

К. Ю. Гашинова

ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ: ІНФОРМАТИВНІСТЬ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗУВАННІ ЙМОВІРНІСТІ ПОВТОРНОЇ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ОБОСТРЕННЯ ХОЗЛ: ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ ПОВТОРНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

К. Ю. Гашинова

Резюме

Цель работы — разработка модели прогнозирования вероятности повторной госпитализации из-за обострения ХОЗЛ с помощью информативных клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных параметров.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 162 историй болезней стационарных больных с обострением ХОЗЛ. Изучались антропометрические показатели, медицинский анамнез, жалобы, результаты физикального осмотра, рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, спирографического исследования с оценкой показателей после пробы с бронходилататорами. Для прогнозирования интегрированного влияния параметров на вероятность повторной госпитализации использовали процедуру, основанную на вероятностном методе Байеса и последовательном анализе А. Вальда.

Результаты. Проведенный анализ подтвердил информативность и достоверную диагностическую значимость предварительно отобранных параметров для определения риска многократных госпитализаций у больных с обострением ХОЗЛ. Полученные данные позволили выделить пять основных и восемь дополнительных критериев риска повторного поступления в больницу. К основным были отнесены: ИМТ < 19, сахарный диабет, эозинофилия крови, уровень сывороточного С-реактивного белка > 13 мг/л, уровень общего белка > 80 г/л. В перечень дополнительных критериев вошли курение, наличие в анамнезе любой сопутствующей патологии, увеличение частоты дыхательных движений > 20 в минуту, наличие одышки, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания; снижение показателей функции внешнего дыхания ниже критических значений (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 45 % должных, ОФВ₁ < 45 % от должных, ФЖЕЛ < 80 % должных).

Выводы. При наличии по крайней мере двух основных или одного основного и трех дополнительных критериев прогноз вероятности повторной госпитализации вследствие обострения ХОЗЛ является достоверным. Предложенный алгоритм поможет практикующему врачу в отделении просто и быстро прогнозировать возможность повторного тяжелого обострения и в случае высокого риска многократной госпитализации явится основанием для более активного медицинского вмешательства.

Ключевые слова: ХОЗЛ, обострение, прогнозирование, риск госпитализации.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 2, С. 60–64.

Гашинова Катерина Юріївна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

кафедра факультетської терапії та ендокринології

кандидат мед. наук., доцент

вул. Дзержинського, буд. 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

Тел.: 0038 0562 279966, Факс 0038 0562 339870, gashynova@gmail.com

ACUTE EXACERBATION OF COPD: IMPACT OF CLINICAL, ANAMNESTIC AND FUNCTIONAL PARAMETERS ON THE PREDICTION OF PROBABILITY OF REPEATED HOSPITALIZATION

K. Yu. Gashynova

Abstract

The aim of study was to develop the model to predict probability of repeated hospitalization due to acute exacerbations (AE) of COPD, using clinical, anamnestic and functional parameters.

Material and methods. There was performed a retrospective analysis of 162 AE COPD in-patient case-records. The anthropometric parameters, medical history, physical examination data, complaints, chest X-RAY, ECG, post-bronchodilator spirometry data were evaluated. In order to predict the integrated effect of the parameters on the probability of repeated hospitalization there was used a procedure, based on a Bayes probabilistic method and Vald sequential analysis.

Results. This analysis confirmed informative and accurate diagnostic significance of pre-selected parameters to determine the risk of multiple hospitalizations in patients with AE COPD. The data obtained allowed to identify five major criteria and eight additional risk factors of re-admission to hospital. The major criteria included: BMI < 19, diabetes, blood eosinophilia, serum C-reactive protein > 13 mg/l, the level of total protein > 80 g/l. The list of additional criteria included smoking, a history of any comorbidity, increased respiratory rate > 20 per minute, the presence of dyspnea, involvement of additional respiratory muscles into breathing; decline of respiratory function below the critical values (FEV₁/FVC < 45%, FEV₁ < 45%, FVC < 80 % predicted).

Conclusions. Probability of repeated hospitalization due to AE COPD is higher when at least two major or one major and three additional criteria are present. The proposed algorithm would help the practitioner to predict quickly and easily the possibility of repeated severe exacerbation. In case of high risk of multiple hospitalizations it will make a rationale for more active medical intervention.

Key words: COPD exacerbation, prognosis, the risk of hospitalization.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 2:60–64.

Kateryna Yu. Gashynova

Faculty therapy endocrinology department

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Ph.D., associate professor

9, Dzerzhinskogo str., Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

Тел.: 0038 0562 279966, Fax 0038 0562 339870, gashynova@gmail.com

На сьогоднішній день не викликає сумнівів, що загострення є найбільш небезпечною подією у житті хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [11]. Загострення підвищує ймовірність госпіталізації хворих і тому значною мірою збільшує витрати на веден-

ня хворого [7, 8, 9, 15, 18]. Часті загострення, особливо ті, що потребують перебування у лікарні, є доведеним предиктором погіршення якості життя й навіть можливої смерті хворих [9, 16, 17, 20, 22]. За даними, що надходять з досліджень різного рівню і тривалості, факторами, які впливають на частоту загострень у цілому, є похилий вік, важка обструкція повітряного потоку та історія частих

попередніх погіршень [12, 13, 14, 19]. Проте знання відносно чинників, що викликають або передують саме тяжкому загостренню та призводять до виникнення потреби у стаціонарному лікуванні, дуже обмежені й суперечливі [8, 10, 14, 20]. Втім, оскільки в окремих випадках повторної госпіталізації можна запобігти, виключно важливим є визначення предикторів повернення до лікарні внаслідок загострення ХОЗЛ.

Метою дослідження була розробка моделі прогнозування ймовірності повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ за допомогою інформативних клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів.

Матеріали та методи

Проведений ретроспективний аналіз історій хвороб стаціонарних хворих, які були госпіталізовані у терапевтичне відділення з пульмонологічними ліжками впродовж трьох років.

Критерієм відбору історій до аналізу був верифікований діагноз «загострення ХОЗЛ» у відповідності до Наказу № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р. [5] з урахуванням даних постбронходилатаційного спірометричного обстеження за умови виконання тестів за міжнародними стандартами якості та рекомендаціями вітчизняних вчених [3, 21].

Критеріями виключення історій хвороб із аналізу була наявність клініко-рентгенологічних ознак легеневої інфільтрації, ателектазу легень або ексудату у плевральній порожнині та госпіталізація за соціальними показаннями.

В ході аналізу вивчались персональні дані госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ для відокремлення осіб, що потрапляли у стаціонар лише одноразово від тих, що були госпіталізовані декілька разів протягом трьох років. У всіх хворих вивчались антропометричні показники (стать, вік, зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ)), медичний анамнез (тривалість захворювання, статус паління, тривалість перебування у стаціонарі), скарги (кашель, характер мокротиння, задишка), результати фізикального огляду (ціаноз, ознаки емфіземи, участь додаткової мускулатури у диханні, дані аускультативні), результати рентгенографії органів грудної клітини, ЕКГ, спірографічного дослідження з оцінкою показників після проби з бронходилататорами (рівень $ОФВ_1$, ФЖЄЛ та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$), дані загального аналізу крові, загального аналізу сечі, рівень загального та С-реактивного білків в сироватці крові при надходженні до відділення. За даними, що були отримані в ході проведеного аналізу, визначались чинники, котрі підвищували ризик повторної госпіталізації у зв'язку з загостренням ХОЗЛ.

Результати були оброблені із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA) та EXCEL-2003 [4, 6]. Для прогнозування інтегрованого впливу поєднання окремих параметрів на ймовірність повторної госпіталізації використовували розрахунок відношення шансів (OR) із підрахуванням відповідних довірчих інтервалів [95 % CI]. Також засто-

сували неоднорідну послідовну процедуру, засновану на ймовірнісному методі Байєса та послідовному аналізі А. Вальда з розрахунком інформативності діапазону ознаки (Ij) та інформаційної міри Кульбака (I). Мінімальним порогом для визначення ознаки, як такої, що є потенційно прогностично значущою, встановлений $I = 0,5$. Діагностичні коефіцієнти (ДК) розраховувались за формулою, що була модифікована А. А. Генкіним та Є. В. Гублером [1, 2]. При досягненні ДК у результаті послідовного сумування значень порогової суми ± 13 балів прогноз вважався достовірним і з рівнем надійності 95,5 % й вірогідністю помилки $\leq 5\%$ ($p < 0,05$). Якщо сума ДК знаходилась у межах від -13 до $+13$, робили висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок («невизначена відповідь»).

Результати дослідження

До остаточного аналізу були відібрані 162 історії хвороби, в яких діагноз загострення ХОЗЛ (при тому таке, що потребує госпіталізації) був підтверджений як клініко-анамнестичними, так і спірометричними показниками.

При детальному вивченні всіх загострень ХОЗЛ, що потребували госпіталізації, з'ясовано, що у 112 випадках ($69,14 \pm 3,63$) % хворі були госпіталізовані лише однократно протягом трьох років. Однак, майже третя частина епізодів перебування у стаціонарі через загострення ХОЗЛ — $50 (30,86 \pm 3,63)$ % — була зумовлена госпіталізацією одних й тих самих пацієнтів. Таким чином, нами було виділено дві групи хворих: група I (112 осіб) — ті, що були госпіталізовані одноразово, та група II (19 осіб) — ті, що були госпіталізовані внаслідок загострення ХОЗЛ два і більше разів протягом трьох років.

Обидві групи були порівняні за статтю — у них зустрічались як жінки, так і чоловіки, при тому останні складали переважну ($p < 0,001$) більшість в обох випадках. Вікові показники в групі I та II становили $65,00 [55,00-69,00]$ та $59,00 [53,00-73,00]$ років відповідно ($p = 0,882$). Статистичні відмінності за зростом та вагою між пацієнтами обох груп також не були вірогідними ($p = 0,387$ та $p = 0,253$ відповідно).

Але, в той же час, проведене ретроспективне дослідження дозволило виявити в групах із різною частотою госпіталізацій суттєві відмінності за низкою клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників. Згідно даних попереднього аналізу, факторами, за якими групи найбільшим чином відрізнялись, та які, за нашим припущенням, могли б підвищувати ймовірність частих госпіталізацій, були наявність під час надходження до стаціонару малого ІМТ, паління, присутність супутньої патології (особливо ІХС та цукрового діабету), задишки, участі додаткової мускулатури в акті дихання, збільшена частота дихальних рухів, підвищення рівню еозинофілів у периферичній крові, високий рівень С-реактивного та загального білку а також низькі значення показників, що характеризують функцію зовнішнього дихання.

Для виявлених потенційно інформативних кількісних ознак, котрі передбачались для застосування із прогностичною метою, були спочатку методом квантільного

аналізу виділені діапазони коливань, а потім встановлені критичні значення (табл. 1). Такий підхід дозволив конкретизувати процедуру прогнозу. Так, для ІМТ найбільш вагомим виявилось значення < 19. Зменшення індексу нижче цього рівня підвищує шанси госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ більш, ніж в сім разів.

При ретельному аналізі показників функції зовнішнього дихання із діапазоном коливань, що дорівнював 5 % належних, встановлено, що критичним є зниження ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ менше 45 % належних. Таке падіння спірометричних характеристик призводить до збільшення ймовірності розвитку повторної госпіталізації більш, ніж в чотири рази. В той же час, зниження ФЖЄЛ лише до 80 % належних підвищує шанси знов потрапити до стаціонару в шість разів.

Для С-реактивного білку при встановленні діапазону коливань в 1 мг/л критичним було значення > 13 мг/л, а для загального білку при коливанні в 1 г/л — > 80 г/л. Для обох показників досягнення встановленої межі багаторазово збільшувало ймовірність нової госпіталізації (табл. 1).

Але найбільші шанси знов потрапити до стаціонару через загострення ХОЗЛ, згідно проведеному аналізу, були у пацієнтів, чия частота дихальних рухів при першому надходженні до відділення перевищувала 20 за хвилину. Для таких осіб показник відношення шансів становив аж близько тридцяти. Слід зазначити, що між групами із різною кількістю госпіталізацій всі відміни стосовно наявності хворих з критичними значеннями показників були достовірні.

Таблиця 1

Критичні значення кількісних діагностичних ознак, що збільшують ризик повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ

Прогностичні ознаки	Градації	OR [95 % CI]	χ ²
ІМТ < 19	так	7,20 [1,63-31,87]	8,66
	ні	0,14 [0,04-0,61]	
Частота дихальних рухів > 20	так	27,82 [3,58-215,90]	20,04
	ні	0,04 [0,00-0,27]	
С-реактивний білок > 13 мг/л	так	6,58 [1,96-22,09]	11,09
	ні	0,15 [0,05-0,49]	
Загальний білок > 80 г/л	так	5,63 [1,15-28,88]	5,15
	ні	0,18 [0,03-0,91]	
ОФВ ₁ < 45 % належних	так	4,17 [1,40-12,38]	7,37
	ні	0,24 [0,08-0,71]	
ФЖЄЛ < 80 % належних	так	6,38 [1,41-28,92]	7,19
	ні	0,16 [0,03-0,71]	
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ < 45 % належних	так	4,55 [1,65-12,53]	9,58
	ні	0,22 [0,08-0,61]	

Для якісних ознак також було обчислено відношення шансів багаторазової госпіталізації (OR [95 % CI]). Серед анамнестичних даних ймовірність повторного перебування у стаціонарі через загострення ХОЗЛ найбільшою мірою підвищувало активне паління (10,8 [1,39-83,87]). Наявність будь-якої супутньої патології збільшувало шанси повторного потрапляння до лікарні більш, ніж у п'ять разів (5,10 [1,12-23,19]). При тому деякі види захворювань, зокрема ІХС (3,21 [1,16-8,80])

та цукровий діабет (6,81 [1,26-36,71]), найбільшим чином впливали на цей показник. Слід, однак, додати, що у хворих на ХОЗЛ, що потрапляли до стаціонару, ймовірність багаторазової госпіталізації не змінювалась при зростанні загальної кількості коморбідних станів (p = 0,126). Серед скарг найвагомішою з точки зору ризику повторної госпіталізації була задишка. OR за наявності цієї ознаки дорівнює безмежності. Що стосується даних фізикального огляду, то найбільш значущою виявилася участь додаткової мускулатури в акті дихання. Присутність такої патологічної ознаки при надходженні до лікарні у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ значно підвищує шанси нової госпіталізації з цього ж приводу у подальшому (6,14 [1,35-27,89]).

На наступному етапі нами були визначені інформативність та діагностична значущість кожної з відібраних нами до подальшого аналізу ознак підвищення ризику частоти госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ. Встановлено, що суто клінічна симптоматика посідала значуще місце у прогнозуванні вірогідності повторного загострення ХОЗЛ, яке потребуватиме лікування у стаціонарі. Серед клініко-анамнестичних показників (табл. 2) найвищу інформативність мали задишка та підвищена частота дихальних рухів. Досить інформативними виявились наявність паління, будь-якої супутньої патології та участь додаткової мускулатури у акті дихання. Мінімальний поріг інформативності також перевищили факт присутності у хворих на ХОЗЛ ще й ІХС або цукрового діабету та зниження ІМТ менше 19. При тому останні дві ознаки мали найвищий серед клініко-анамнестичних характеристик ДК. Інші діагностичні показники характеризувались дещо меншими ДК, проте при їх арифметичному сумуванні виявилось можливим досягнення граничної суми ± 13 балів, при якій прогноз повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ вважається достовірним.

Таблиця 2

Клініко-анамнестичні діагностичні ознаки підвищення ризику частоти госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ

Прогностичні ознаки	Градації	ДК	Ij	I
ІМТ < 19	так	8	0,70	0,79
	ні	-1	0,09	
Паління	так	2	0,32	1,77
	ні	-9	1,45	
Супутня патологія	так	2	0,81	1,08
	ні	-6	0,27	
ІХС	так	3	0,43	0,71
	ні	-2	0,28	
Цукровий діабет	так	8	0,52	0,59
	ні	-1	0,07	
Задишка	так	3	Не калькулюється	Не калькулюється
	ні	0	0,11	
Участь додаткової мускулатури у диханні	так	2	0,32	1,26
	ні	-6	0,94	
Частота дихальних рухів > 20	так	4	3,05	4,16
	ні	-11	1,11	

Досить вагому лепту до збільшення ризику частих госпіталізацій через загострення ХОЗЛ вносять й зміни у деяких лабораторних показниках (табл. 3). Найбільш інформативним у цьому аспекті виявилось підвищення рівню С-реактивного білку вище за 13 мг/л. Поріг інформативності також перевищили наявність рівня загального білку понад 80 г/л або еозінофілія. Потрібно зауважити, що кожен з вищевказаних лабораторних показників мав дуже високий ДК стосовно прогнозу майбутніх госпіталізацій.

Таблиця 3

Лабораторні діагностичні ознаки підвищення ризику частоти госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ

Прогностичні ознаки	Градації	ДК	Ij	I
Еозінофілія	так	11	0,53	0,53
	ні	0	0,00	
С-реактивний білок > 13 мг/л	так	7	1,00	1,29
	ні	-2	0,29	
Загальний білок > 80 г/л	так	7	0,63	0,72
	ні	-1	0,09	

Інформативність усіх спірографічних показників у прогнозуванні ризику частих госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ перевищувала одиницю, тобто була вдвічі більшою за мінімальний поріг (табл. 4).

Таблиця 4

Спірографічні ознаки підвищення ризику частоти госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ

Прогностичні ознаки	Градації	ДК	Ij	I
ОФВ ₁ < 45 % належних	так	3	0,50	1,17
	ні	-4	0,67	
ФЖЕЛ < 80 % належних	так	2	0,32	1,29
	ні	-6	0,97	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 45 % належних	так	4	0,66	1,09
	ні	-2	0,33	

Проте ДК для будь-якого критичного значення показників функції зовнішнього дихання був не дуже великим. Навіть арифметичне складання ДК усіх спірографічних параметрів, що вивчалися, не дало достатньої суми для достовірного прогнозу ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

Підсумовуючи результати дослідження слід зазначити, що послідовний аналіз підтвердив інформативність та вірогідну діагностичну значущість усіх попередньо відібраних чотирнадцяти ознак для визначення ризику багатократних госпіталізацій у хворих з загостренням ХОЗЛ. Отримані дані дозволили виділити основні та додаткові критерії ризику повторного надходження до лікарні внаслідок загострення ХОЗЛ. До *основних* критеріїв доцільно віднести ті, чий ДК дорівнював, або перевищував 7, а саме: ІМТ < 19; наявність цукрового діабету;

еозінофілію крові; рівень С-реактивного білку > 13 мг/л; рівень загального білку > 80 г/л.

До переліку *додаткових* критеріїв збільшення ризику повторної госпіталізації варто включити показники з ДК у проміжку від 2 до 6, такі як активне куріння тютюну; наявність у анамнезі будь-якої супутньої патологій, особливо ІХС; збільшення частоти дихальних рухів > 20 за хвилину; наявність задишки; участь додаткової мускулатури в акті дихання; зниження показників функції зовнішнього дихання нижче критичних значень (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 45 % належних, ОФВ₁ < 45 % належних, ФЖЕЛ < 80 % належних).

Таким чином, з урахуванням обраних умов оцінки, прогноз ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ вважатиметься достовірним при наявності принаймні двох основних, або одного основного та трьох додаткових критеріїв. Отже, оскільки найбільш цінними у прогнозуванні ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ виявились клініко-анамнестичні та лабораторні характеристики, при визначенні ризику повторної госпіталізації у конкретного хворого в першу чергу необхідно зареєструвати антропометричні дані (з обов'язковим обчислюванням ІМТ), ретельно визначитись із наявністю супутньої патології та виконати прості, але прогностично значущі додаткові дослідження — загальний аналіз крові та визначення рівня загального та С-реактивного білку у сироватці. Наявність у анамнезі фактору тютюнопаління, клінічних ознак дихальної недостатності та зниження показників функції зовнішнього дихання мають хоча й другорядне, але статистично значуще додаткове значення.

Висновки

У пацієнтів з тяжким загостренням ХОЗЛ основними критеріями ризику повторної госпіталізації є ІМТ < 19, наявність цукрового діабету, еозінофілія крові, рівень сироваткового С-реактивного білку > 13 мг/л, загального білку > 80 г/л. Додаткові критерії ризику включають куріння, будь-яку супутню патологію, частоту дихальних рухів > 20 за хвилину, наявність задишки, участь додаткової мускулатури в акті дихання, зниження показників функції зовнішнього дихання нижче критичних значень (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 45 % належних, ОФВ₁ < 45 % належних, ФЖЕЛ < 80 % належних).

При наявності принаймні двох основних, або одного основного та трьох додаткових критеріїв прогноз ймовірності повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ є достовірним.

Запропонований алгоритм допоможе практикуючому лікарю у відділенні просто й швидко прогнозувати можливість повторного тяжкого загострення і у разі високого ризику багаторазової госпіталізації з'явиться підставою для більш активного медичного втручання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вальд, А. Последовательный анализ [Текст] / А. Вальд. — Москва: Физматлит, 1960. — 328 с.
2. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст] / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. — Ленинград: Медицина, 1973. — 144 с.
3. Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхо-легеневої системи [Текст] : методичні рекомендації / Ю. М. Мостовий, Т. В. Константинович-Чічерельо, О. М. Колошко, Л. В. Распутіна. — Вінниця, 2000. — 36 с.
4. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»: Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — Київ, 2007. — 146 с.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. [Текст] / О. Ю. Реброва. — Москва: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
7. Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. — 2012. — № 2. — С. 6–8.
8. Chapman, K. R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. R. Chapman, D. M. Mannino, J. B. Soriano [et al.] // European Respiratory Journal. — 2006. — Vol. 27. — P. 188–207.
9. Donaldson, G. C. COPD exacerbations. 1. Epidemiology [Text] / G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha. // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 164–168.
10. Elixhauser, A. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008 [Electronic Resource] / A. Elixhauser, D. Au, J. Podulka. — HCUP Statistical Brief # 121. September 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Режим доступу :http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf
11. Fletcher, C. M. Natural history of chronic bronchitis and emphysema [Text] / C. M. Fletcher, R. Peto, C. M. Tinker, F. E. Speizer. — Oxford: Oxford University Press, 1976. — 272 p.
12. Garcia-Aymerich, J. Risk factors for readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study [Text] / J. Garcia-Aymerich, E. Ferrero, M. A. Felez [et al.] // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 100–105.
13. Hurst, J. R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2010. — Vol. 363. — P. 1128–1138.
14. Kessler, R. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. Kessler, M. Faller, G. Fourgaut [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1999. — Vol. 159. — P. 158–164.
15. Lopez, A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A. D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // European Respiratory Journal. — 2006. — Vol. 27. — P. 397–412.
16. Mannino, D. M. COPD: Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity [Text] / D. M. Mannino // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P. 121–126.
17. Miravittles, M. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study [Text] / M. Miravittles, M. Ferrer, A. Pont [et al.] // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 387–395.
18. Oostenbrink, J. B. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. [Text] / J. B. Oostenbrink, M. P. Rutten-van Molken // Respiratory Medicine. — 2004. — Vol. 98. — P. 883–891.
19. Seemungal, T. A. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T. A. Seemungal, G. C. Donaldson, A. Bhowmik [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2000. — Vol. 161. P. 1608–1613.
20. Seemungal, T. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / T. Seemungal, G. Donaldson, E. Paul [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1998. — Vol. 157. — P. 1418–1422.
21. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing [Text] / V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi // European Respiratory Journal. — 2005. — Vol. 26. — P. 319–338.
22. Soler-Cataluna, J. J. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. J. Soler-Cataluna, M. A. Martinez-Garcia, P. R. Sanchez [et al.] // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 925–931.

REFERENCES

1. Vald A. *Posledovatelnyy analiz* (Sequential analysis). Moscow: Fizmatlit. 1960;328 p.
2. Gubler YeV, Genkin AA. *Primeneniye neparametricheskikh kriteriyev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh* (Application of nonparametric statistics in biomedical research). Leningrad: Meditsina. 1973;144.
3. Mostovyy YuM, Konstantynovych-Chicherelo TV, Koloshko OM, Rasputina LV. *Instrumentalni metody doslidzhennya funktsiyi zovnishnogo dykhannya pry zakhvoryuvannyakh bronkho-lege-nevoyi systemy* (Instrumental methods of examination of respiratory function in diseases of bronchopulmonary system). Vinnytsya. 2000;36 p.
4. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kiev: Morion. 2000;320 p.
5. *Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu "Pulmonologiya": Nakaz MOZ Ukrainy №128 vid 19.03.2007. Kyiv. 2007;146 p.* (On approval of clinical protocols of care, in specialty "Pulmonology". Decree MOH of Ukraine №128 from 19.03.2007. Kyiv. 2007;146 p).
6. Rebrova OYu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh danykh. Primeneniye paketa prikladnykh program STATISTICA* (Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA). Moscow: Mediasfera. 2002;312 p.
7. Feshchenko Yul. *Novaya redaktsiya globalnoy initsiyaty po KHOZL* (New edition of the Global Initiative in COPD). *Ukr.Pulmonol.Zhurnal*. 2012;No 2: 6–8.
8. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2006;27:188–207.
9. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1. *Epidemiology. Thorax*. 2006;61:164–168.
10. Elixhauser A, Au D, Podulka J. Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008. HCUP Statistical Brief # 121. September 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf>
11. Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, Speizer FE. Natural history of chronic bronchitis and emphysema. *Oxford: Oxford University Press*. 1976;272 p.
12. Garcia-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, et al. Risk factors for readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100–105.
13. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:1128–1138.
14. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159:158–164.
15. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal*. 2006;27:397–412.
16. Mannino DM. COPD: Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. *Chest*. 2002;121:121–126.
17. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387–395.
18. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respiratory Medicine*. 2004;98:883–891.
19. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161:1608–1613.
20. Seemungal T, Donaldson G, Paul E, et al. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157:1418–1422.
21. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26:319–338.
22. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925–931.