТМ, продължителността на ХОББ, тежестта на тютюнопушенето, симптомите (според САТ и МРС), предходни обостряния, нивата на CRP, белодробната функция, BODE индекса и 6-минутния тест с ходене при пациенти със и без бронхиектазии и при пациенти с положителна или отрицателна култура на храчките.

Заключение: Наличието на патогенни микроорганизми в пробите от храчки на пациенти със стабилна ХОББ е свързано с наличието на бронхиектазии и дихателна недостатъчност.

7. D. Miteva, V. Kostadinova, Y. Radkov, I. Mircheva. Comparison of the prognostic value of different severity scales in community-acquired pneumonia. European Respiratory Journal 2014; vol. 44 (Suppl 58), P2479. (III-7)

Background: Severity scores are used to determine prognosis of community-acquired pneumonia (CAP).

Aim: To compare prognostic value of CURB65 and CRB65 scores, Pneumonia severity index (PSI) and IDSA/ATS severity criteria for Intensive care unit admission (ICU) and in-hospital mortality in patients hospitalized with CAP.

Methods: A retrospective survey for the period of 1 year. It includes 408 hospitalized patients with CAP, average age 61,3±16,7 years; 59,6% men (n=243).

Results: PSI (AUC=0,866) is superior to CURB65 (AUC=0,844), CRB65 (AUC=0,831) and IDSA/ATS criteria (AUC=0,827) in predicting the need of intensive care (p<0,001). Mean PSI score in a hospital ward is 83,4 and in an ICU – 149,7; (t=-15,526; p<0,001). PSI and IDSA/ATS criteria can predict the total in-hospital mortality better than CURB65 and CRB65 (AUC=0,861; 0,859; 0,849 and 0,842, respectively). Mean PSI score in survivors is 88,4 and in non-survivors – 160,9 (t=-12,824; p<0,001). For early in-hospital death IDSA/ATS criteria are the best predicting tool (AUC=0,830). The PSI class, IDSA/ATS criteria, CURB65 and CRB65 scores classified 39,4%, 18,9%, 21,5% and 20,1% as severe CAP, respectively.

Conclusion: Although PSI is the most reliable tool in predicting the need of intensive care, IDSA/ATS criteria have greater discriminatory power for the prognosis of early in-hospital mortality. Both, PSI and IDSA/ATS criteria, are similar in predicting total in-hospital mortality.

Д. Митева, В. Костадинова, Й. Радков, И. Мирчева. Сравнение на прогностичната стойност на различните скали за определяне на тежестта при пневмонията придобита в обществото. Европейски респираторен журнал 2014; об. 44 (Suppl 58), P2479.

Въведение: Различни скали се използват за определяне на прогнозата на пневмонията придобита в обществото (ППО).

Цел: Да се сравни прогностичната стойност на основните скали CURB65 и CRB65, индексът на тежест на пневмонията (PSI) и критериите на IDSA/ATS за необходимост от интензивно лечение и болнична смъртност при пациенти, хоспитализирани с ППО.

Методи: Проведе се ретроспективно проучване за период от 1 година. Изследваха се 408 хоспитализирани пациенти с ППО на средна възраст 61,3 ± 16,7 години; 59,6% мъже (n = 243).

Резултати: PSI (AUC = 0,866) превъзхожда CURB65 (AUC = 0,844), CRB65 (AUC = 0,831) и критериите на IDSA / ATS (AUC = 0,827) при прогнозиране на необходимостта от интензивно лечение (p < 0,001). Средната стойност на PSI в болнично отделение е 83,4, а в интензивно отделение - 149,7; (t = -15,526; p < 0,001). PSI и критериите на IDSA/ATS предвиждат общата болнична смъртност по-добре от CURB65 и CRB65 (AUC = 0,861; 0,859; 0,849 и 0,842, съответно). Средният PSI скор при оцелелите е 88,4, а при починалите - 160,9 (t = -12,824; p < 0,001). За ранната болнична смърт критериите на IDSA/ATS са най-добрият прогностичен инструмент (AUC = 0,830). PSI, критериите на IDSA/ATS, CURB65 и CRB65 класифицират ППО като тежка съответно при 39,4%, 18,9%, 21,5% и 20,1% от пациентите.

Заклучение: Въпреки че PSI е най-надеждният инструмент за прогнозиране на необходимостта от интензивно лечение, критериите на IDSA/ATS имат по-висока предиктивна стойност за прогнозиране на ранна болнична смъртност. И двете скали PSI и IDSA/ATS са сходни при прогнозиране на общата болнична смъртност.

