

ПРИПОКРИВАНЕ ХОББ И БРОНХИЕКТАЗИИ – ЕДНОГОДИШНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ

В. Костадинова¹, Й. Радков¹, Т. Стоева², Д. Митева¹

Катедра по вътрешни болести, УНС по белодробни болести и алергология
Медицински университет – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна¹
Катедра по микробиология и вирусология
Медицински университет – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна²

Резюме

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 пакето-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 ФЕО1<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

OVERLAP COPD AND BRONCHIECTASIS – ONE YEAR FOLLOW-UP

V. Kostadinova¹, Y. Radkov¹, T. Stoeva², D. Miteva¹

Department of Pulmonary Diseases and Allergology
Medical University – Varna, UMHAT “St. Marina” – Varna¹
Department of Microbiology and Virology
Medical University – Varna, UMHAT “St. Marina” – Varna²

Abstract

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 FEV1 <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

Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) и бронхиектазната болест споделят общи патофизиологични (6), клинични и функционални характеристики (9). Срещат се предимно при възрастни пациенти (14), поради което едновременното им съществуване не е изненадващо (8). Инфекциозният фенотип на ХОББ обединява пациенти с хронична продукция на слузно-гнойни и гнойни храчки извън обостряне, повтарящи се бактериални инфекции, и често е асоцииран с бронхиектазии (11). Продължителното, нискостепенно възпаление при ХОББ вероятно води до структурни увреди в бронхиалната стена и е важен медиатор за формирането на бронхиектазии (17). Един и същ пациент може да покрива критериите и за двете заболявания – тогава се говори за overlap (припокриване) бронхиектазии/ХОББ (bronchiectasis/COPD overlap syndrom – BCOS) (5). Тази коморбидност се изследва от скоро и има необходимост от още данни за взаимодействието между двете нозологични единици.

Цел

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

Материали и методи

Проведено е проспективно обсервационно проучване, включващо 137 пациента с ХОББ (от които 48 с БЕ и 89 без БЕ). След една година са изследвани отново 91 болни (34 с БЕ и 57 без БЕ). Осъществена е високо разделителна компютърна томография (ВРКТ) на гръдна клетка при включване в проучването (на пациентите, които нямат такава през последните 3 години). Изходно и след една година са извършени спирометрия, 6-минутен тест с ходене (6МТХ), изследване на кръвни нива на С-реактивен протеин (CRP) (определен количествено по латекс подсилен турбидиметричен метод със система ADVIA Chemistry; референтна стойност <5mg/L), попълване на въпросници за оценка на симптомите (COPD assessment test – CAT) и качеството на живот (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ). При част от пациентите беше извършено микробиологично изследване на храчка (спонтанна или индуцирана чрез инхалация на 4.5% разтвор на натриев хлорид), като предварително се извърши микроскопска оценка за адекватността на предоставения клиничен материал (<10 епителни клетки и ≥ 25 левкоцита на зрително поле (LPF)). Като клинично значим резултат беше интерпретирано микробно число ≥ 103 CFU/ml. Използвани са статистически методи за дескриптивна статистика: количествените променливи са отразени като средна (mean) стойност и стандартно отклонение (SD); качествените променливи са отразени като брой (n) и честота (%) на случаите. За сравняване на две групи се използва Т-теста на Student. Пропор-

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchiectasis share common pathophysiological (6), clinical and functional characteristics (9). They occur predominantly in adults (14) so co-existence is not surprising (8). Infectious phenotype of COPD includes patients with chronic production of colored sputum in stable state and recurrent bacterial infections and is often associated with bronchiectasis (11). Prolonged, low-level inflammation in COPD may lead to structural damage in bronchial wall and is an important mediator in the formation of bronchiectasis (17). One patient can meet the criteria for both diseases which is called bronchiectasis COPD overlap syndrome – BCOS (5). This comorbidity is examined recently 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.

Materials and methods

A prospective observational study was performed. It includes 137 patients with COPD (48 with BE and 89 without BE). After one year 91 patients were re-examined (34 with BE and 57 without BE). High-resolution computed tomography (HRCT) of the chest was performed at enrollment (only patients without this test in the last three years). Baseline and after one year spirometry, 6-minute walk test (6MWT), measurement of blood levels of C-reactive protein (CRP) (quantified by latex enhanced turbidimetric method system ADVIA Chemistry; reference value <5mg/L), questionnaires to assess symptoms (COPD assessment test – CAT) and quality of life (St. George's Respiratory questionnaire – SGRQ) were performed. Some of the patients had microbiological examination of sputum samples (spontaneous or induced by inhalation of a 4.5% sodium chloride solution). Microscopic assessment of the adequacy of the specimen was performed initially (<10 epithelial cells and ≥ 25 leukocytes per low-power field – LPF). As a clinically significant result was reported microbial count ≥ 103 CFU/ml. Statistical methods that of descriptive statistics were used: the quantitative variables were reported as mean and standard deviation (SD); qualitative variables were presented as number (n) and frequency (%) of cases. For comparison of two groups the t-test of Student was used. Proportions were compared with χ^2 -test (Fisher's exact test). The chance of occurrence of an event was reported as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). To determine the strength and direction of interaction of two variables a

циите са сравнени с χ^2 -тест (Fisher's exact test). Шансът за настъпване на дадено събитие е отразен като съотношение на шансовете (odds ratio – OR) и 95% доверителен интервал (confidence interval – 95% CI). За определяне на силата и посоката на взаимодействие на две променливи се използва корелационен коефициент r на Pearson. При всички сравнения за статистически значимо се приема стойност на $p < 0.05$. Данните са обработени с програма SPSS Version 17.

Резултати

Демографски показатели:

Средната възраст на изследваните пациенти е 64 години, преобладават мъжете (79%). Наличие на бронхиектазии се установява при 35% ($n=48$) от анализиранията популация. Припокриването бронхиектазии и ХОББ (BCOS) е свързано с незначимо по-малка честота на тютюнопушене, но сигнификантно по-малък брой изпушени цигари при настоящите и бившите пушачи. По-рядко се откриват други рискови фактори за ХОББ (вредности на работната среда, използване на биогорива в дома). Давността на ХОББ е почти два пъти по-голяма при наличие на БЕ. Останалите демографски характеристики са сходни с тези на болните без бронхиектазии, което прави двете групи съпоставими (табл. 1).

correlation coefficient r of Pearson was used. The value of $p < 0.05$ was statistically significant. The data were processed with SPSS Version 17.

Results

Demographics:

The mean age of studied patients was 64 years, males 79%. The presence of bronchiectasis was assessed as 35% ($n=48$) of the analyzed population. Overlap bronchiectasis/COPD (BCOS) was associated with non-significantly lower incidence of smoking but significantly fewer pack-years in current and former smokers. Additional risk factors for COPD (harmful work environment, use of biofuels at home) were less frequent in BCOS. Duration of COPD was nearly twice as longer in presence of BE. The other demographics were similar in both groups so they were comparable (table 1).

Табл. 1. Демографска характеристика на изследваните пациенти.

	Без бронхиектазии ($n=89$)	С бронхиектазии ($n=48$)	р-стойност
Пол: мъже	71 (79.8%)	38 (79.2%)	NS
Възраст (години)	63.82±7.4	63.44±9.2	NS
Телесно тегло (кг)	75.95	69.29	NS
Ръст (см)	168.37	167.56	NS
ИТМ (kg/m^2)	26.53	25.24	NS
Давност на ХОББ (години)	4.93	7.93	0.05
Пушачи (настоящи или бивши)	82 (93.2%)	39 (84.8%)	NS
Пакето-години тютюнопушене	46.97	37.13	0.05
Други рискови фактори за ХОББ	7 (8%)	11 (25%)	0.007
Придружаващи заболявания	82 (92.1%)	43 (89.6%)	NS
Анамнеза за бронхиална астма	11 (11.5%)	9 (19.6%)	NS
Reiff Score	NA	4.37	–
BSI	NA	10.09	–

NA – неприложим; NS – незначим; ИТМ – индекс на телесна маса; BSI - bronchiectasis severity index.

Table 1. Demographic characteristics of the studied patients.

	No bronchiectasis (n=89)	Bronchiectasis (n=48)	p-value
Sex: male	71 (79.8%)	38 (79.2%)	NS
Age (years)	63.82±7.4	63.44±9.2	NS
Body weight (kg)	75.95	69.29	NS
Height (cm)	168.37	167.56	NS
BMI (kg/m ²)	26.53	25.24	NS
COPD duration (years)	4.93	7.93	0.05
Smokers (past or current)	82 (93.2%)	39 (84.8%)	NS
Pack-years	46.97	37.13	0.05
Another COPD risk factors	7 (8%)	11 (25%)	0.007
Co-morbidity	82 (92.1%)	43 (89.6%)	NS
History of asthma	11 (11.5%)	9 (19.6%)	NS
Reiff Score	NA	4.37	–
BSI	NA	10.09	–

NA – not applicable; NS – non-significant; BMI – body mass index; BSI – bronchiectasis severity index.

Радиологичната тежест на бронхиектазиите (включваща разпространеността и вида им) е оценена с модифицирания Reiff Score (скала от 1 до 18 точки) (15). Средната стойност за нашите пациенти е 4.37 (от 1 до 15 точки). Bronchiectasis severity index (BSI) идентифицира едногодишния и четири годишния риск за екзацербации, хоспитализации и смърт (4). При анализирания преобладават болните с висок риск – 64.4%, следвани от тези с умерен риск – 33.3%, а само един болен е нискорисков. Средната стойност на индекса е 10.09 (от 5 до 16 точки). Болните с висок риск имат по-чести екзацербации и хоспитализации (табл. 2). Двама от проследяваните са починали в едногодишния период, те имат бронхиектазии и попадат в групата с висок риск според BSI.

Radiological burden (spreading and type) of bronchiectasis was assessed with the modified Reiff Score (scale of 1 to 18 points) (15). The average value for our patients was 4.37 (1 to 15 points). Bronchiectasis severity index (BSI) identifies the one-year and four-year risk for exacerbations, hospitalizations and death (4). In our BCOS group high risk patients prevalent – 64.4% followed by those with moderate risk – 33.3% and only one patient was low-risk. The mean value of the index was 10.09 (5 to 16 points). Patients at high risk had more exacerbations and hospitalizations (table 2). Two patients died within one year period and they had bronchiectasis with high risk according to BSI.

Табл. 2. Честота на екзацербациите и хоспитализациите в зависимост от рисковата група според BSI.

Среден брой събития за година:	Умерен риск	Висок риск	p-стойност
Екзацербации (преди включване в проучването)	1.40	2.62	0.014
Екзацербации (година 1-ва)	0.92	1.74	NS
Хоспитализации (преди включване в проучването)	0.80	1.97	NS
Хоспитализации (година 1-ва)	0.92	1.57	NS

Table 2. Frequency of exacerbations and hospitalizations depending on the BSI risk group.

Rate of:	Moderate risk	High risk	p-value
Exacerbations in previous year	1.40	2.62	0.014
Exacerbations in year 1	0.92	1.74	NS
Hospitalizations in previous year	0.80	1.97	NS
Hospitalizations in year 1	0.92	1.57	NS

Белодробна функция:

При проследените за 12 месеца 91 пациента не се установиха значими разлики в спирометричните показатели ФЕО1 и ФВК (табл. 3).

Lung function:

No significant differences in FEV1 and FVC were found in 91 patients followed for 12 months (table 3).

Табл. 3. Форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1) и форсиран витален капацитет (ФВК) при включване в проучването.

	Без бронхиектазии (n=57)	С бронхиектазии (n=34)	t	p-стойност
ФЕО1 (L)	1.26	1.33	0.095	NS
ФЕО1% пред.	46.6	45	-0.433	NS
ФВК (L)	2.36	2.54	0.376	NS
ФВК % пред.	69.2	68.5	-0.476	NS

Table 3. Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) and Forced Vital Capacity (FVC) at enrollment.

	No bronchiectasis (n=57)	Bronchiectasis (n=34)	t	p-value
FEV1 (L)	1.26	1.33	0.095	NS
FEV1 % pred.	46.6	45	-0.433	NS
FVC (L)	2.36	2.54	0.376	NS
FVC % pred.	69.2	68.5	-0.476	NS

По-важен показател за влиянието на бронхиектазиите върху белодробната функция е динамиката на белодробните обеми за едногодишен период. Средната промяна е влошаване на спирометричните показатели, което обаче се оказва незначително повлияно от наличието или не на съпътстващи бронхиектазии. Разликата в промяната на ФЕО1 е 3ml по-голям спад при BCOS, а тази на ФВК – 31ml по-голям спад при липса на БЕ (p=NS) (табл. 4).

One year dynamic of lung volumes is more important indicator of the impact of bronchiectasis on lung function. The average change was a deterioration of spirometry values which was slightly influenced by the presence or absence of accompanying bronchiectasis. FEV1 showed 3ml larger decline in BCOS and FVC – 31ml larger decline in the absence of BE (p=NS) (table 4).

Табл. 4. Годишна динамика на спирометричните показатели.

	Без бронхиектазии (n=57)	С бронхиектазии (n=34)	t	p-стойност
Δ ФЕО1 (ml)	-102	-105	-0.386	NS
Δ ФВК (ml)	-223	-192	0.580	NS

Δ – промяна за една година.

Table 4. Annual dynamic of spirometry indicators.

	No bronchiectasis (n=57)	Bronchiectasis (n=34)	t	p-value
Δ FEV1 (ml)	-102	-105	-0.386	NS
Δ FVC (ml)	-223	-192	0.580	NS

Δ – one year dynamic.

Екзацербации:

Средните честоти на екзацербациите и хоспитализациите на наблюдаваните болни са най-високи в годината преди включване в проучването – съответно 1.99 обостряния и 1.56 хоспитализации за пациент (табл. 5). През първата година на проследяване се установява значим спад на неблагоприятните събития (съответно 1.42 екзацербации и 1.24 хоспитализации) (p<0.01). Този факт бихме могли да свържем с по-близкото наблюдение на болните. Болните със съпътстващи бронхиектазии имат по-чести обостряния и по-често се хоспитализират в сравнение с болните без БЕ, но разликата не е статистически достоверна. Делът на честите екзацербатори (с две или повече обостряния за предходната година) в група с БЕ е 68.8%, а в групата без БЕ – 46.5% ($\chi^2=6.143$; p=0.013).

Exacerbations:

The average frequency of exacerbations and hospitalizations of observed patients were highest in the year prior to study – 1.99 and 1.56 events per patient respectively (table 5). In the first year of follow up significant decrease in adverse events was observed (1.42 exacerbations and 1.24 hospitalizations; p<0.01). This fact we could explain with the closer monitoring of patients. Patients with coexisting bronchiectasis in comparison to these without BE had more frequent exacerbations and more often were hospitalized but it was not statistically significant. The proportion of frequent exacerbators (with two or more exacerbations in the previous year) was 68.8% in the group of patients with BE and 46.5% in the group without BE ($\chi^2=6.143$; p=0.013).

Табл. 5. Честота на екзацербациите и хоспитализациите.

Среден брой събития за година:	Без бронхиектазии (n=57)	С бронхиектазии (n=34)	p-стойност
Екзацербации (преди включване в проучването)	1.84	2.15	NS
Екзацербации (година 1-ва)	1.36	1.47	NS
Хоспитализации (преди включване в проучването)	1.53	1.59	NS
Хоспитализации (година 1-ва)	1.13	1.35	NS

Table 5. Frequency of exacerbations and hospitalizations.

Rate of:	No bronchiectasis (n=57)	Bronchiectasis (n=34)	p-value
Exacerbations in previous year	1.84	2.15	NS
Exacerbations in year 1	1.36	1.47	NS
Hospitalizations in previous year	1.53	1.59	NS
Hospitalizations in year 1	1.13	1.35	NS

Въпреки липсата на съществени разлики в белодробната функция сред двете сравнявани групи, болните със съпътстващи бронхиектазии имат значимо по-изразени **СИМПТОМИ** (CAT – 26.8 срещу 21.4 точки; $p=0.012$). Тези пациенти са и с по-висок резултат на SGRQ (66.1 срещу 50.7 точки; $p=0.006$), т.е. по-лошо **качество на живот**, което потвърждава добрата корелация между двата въпросника ($r=0.766$; $p<0.001$). Всеки един от компонентите на въпросника на клиниката “Свети Георги” – симптоми, активности и влияние на болестта върху ежедневието следват същата тенденция и са по-тежко засегнати при наличие на бронхиектазии (табл. 6).

Patients with underlying bronchiectasis had significantly more pronounced **symptoms** (CAT – 26.8 v/s 21.4 points; $p=0.012$) despite the lack of significant differences in lung function among both groups. These patients also had higher SGRQ score (66.1 v/s 50.7 points; $p=0.006$), i.e. worse **quality of life** which confirms the good correlation between the two questionnaires ($r=0.766$; $p<0.001$). Each of the components of the SGRQ – symptoms, activities and impact of the disease on daily life followed the same trend, and were more severely affected in the presence of bronchiectasis (table 6).

Табл. 6. Качество на живот.

	Без бронхиектазии (n=57)	С бронхиектазии (n=34)	p-стойност
SGRQ при включване	50.67	66.1	0.006
Симптоми	62.28	74.69	0.008
Активности	61	71.8	NS
Влияние	41.36	60.18	0.003
SGRQ година 1-ва	53.69	63.12	NS
Симптоми	67.56	71.23	NS
Активности	62.04	69	NS
Влияние	44.71	57.11	NS

Table 6. Quality of life.

	No bronchiectasis (n=57)	Bronchiectasis (n=34)	p-value
SGRQ at enrolment	50.67	66.1	0.006
Symptoms	62.28	74.69	0.008
Activity	61	71.8	NS
Impact	41.36	60.18	0.003
SGRQ at year 1	53.69	63.12	NS
Symptoms	67.56	71.23	NS
Activity	62.04	69	NS
Impact	44.71	57.11	NS

След едногодишен период CAT нараства с 1.6 точки при липса на БЕ и само с 0.2 точки при наличие на такива ($p=0.008$). SGRQ показва разнопосочна промяна в двете анализирани групи – нарастване с 3.02 точки при липса на БЕ и намаляване с 3.02 точки при наличие на БЕ ($p=0.024$). Липсва клинично значимата промяна от 4 точки и в двете групи.

Освен това болните с бронхиектазии имат по-малък **физически капацитет**, измерен чрез 6MTX (337m срещу 370m; $t=1.154$; $p=NS$). Едногодишната динамика на този показател е намаляване на изминатото разстояние с 5m при болните без бронхиектазии и с 27m при болните с БЕ ($p=0.05$).

Пациентите с бронхиектазии, в сравнение с тези без, демонстрират повишено **системно възпаление** измерено чрез стойността на серумния CRP – 10.28mg/L срещу 6.67mg/L ($t=-1.077$; $p=NS$) при включване в проучването и 13.57mg/L срещу 7.21mg/L ($t=-2.246$; $p=0.03$) на първата година от проследяването.

В стабилно състояние при 54 от пациентите е **извършено микробиологично изследване на храчка** (спонтанна или индуцирана). При 73.3% ($n=11$ от 15) от болните със съпътстващи бронхиектазии и при 17.9% ($n=7$ от 39) от болните без бронхиектазии се установиха потенциално патогенни микроорганизми (ППМ) ($\chi^2=14.954$; $p<0.001$). При някои от пациентите с БЕ има повече от един изолат (табл. 7).

CAT has increased by 1.6 points in patients without BE and with only 0.2 points in these with BE after one year ($p=0.008$). SGRQ has shown divergent changes in both analyzed groups – an increase of 3.02 points in the absence of BE and a reduction of 3.02 points for BCOS ($p=0.024$). There was no clinically significant change of 4 points in both groups.

Furthermore, patients with bronchiectasis had less **physical capacity**, measured by 6MWT (337m v/s 370m; $t=1.154$; $p=NS$). The one-year trend of this indicator was reducing the distance with 5 m in patients without bronchiectasis and 27 meters in patients with BE ($p=0.05$).

Patients with bronchiectasis compared with those without showed increased **systemic inflammation** assessed by serum CRP – 10.28mg/L v/s 6.67mg/L ($t=-1.077$; $p=NS$) at enrollment and 13.57mg/L v/s 7.21mg/L ($t=-2.246$; $p=0.03$) after one year of follow-up.

Microbiological examination of sputum (spontaneous or induced) was performed in 54 stable COPD patients. Potentially pathogenic microorganisms (PPMs) were detected in 73.3% ($n=11$ out of 15) of patients with coexisting bronchiectasis and in 17.9% ($n=7$ of 39) of patients without bronchiectasis ($\chi^2=14.954$; $p<0.001$). Some patients with BE had more than one isolate (table 7).

Табл. 7. ППМ в храчка в стабилно състояние на ХОББ.

	Общ брой изолати	Изолати при болни без БЕ (n=39)	Изолати при болни с БЕ (n=15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	2	9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	–	2
<i>Escherichia coli</i>	1	1	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	–	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	–
<i>Proteus mirabilis</i>	1	–	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	–
Общо	23	7	16

Table 7. PPMs in sputum in stable COPD.

	Isolates - total	Isolates in patients without BE (n=39)	Isolates in patients with BE (n=15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	2	9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	–	2
<i>Escherichia coli</i>	1	1	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	–	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	–
<i>Proteus mirabilis</i>	1	–	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	–
Total	23	7	16

И в двете групи доминират Грам-отрицателните микроорганизми и в частност – *Pseudomonas aeruginosa*, характерен за тежка ХОББ. Особено засегнати от този микроорганизъм са болните с БЕ (28% срещу 5%). При 9 от 11 пациента *Pseudomonas* е доказван повече от един път. Друг Грам-отрицателен микроорганизъм – *Stenotrophomonas maltophilia*, се установява единствено при болните със съпътстващи бронхиектазии. Два от три изолата на *Moraxella catarrhalis* са изолирани също при наличие на БЕ.

В стабилно състояние болните с доказан ППМ в храчка имат завишен CRP (11.24mg/L) в сравнение с болните без (8.21mg/L) ($t=0.822$; $p=NS$).

BODE индекс е изчислен за всички пациенти. Той е значимо по-висок при съпътстващи БЕ в сравнение с липсата им (4.87 срещу 3.74; $t=-2.202$; $p=0.03$). По време на едногодишното проследяване са починали двама пациенти. И двамата имат съпътстващи БЕ.

Обсъждане

Честотата на бронхиектазиите при ХОББ варира в широки граници в зависимост от изследваните популации. Британско проучване на пациенти с всички стадии на ХОББ според GOLD ги оценява на 27% (3). Според международното проучване ECLIPSE при 45% от болните с ХОББ се откриват БЕ (1). Martinez-Garcia установява, че 57.6% от болните с умерено-тежка и тежка ХОББ (GOLD 3 и 4) имат бронхиектазии на ВРКТ, те са предимно цилиндрични (90.6%) и разположени в долни лобове (60.4%) (19). Arram и сътр. посочват, че по-тежката бронхиална обструкция се асоциира с по-висока честота на бронхиектазиите (31.3% при пациенти с умерено тежка ХОББ и 62.2% при пациенти с тежка ХОББ), а наличието на бронхиектазии – с по-чести обостряния и бактериална колонизация (2). Получените от нас резултати са близки до литературните – 35% от анализиранияте болни имат БЕ. Пациентите, които изследвахме, са с висок риск от бъдещи обостряния (всички попадат в групи C и D по GOLD), а средната стойност на ФЕО1 е 46%. Значимо по-висока е честотата на бронхиектазиите при болните с умерено-тежка и тежка бронхообструкция – 44.3% (GOLD 3 – 44.6%, GOLD 4 – 44%), в сравнение с тези с лека и умерена обструкция – 20% (всички болни са GOLD 2), ($p=0.013$).

Наличието на бронхиектазии сред изследваните от нас пациенти с ХОББ се асоциира с по-малък брой изпушени цигари – факт, който изтъкват и авторите на публикувания през 2013 година документ на Чешкото пулмологично и физиологично дружество за диагностика и лечение на ХОББ (7). В противовес обаче са данните от метаанализ на 6 клинични проучвания, сравняващи болни с ХОББ с или без БЕ, според които пациентите с БЕ имат повече изпушени цигари (средна разлика – 4.63 пакета-години). По-голямата давност на ХОББ при болните със съпътстващи БЕ (7.93

Both groups were dominated by Gram-negative microorganisms, in particular – *Pseudomonas aeruginosa* as a characteristic of severe COPD. Particularly affected by this microorganism were patients with BE (28% v/s 5%). In 9 of 11 patients *Pseudomonas* was proven more than once. Another Gram-negative microorganism – *Stenotrophomonas maltophilia* were established only in patients with underlying bronchiectasis. Two of three isolates of *Moraxella catarrhalis* were also isolated in presence of BE.

At steady state the patients with proven PPMs in sputum had elevated CRP (11.24mg/L) compared to patients without (8.21mg/L) ($t=0.822$; $p=NS$).

BODE index was calculated for all patients. It was significantly higher in accompanying BE compared to patients with COPD only (4.87 v/s 3.74; $t=-2.202$; $p=0.03$). During the one-year follow-up two patients passed away and they both have had accompanying BE.

Discussion

The frequency of bronchiectasis in COPD patients varies widely depending on the studied population. British study of patients with all COPD GOLD stages estimates BE at 27% (3). International ECLIPSE study found BE in 45% of patients with COPD (1). Martinez-Garcia found that 57.6% of patients with moderate to severe COPD (GOLD 3 and 4) have had bronchiectasis on HRCT, they were predominantly cylindrical (90.6%) and located in the lower lung lobes (60.4%) (19). Arram et al. indicate that on the one hand the more severe obstruction was associated with a higher incidence of bronchiectasis (31.3% in patients with moderate to severe COPD and 62.2% in patients with severe COPD), and on the other hand the presence of bronchiectasis was associated with frequent exacerbations and bacterial colonization (2). Our results were similar to these mentioned above – 35% of the analyzed patients had BE. All studied patients were at high risk of future exacerbations (GOLD groups C and D) and the mean FEV1 was 46%. The frequency of BE was significantly higher in patients with moderate and severe obstruction – 44.3% (GOLD 3 – 44.6%, GOLD 4 – 44 %) compared to those with mild and moderate obstruction – 20% (all patients were GOLD 2) ($p=0.013$).

The presence of bronchiectasis in our COPD patients were associated with a smaller number of cigarettes smoked – a fact highlighted in published in 2013 document Czech pulmonology and physiology society for the diagnosis and treatment of COPD (7). In contrast, the data from meta-analysis of six clinical trials compared patients with COPD with and without BE showed more smoked cigarettes in BCOS (mean difference – 4.63 pack years). Longer duration of COPD in patients with concomitant BE (7.93 v/s 4.93 years; $p=0.05$) probably contributed to their development. According to literature the formation of

срещу 4.93 години; $p=0.05$) вероятно е допринесла за развитието им. По литературни данни формирането на бронхиектазии при ХОББ се свързва с по-напреднало заболяване, чести екзацербации и бактериална колонизация (2).

Поради високата цена на ВРКТ и наличието на лъчево натоварване не е възможно всички пациенти с ХОББ да бъдат подлагани на това изследване. Необходим е лесен метод за оценка на тези, които биха имали полза от извършване на ВРКТ с цел своевременно откриване на бронхиектазии и съобразено с това лечение. Според алгоритъма на Чешкото пулмологично дружество всички пациенти с ХОББ и анамнеза за хроничен бронхит, които имат продължителна мукопуrolентна експекторация и наличие на жилки кръв в храчките, подлежат на ВРКТ за търсене на бронхиектазии (7). Martinez-Garcia установява, че наличието на ППМ в храчката при пациент със стабилна ХОББ (OR 3.59; 95% CI 1.3-9.9; $p=0.014$), заедно с $FEV_1 < 50\%$ от предвидения (OR 3.87; 95% CI 1.38-10.5; $p=0.01$) и анамнеза за поне едно обостряне, изискващо хоспитализация през предходната година (OR 3.07; 95% CI 1.07-8.77; $p=0.037$) са свързани с 99% вероятност за наличие на бронхиектазии на КТ (19). Според нашите данни шансът за наличие на БЕ се увеличава значимо при изолиране на ППМ от храчка на пациенти в стабилно състояние (OR 4.406; 95% CI 1.410-13.149; $p=0.01$), както и при изходно $FEV_1 < 50\%$ (OR 3.176; 95% CI 1.204-8.381; $p=0.01$). Хоспитализация през последните 12 месеца не е прогностичен фактор за БЕ при нашите пациенти (OR 0.493; 95% CI 0.171-1.427; $p=NS$).

По литературни данни ХОББ протича по-тежко при съпътстващи БЕ (12). Това се изразява в по-честа продукция на храчки (OR 2.30), особено гнойни; по-изразено системно възпаление, оценено с CRP; по-увредена белодробна функция (по-ниски FEV_1/FVC и $FEV_1\%$) и по-чести екзацербации. Възможно е тези особености да се дължат на колонизацията на дихателните пътища с ППМ при болните с БЕ (12). При нашите пациенти също се наблюдава тенденция към по-изразено системно възпаление при съпътстващи бронхиектазии в сравнение с липсата на такива. Няма статистически достоверна разлика при включване в проучването (10.28mg/L срещу 6.67mg/L; $t=-1.077$; $p=NS$), но такава се установява след едногодишно наблюдение (13.57mg/L срещу 7.21mg/L; $t=-2.246$; $p=0.03$). Освен това от микробиологичното изследване на храчка в стабилно състояние при болните с БЕ по-често откриваме ППМ (73.3% срещу 17.9%; $\chi^2=14.954$; $p<0.001$). Не установихме обаче разлика в изходните спирометрични показатели (FEV_1 , FVC), както и в тяхната едногодишна динамика в двете изследвани групи. Нашите резултати потвърждават публикувани до момента данни, че едновременното съществуване на ХОББ и БЕ, в сравнение с

bronchiectasis in COPD was associated with more advanced disease, frequent exacerbations and bacterial colonization (2).

It is not possible for all COPD patients to be tested with HRCT due to the high cost and the presence of radiation. There is need of a simple method for evaluating of patients that would benefit from HRCT aiming early detection of bronchiectasis and appropriate treatment. According to the Czech algorithm for COPD management all patients with a history of chronic bronchitis who have sustained excessive mucopurulent expectoration and presence of streaks of blood in sputum are subject to HRCT to search bronchiectasis (7). Martinez-Garcia found that the presence of PPMs in sputum of patients with stable COPD (OR 3.59; 95% CI 1.3-9.9; $p=0.014$), along with $FEV_1 < 50\%$ predicted (OR 3.87; 95% CI 1.38-10.5; $p=0.01$) and a history of at least one exacerbation requiring hospitalization during the previous year (OR 3.07; 95% CI 1.07-8.77; $p=0.037$) are associated with 99% probability of bronchiectasis (19). According to our data the chance of BE was increased significantly when PPM was isolated in sputum sample of patients at steady state (OR 4.406; 95% CI 1.410-13.149; $p=0.01$) and when baseline FEV_1 was $< 50\%$ pred. (OR 3.176; 95% CI 1.204-8.381; $p=0.01$). Hospitalization in the last 12 months was not a predictor for BE (OR 0.493; 95% CI 0.171-1.427; $p=NS$).

According to published data COPD was more severe when is associated with BE (12). This included more frequent production of sputum (OR 2.30), especially purulent; more severe systemic inflammation measured by CRP; more impaired lung function (lower FEV_1/FVC ratio and $FEV_1\%$ pred.) and more frequent exacerbations. It is possible that these features were due to the colonization of the airways with PPMs in patients with BE (12). In our bronchiectatic patients, systemic inflammation was also more pronounced in comparison with these without BE. The difference was not statistically significant in enrollment (10.28mg/L against 6.67mg/L; $t=-1.077$; $p=NS$) but was significant after one year of observation (13.57mg/L versus 7.21mg/L; $t=-2.246$; $p=0.03$). In addition, microbiological examination of sputum in stable condition in patients with BE often revealed PPM (73.3% against 17.9%; $\chi^2=14.954$; $p<0.001$). We did not find, however, a difference in baseline spirometry parameters (FEV_1 , FVC) and in their one-year dynamics in both treatment groups. Our results confirm published data that the coexistence of COPD and BE, in comparison to COPD alone, leads to more exacerbations (2.15 against 1.84) and hospitalizations (1.59 versus 1.53) although it was not statistically significant. Frequent

наличието само на ХОББ, води до повече екзацербации (2.15 срещу 1.84) и хоспитализации (1.59 срещу 1.53), макар че не се достига статистическа сигнификантност на тези разлики. Честите екзацербатори (с две или повече обострения за предходната година) в групата с БЕ са значимо повече (68.8%) в сравнение с групата без БЕ (46.5%) ($\chi^2=6.143$; $p=0.013$). Екзацербациите са събития, които могат да имат негативно влияние върху симптомите и качеството на живот, белодробната функция и смъртността на болните. Нашите пациенти демонстрират по-изразени симптоми (CAT) и по-лошо качество на живот (SGRQ) при съпътстващи БЕ. След едногодишно наблюдение установихме редуция на обостренията и в двете групи като спадът е по-голям при пациентите с БЕ (спад с 0.68 срещу спад с 0.48 екзацербации за година). С тази динамика бихме могли да обясним подобреното качество на живот при болните с бронхиектазии, при които резултатът на SGRQ спада средно с 3.02 точки.

За честотата на бактериалната колонизация при ХОББ се докладват различни резултати в зависимост от вида на изследвания материал, като при храчка достига до 100% за каквито и да е бактерии, и между 38-74% за ППМ (11). Най-често идентифицираните рискови фактори за бактериална колонизация с ППМ са тютюнопушене, нарушена белодробна функция (намаление на ФЕО1 и ФЕО1/ФВК), коморбидитет, чести екзацербации, наличие на бронхиектазии, гнойни храчки, диспнея (11). Колонизираните пациенти имат по-високо ниво на инфламаторни цитокини и неутрофили в дихателните секрети в сравнение с неколонизирани пациенти със сходно ниво на бронхообструкция, което говори за по-високо ниво на бронхиално възпаление (11). Честотата на колонизираните нараства с влошаване на белодробната функция (17). Най-често изолиран от дихателните пътища на пациенти с ХОББ в стабилно състояние са нетипизируемите *Haemophilus influenzae*, следвани от *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus parainfluenzae* (16). *Pseudomonas aeruginosa* превалява в по-напредналите стадии на ХОББ и се асоциира с наличие на бронхиектазии (8), каквито са и данните от нашето изследване. Следващи по честота са *Moraxella catarrhalis* (3 изолата, два от които при БЕ), *Streptococcus pneumoniae* (2 изолата при БЕ) и *Stenotrophomonas maltophilia* (2 изолата при БЕ). Друго българско проучване (13), проведено в амбулаторна практика в град Плевен, също установява най-голяма честота на *Pseudomonas aeruginosa* (18.3%), следван от *Haemophilus influenzae* (16.9%), *Escherichia coli* (12.7%) и *Klebsiella pneumoniae* (5.5%). Според Sethi (18) *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* се изолират често при екзацербации на ХОББ, но е малко вероятно те да ги предизвикват. Много рядко

exacerbators (with two or more exacerbations in the previous year) in the group with BE were significantly more (68.8%) compared with the group without BE (46.5%) ($\chi^2=6.143$; $p=0.013$). Exacerbations are events that can have a negative impact on symptoms and quality of life, lung function and mortality of patients. Our patients exhibited more pronounced symptoms (CAT) and worse quality of life (SGRQ) at BCOS. After a year of observation, it was found reduction of exacerbations in both groups but the decline was greater in patients with BE (decline of 0.68 v/s decline of 0.48 exacerbations per year). Using this dynamic we could explain the improved quality of life in patients with bronchiectasis in which the result of the SGRQ dropped by an average of 3.02 points.

The reported frequency of bacterial colonization in COPD was different depending on the type of research material. When sputum was used, the colonization was up to 100% for any bacteria and between 38-74% for PPMs (11). The most commonly identified risk factors for bacterial colonization with PPMs were smoking, impaired lung function (lower FEV1 and FEV1/FVC), comorbidity, frequent exacerbations, presence of bronchiectasis, purulent sputum, dyspnea (11). Colonized patients, compared to non-colonized patients with a similar level of obstruction, had higher levels of inflammatory cytokines and neutrophils in the respiratory secretions indicating a higher level of bronchial inflammation (11). The frequency of colonization has increased with worsening of lung function (17). The most frequently isolated microorganisms from the airways of COPD patients at steady state were nontypeable *Haemophilus influenzae*, followed by *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus parainfluenzae* (16). Similar to the data from our study in the literature *Pseudomonas aeruginosa* has prevailed in the more advanced stages of COPD and was associated with the presence of bronchiectasis (8). Next in frequency were *Moraxella catarrhalis* (two of 3 isolates were in patients with BE), *Streptococcus pneumoniae* (2 isolates were in patients with BE) and *Stenotrophomonas maltophilia* (2 isolates were in patients with BE). Another Bulgarian study (13) conducted in ambulatory practice in Pleven also found the greatest frequency of *Pseudomonas aeruginosa* (18.3%), followed by *Haemophilus influenzae* (16.9%), *Escherichia coli* (12.7%) and *Klebsiella pneumoniae* (5.5%). According to Sethi et al. (18) *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* were isolate frequent in exacerbations of COPD, but they were unlikely to cause these events. Aforementioned bacteria were rarely encountered in stable condition and

се срещат при стабилно състояние – ние също не установихме тези причинители при изследваните болни.

Важността на бронхиектазиите като коморбидитет на ХОББ се заключава в това, че те са независимо асоциирани с повишен риск от смърт от всякаква причина (HR 2.54; 95% CI 1.16-5.56; $p=0.02$) (10). За периода от една година, в който са проследени нашите пациенти, двама са починали и те са със съпътстващи БЕ.

Заклучение

Бронхиектазиите са не само радиологичен признак, но реално повлияват естествения ход на ХОББ и могат да служат като прогностичен фактор за протичането на заболяването. Установихме, че пациентите с $FEV1 < 50\%$ 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. Идентифицирането на пациенти с ХОББ, притежаващи специфични характеристики като тези със съпътстващи бронхиектазии, е от голямо значение. Това се налага от повишения риск от неблагоприятни събития (екзацербации, хоспитализации и смърт), позразените симптоми и по-лошото качество на живот при тези болни, и съответно нуждата от специфични интервенции за намаляване на този риск.

Книгопис:

References:

1. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) cohort. *Respir. Res.* 2010;11: 122.
2. Arram EO, Elrakhaw MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2012) 61, 307–312.
3. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, et al. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest* 2011; 140(3): 634–642.
4. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The Bronchiectasis Severity Index: an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576–585.
5. COPD–bronchiectasis overlap syndrome. Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A. *Eur Respir J* 2015; 45: 310–313.
6. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31 (2): 396–406.
7. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Jun; 157(2):189-201.
8. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat-Sanz Y, Catalan-Serra P, Agramunt-Lerma M, Ballestin-Vicente J, Perpina-Tordera M. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2011; 140: 1130–1137.
9. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpina-Tordera M, et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132: 1565–1572.
10. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 15; 187(8):823-31.
11. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respiratory Medicine* 2013; 107: 10-22.
12. Ni Y, Shi G, Yu Y, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *International Journal of COPD* 2015; 10: 1465–1475.
13. Nikolova P, Popova T, Dikova Z, et al. Antibiotic resistance in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease—clinical signs. *European Respiratory Journal* 2013. 42, Suppl 57: P2733.
14. Oster G, Weyckler D, Edelsberg J, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med*, 2005, 12:205-209.
15. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Am J Radiol* 1995; 165: 261–267.
16. Sethi S, Chapter 4: Chronic bronchial infection/colonisation: aetiology and mechanisms. *Eur Respir Monogr* 2013; 60: 34–45.
17. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
18. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1209-1215.
19. Silverman EK. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: do they contribute to disease progression? *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 586–590.

we also did not find these pathogens.

The importance of bronchiectasis as comorbidity of COPD lies in the fact that they are independently associated with increased risk of death from any cause (HR 2.54; 95% CI 1.16-5.56; $p=0.02$) (10). For the period of one year two of our patients have died and they have had the accompanying BE.

Conclusion

Bronchiectasis are not only radiological sign but they actually affect the natural history of COPD, and may serve as a prognostic factor in the course of the disease. We found those patients with $FEV1 < 50\%$ and those with PPMs in sputum in steady state had a greater likelihood of bronchiectasis, and would benefit from HRCT. Identifying COPD patients possessing specific characteristics as those with underlying bronchiectasis is of a great importance. This is necessitated by the increased risk of adverse events (exacerbations, hospitalizations and death), the more prominent symptoms and worse quality of life in these patients, and therefore the need of specific interventions to reduce this risk.

Кореспонденция

Д-р Вана Костадинова
Клиника по пневмология
и фтизиатрия
УМБАЛ "Св. Марина" - Варна
бул. "Христо Смирненски" 1

Correspondence

Vanya Kostadinova, MD
Clinic of Pulmonary Diseases
UMHAT "St. Marina" - Varna
1 Hristo Smirnenski Blvd.
Bulgaria

e-mail:

v_vanqkostadinova@abv.bg