8. V. Kostadinova, D. Miteva, Y. Radkov, I. Mircheva. In-hospital mortality risk assessment in patients with community-acquired pneumonia. European Respiratory Journal 2014; vol.44 (Suppl 58), PA 2477 (III-8)

Background: Community-acquired pneumonia (CAP) has a high mortality rate despite of contemporary antibacterial treatment.

Aim: To determine predictive factors for in-hospital death in patients with CAP.

Methods: Population of 1278 hospitalized patients with CAP has been studied retrospectively for the period of 3 years. Mean age is 60,3±16,9 years, men are 57,4%. Receiver operating characteristics (ROC) curve, t-test analyses, nonparametric correlation and logistic regression were used.

Results: CURB65 and CRB65 have greater predictive value than IDSA/ATS severity criteria for total in-hospital death (AUC 0,887; 0,879 and 0,804, respectively) ($p < 0,001$). Results for early in-hospital death are similar. Correlation between CURB65 and IDSA/ATS criteria is moderate ($R = 0,572; p < 0,001$). Age is a more powerful mortality criteria than CRP (AUC 0,710 vs. 0,679; $p < 0,001$). The mean age of survivors (59) is lower than that of non-survivors (71), ($t = -7,735; p < 0,001$). Mortality rate increases from 2% under the age of 50 to 19% at the age over 70. There is a significant difference in CRP levels among the survived and the deceased patients (122,7 vs. 179 mg/L; $t = -6,078; p = 0,003$). Hypoxemia have 86,9% of deceased and 24,4% of survived patients, comorbidities - 95,4% and 63,6%, multilobar pneumonia - 49,2% and 16%, respectively ($p < 0,001$). The odds for in-hospital death is higher for patients with hypoxemia (OR = 7,71), followed by comorbidities (OR 4,32) and multilobar pneumonia (OR = 1.64).

Conclusion: CURB65 and CRB65 are accurate mortality predictors followed by IDSA/ATS severity criteria, age and CRP levels. Respiratory failure, comorbidities and multilobar infiltrates raise mortality too.

В. Костадинова, Д. Митева, Й. Радков, И. Мирчева. Оценка на риска от болнична смъртност при пациенти с пневмония придобита в обществото. ERJ 2014; том.44 (Прил. 58), П 2477

Въведение: Пневмонията придобита в обществото (ППО) има висока смъртност, въпреки съвременното антибактериално лечение.

Цел: Да се определят прогностичните фактори за болнична смърт при пациенти с ППО.

Методи: 1278 хоспитализирани пациенти с ППО са изследвани ретроспективно за период от 3 години. Средната възраст е 60,3 ± 16,9 години, мъжете са 57,4%. Използваните статистически методи са изграждани на ROC-криви, t-тест, непараметрична корелация и логистична регресия.

Резултати: CURB65 и CRB65 имат по-голяма предиктивна стойност от критериите за тежест на IDSA/ATS за общата болнична смъртност (AUC 0,887; 0,879 и 0,804, съответно) ($p < 0,001$). Резултатите за ранна болнична смъртност са подобни. Корелацията

между критериите CURB65 и IDSA/ATS е умерена ($R = 0,572$; $p < 0,001$). Възрастта е мощен критерий на смъртност от CRP (AUC 0,710 срещу 0,679; $p < 0,001$). Средната възраст на оцелелите (59) е по-ниска от тази на починалите (71), ($t = -7,735$; $p < 0,001$). Смъртността се увеличава от 2% под 50-годишна възраст до 19% във възрастта над 70 години. Има значима разлика в нивата на CRP сред оцелелите и починалите пациенти (122,7 срещу 179 mg/L; $t = -6,078$; $p = 0,003$). Хипоксемия имат 86,9% от починалите и 24,4% от оцелелите пациенти, съпътстващи заболявания съответно - 95,4% и 63,6%, мултилобална пневмония - 49,2% и 16% съответно ($p < 0,001$). Болничната смъртност е по-висока при пациенти с хипоксемия (OR = 7,71), последвана от съпътстващите заболявания (OR 4,32) и мултилобална пневмония (OR = 1,64).

Заключение: CURB65 и CRB65 са акуратни предиктори за смъртност, последвани от критериите на IDSA/ATS, възрастта и нивата на CRP. Дихателната недостатъчност, съпътстващите заболявания и мултилобалните инфилтрати също повишават смъртността.

Варна

15.07.2020г

Подпис:

