

**КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПНЕУМОНИЈА КОД БОЛЕСНИКА
СА ХРОНИЧНОМ ОПСТРУКТИВНОМ БОЛЕСТИ ПЛУЋА****Весна Миловановић,¹ Татјана Аџић-Вукичевић,² Марија Милић,^{3,4}
Јелена Филимоновић,^{3,5} Драгана Димитријевић,⁴ Марина Јелић,⁴ Маја Стошић⁴**¹ Клиничко-болнички центар Косовска Митровица, Косовска Митровица, Србија² Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија³ Медицински факултет Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, Косовска Митровица, Србија⁴ Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд, Србија⁵ Завод за јавно здравље Косовска Митровица, Косовска Митровица, Србија**THE CLINICAL FEATURES OF PNEUMONIA IN PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****Vesna Milovanović,¹ Tatjana Adžić-Vukičević,² Marija Milić,^{3,4}
Jelena Filimonović,^{3,5} Dragana Dimitrijević,⁴ Marina Jelić,⁴ Maja Stošić⁴**¹ Clinical and Hospital Center Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia² Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia³ Faculty of Medicine, University of Priština with its temporary seat in Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia⁴ Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Belgrade, Serbia⁵ Institute of Public Health Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia**Сажетак**

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је трећи водећи узрок смрти у свету, узрокујући 3,23 милиона смртних случајева у 2019. години. Инциденција пнеумоније код пацијената са ХОБП је скоро двоструко већа у поређењу са општом популацијом. Широм света пнеумонија је узрок повећаног морталитета и морбидитета. Већа учесталост пнеумонија и њихова повезаност са већим моралитетом и чешћом хоспитализацијом, што повећава трошкове лечења, примећена је код особа са дијагнозом ХОБП у односу на општу популацију. Циљ овог истраживања је испитивање основних клиничких карактеристика пнеумонија код пацијената са ХОБП, као и процена разлике у клиничким карактеристикама пацијената са ХОБП у односу на присуство пнеумоније. Истраживање је дизајнирано по типу студије случајева и контрола. Студијом су обухваћени пацијенти хоспитализовани и лечени на одељењу пнеумофизиологије Здравственог центра у Косовској Митровици, у периоду од јануара 2017. године до децембра 2019. године. Подаци за потребе истраживања су добијени из медицинске документације пацијената. Истраживање је обухватило 110 пацијената оболелих од ХОБП, од којих је 30 (27,3%) имало пнеумонију, док је 80 (72,7%) било без пнеумоније. Од укупног броја пацијената, њих 65 (59,1%) је било мушког пола. Пацијенти са пнеумонијом су на пријему имали статистички значајно мање просечне вредности леукоцита и неутрофила у крви, а на отпуста значајно мање вредности хематокрита у односу на пацијенте без пнеумоније. Пацијенти са ХОБП који су имали пнеумонију су значајно чешће лечени комбинованом терапијом антибиотика (цефалоспорина и флуорохинолона) и макролидима. Статистички значајно, најчешћи аускултаторни налаз код пацијената са ХОБП и пнеумонијом били су нискофони и полифони звиждуци, а такође су значајно чешће регистроване компликације у виду излива и апсцеса. Поред дуже хоспитализације, пацијенти са ХОБП и пнеумонијом примили су и значајно мање дозе кисеоника у односу на пацијенте са ХОБП а без пнеумоније. Наша студија говори да су пнеумоније високо превалентне и да захтевају дужу хоспитализацију и лечење што води већим трошковима, али да се уз адекватан третман превасходно комбинацијом више

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide, causing 3.23 million deaths in 2019. The incidence of pneumonia in patients with COPD is almost twice as high as in the general population. Globally, pneumonia is a cause of increased mortality and morbidity rates. A higher incidence of pneumonia and its association with increased mortality and more frequent hospitalizations, which increases the costs of treatment, has been observed in people diagnosed with COPD in comparison to the general population. The aim of this study was to examine the basic clinical features of pneumonia in patients with COPD, as well as to assess the differences in the clinical characteristics of COPD patients in relation to the presence of pneumonia. The study was designed as a case-control study. The study included patients hospitalized and treated at the pneumophysiology department of the Health Center in Kosovska Mitrovica, in the period from January 2017 to December 2019. Data for research purposes were obtained from the patients' medical records. The study included 110 patients with COPD, of which 30 (27.3%) had pneumonia and 80 (72.7%) were not diagnosed with pneumonia. Out of the total number of patients, 65 (59.1%) were males. Patients with pneumonia had statistically significantly lower mean values of leukocytes and neutrophils at admission, and significantly lower hematocrit values at discharge in comparison to patients without pneumonia. COPD patients who had pneumonia were significantly more often treated with antibiotic combination therapy (cephalosporins and fluoroquinolones) and macrolides. Statistically significantly, the most common auscultation findings in patients with COPD and pneumonia included low-pitched and polyphonic wheezes, and complications in the form of effusions and abscesses were also significantly more often registered. In addition to prolonged hospitalization, patients with COPD and pneumonia received significantly lower doses of oxygen compared to COPD patients without pneumonia. Our study shows that pneumonia is highly prevalent and requires long-term hospitalization and treatment, which leads to increased costs, however, it can be cured with adequate treatment, primarily using a combination of several antibiotics.

Кључне речи: хронична опструктивна болест плућа, пнеумонија, клиничке карактеристике

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, clinical features

Увод

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је трећи водећи узрок смрти у свету, узрокујући 3,23 милиона смртних случајева у 2019. години [1]. Дувански дим, аерозагађење, недостатак алфа 1 антитрипсина као и професионална изложеност се наводе као најчешћи узрочници ХОБП [2]. Клиничка манифестација ХОБП варира од асимптоматске до тешке респираторне инсуфицијенције, а од симптома код оболелих најчешће су присутни кашаљ и диспнеја, уз производњу веће количине спутума [3]. Терапијске опције ХОБП подразумевају престанак пушења, фармаколошку терапију и нефармаколошку терапију (рехабилитација, имунизација, третман анксиозности и депресије, оксигенотерапија, вентилаторна потпора, хируршки третман као што је булектомија или трансплатација плућа) [2].

Преваленција ХОБП је пет пута већа код особа старости изнад 65 година, у односу на особе млађе од 40 година [4]. Анализирајући географску дистрибуцију преваленције ХОБП, уочено је да је учесталост ХОБП повезана са степеном развоја једне земље, тачније већа учесталост ХОБП је забележана у мање развијеним земљама [5]. Преваленција ХОБП у југоисточној Азији је процењена на око 6,3%, а нешто већа је у Кини око 6,5% [4]. Новији подаци о учесталости ХОБП за Европу су оскудни, а према резултатима студије из 2017. године највећа преваленција ХОБП у Европи (26%) забележена је у граду Манчестер у Енглеској, док су најниже преваленције, испод 10%, забележене у Словенији, Шпанији и Португалији [6]. Просечна преваленција ХОБП у Европи, према студији из 2017. године, износила је 12,4% [6].

Код значајног броја пацијената хроничан ток ХОБП је праћен егзацербацијама [7]. Студије показују да је 30–50% егзацербација повезано са бактеријским, а 30–45% са вирусним инфекцијама респираторног тракта, док је трећина егзацербација непознате етиологије [8].

Пнеумонија се сматра независним ентитетом ХОБП и разликује се од других погоршања ХОБП инфективне природе [9]. Инциденција пнеумоније код пацијената са ХОБП је скоро двоструко већа у поређењу са општом

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide, causing 3.23 million deaths in 2019 [1]. Tobacco smoke, air pollution, alpha-1 antitrypsin deficiency as well as occupational exposure are considered the most common causes of COPD [2]. The clinical manifestation of COPD varies, ranging from asymptomatic to severe respiratory insufficiency, and the most common symptoms in patients include cough and dyspnea, with excessive sputum production [3]. COPD treatment options include smoking cessation, pharmacological therapy and non-pharmacological treatments (rehabilitation, immunization, treatment of anxiety and depression, oxygen therapy, ventilatory support, surgery such as bullectomy or lung transplantation) [2].

The prevalence of COPD is five times higher with persons over 65 years of age than in people under the age of 40 [4]. Analyzing the geographic distribution of COPD prevalence, it was observed that the incidence of COPD is associated with a country's level of development, and more precisely, a higher COPD incidence has been recorded in developing countries [5]. The prevalence of COPD in Southeast Asia was estimated at about 6.3%, and in China it was slightly higher i.e., about 6.5% [4]. Recent data on the European incidence of COPD are scarce, and according to the results of a study from 2017, the highest prevalence of COPD in Europe (26%) was recorded in the city of Manchester, England, while the lowest prevalence values i.e., <10%, were found in Slovenia, Spain and Portugal [6]. According to the study from 2017, the COPD mean prevalence in Europe was 12.4% [6].

The chronic course of COPD is accompanied with exacerbations in a significant number of patients [7]. Studies have shown that 30–50% of exacerbations are associated with bacterial respiratory infections and 30–45% of them with viral infections of the respiratory tract, while a third of exacerbations are of unknown etiology [8].

Pneumonia is considered an independent entity in COPD, to be distinguished from an infectious exacerbation of COPD [9]. The incidence of pneumonia in patients with COPD is almost twice as high compared to the general

популацијом, а присуство пнеумоније код пацијената са ХОБП је у позитивној корелацији са нивоом опструкције [10]. Већ у првој години након постављања дијагнозе ХОБП, ризик од развоја пнеумоније код оболелих од ХОБП је за 16 пута већи у односу на особе из опште популације [11]. Широм света пнеумонија је узрок повећаног морталитета и морбидитета. У земљама Европске уније 131.450 људи је 2016. године умрло од пнеумоније, што одговара стопи морталитета од 3% [12]. Највећа стопа морталитета је забележена код особа старијих од 70 година [12]. Већа учесталост пнеумонија и њихова повезаност са чешћом хоспитализацијом и већим моралитетом је примећена код особа са дијагнозом ХОБП у односу на општу популацију [12]. Према резултатима мултицентричне студије из Шпаније стопа морталитета код пацијената са ХОБП који развију пнеумонију износи 8% [13].

Циљ овог истраживања је испитивање основних клиничких карактеристика пнеумонија код пацијената са ХОБП, као и процена разлике у клиничким карактеристикама пацијената са ХОБП у односу на присуство пнеумоније, тачније разлике у клиничким карактеристикама између пацијената са ХОБП код којих је дијагностикована пнеумонија и оних са ХОБП код којих није потврђена дијагноза пнеумоније.

Материјал и метод

Тип студије, место и период истраживања

Истраживање је дизајнирано по типу студије случајева и контрола. Студијом је обухваћено 110 пацијената хоспитализованих и лечених на одељењу пнеумофизиологије Здравственог центра у Косовској Митровици, у периоду од јануара 2017. године до децембра 2019. године. За потребе истраживања и за коришћење података из медицинске документације добијена је сагласност Етичког комитета Здравственог центра Косовска Митровица (број 8693/1, датум 12.11.2021. године).

Пацијенти су за потребе истраживања подељени у две групе. Прву групу, групу оболелих, односно случајева, чинили су пацијенти са дијагнозама ХОБП и присутном пнеумонијом, а другу, контролну групу чинили су пацијенти са дијагнозом ХОБП али без присутне пнеумоније. При формирању контролне групе пацијенти са ХОБП, а без пнеумоније су групно мечовани према социодемографским карактеристикама са случајевима, односно пацијентима са ХОБП и пнеумонијом.

Инструмент истраживања

Подаци за потребе истраживања су добијени из медицинске документације пацијената. Из медицинске

population, and the presence of pneumonia in patients with COPD is in a positive correlation with the grade of obstruction [10]. In the first year after being diagnosed with COPD, the risk of developing pneumonia is 16 times higher in COPD patients compared to the general population [11]. Globally, pneumonia is the cause of increased mortality and morbidity. In the countries of the European Union, 131,450 people died of pneumonia in 2016, which corresponds to a mortality rate of 3% [12]. The highest mortality rate was recorded in people over 70 years of age [12]. A higher incidence of pneumonia and its association with more frequent hospitalizations and higher mortality rates has been observed in persons diagnosed with COPD in comparison to the general population [12]. According to the results of a multicenter study from Spain, the mortality rate was 8% in COPD patients who develop pneumonia [13].

The aim of this study was to examine the basic clinical features of pneumonia in patients with COPD, as well as to assess the differences in the clinical characteristics of COPD patients in relation to the presence of pneumonia, and more precisely, the differences in clinical characteristics between COPD patients who have been diagnosed with pneumonia and patients with COPD whose diagnosis of pneumonia has not been confirmed.

Material and method

Type of study, place and time period of the study

The study was designed as a case-control study. The study included 110 patients hospitalized and treated at the pneumophysiology department of the Health Center in Kosovska Mitrovica, in the period from January 2017 to December 2019. For research purposes as well as for the use of data from medical records, the consent of the Ethics Committee of the Kosovska Mitrovica Health Center (no. 8693/1, date November 12, 2021) was obtained.

Patients were divided into two groups for research purposes. The first group of patients i.e., the group of cases consisted of patients diagnosed with COPD and present pneumonia, and the second i.e., control group consisted of patients diagnosed with COPD but without the presence of pneumonia. When forming the control group, COPD patients without pneumonia were grouped by matching them with cases i.e., patients with COPD and pneumonia, according to their sociodemographic characteristics.

Research instrument

Data for research purposes were obtained from the patients' medical records. The following data included in the medical records were analyzed: patient sociodemographic

документације су анализирани следећи подаци: социодемографски подаци пацијената, подаци описа радиологије плућа, електрокардиограм, лабораторијски параметри (број леукоцита, фибриноген, CRP), подаци о примљеној терапији, као и подаци микробиолошке анализе спутума. За процену тежине ХОБП коришћени су резултати спроведених спирометријских испитивања (FEV1, FVC, FVC/FEV1) у стабилној фази болести и гасне анализе артеријске крви.

Од социодемографских података анализирани су: пол, узраст, образовање (основно/ средње/ високо), животне навике као што су пушачки статус (пушач/ бивши пушач/ непушач), конзумирање алкохола (да/ не), гојазност (да/ не), присуство коморбидитета, дужина хоспитализације у данима.

Примењена терапија је у овом истраживању подељена у четири категорије: антибиотска терапија, употреба бронходилататора, терапија кисеоником и физикална терапија. Микробиолошки резултати спутума су подељени у четири категорије налаза у зависности од врсте присутних патогена (негативан налаз/ налаз грам позитивних бактерија/ налаз грам негативних бактерија/ налаз гљивица). Аускултаторни налаз је подељен у пет категорија (негативан/ присутни пукоти/ присутни високотонски звиждуци/ присутни нискотонски звиждуци/ присутни полифони тонови). На крају су прикупљани и подаци о исходима лечења, тачније појави компликација (не/ излив/ апцес) или смртог исхода (да/ не).

Статистичка обрада података

Подаци су анализирани у корисничком пакету SPSS Windows, верзија 19. Ниво статистичке значајности је постављен на $p < 0,05$. Од дескриптивних метода коришћени су апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције (аритметичка средина) и мере дисперзије (стандардна девијација – SD). За испитивање разлика континуираних и категоријских варијабли коришћен је непараметријски Хи-квадрат тест и *Mann-Whitney U* тест за зависне узорке.

Резултати

Истраживање је обухватило 110 пацијената оболелих од ХОБП, од којих је 30 (27,3%) имало пнеумонију, док их је 80 (72,7%) било без пнеумоније. Од укупног броја пацијената, њих 65 (59,1%) је било мушког пола. Просечна старост пацијената са ХОБП била је $69,6 \pm 9,4$ година.

Пацијенти са ХОБП и пнеумонијом су били просечне старости $69,3 \pm 11,3$ година, док су пацијенти са ХОБП

data, chest radiograph data, electrocardiogram, laboratory parameters (number of leukocytes, fibrinogen, CRP), data on received therapy, as well as sputum microbiological analysis data. The results of spirometry tests (FEV1, FVC, FVC/FEV1) conducted in the stable phase of the disease and arterial blood gas tests were used to assess the severity of COPD.

The following sociodemographic data were analyzed: sex, age, education level (primary/secondary/high), lifestyle habits such as smoking status (smoker/ex-smoker/non-smoker), alcohol consumption (yes/no), obesity (yes/no), presence of comorbidities, length of hospital stay in days.

The therapy applied in this study was divided into four categories: antibiotic therapy, use of bronchodilators, oxygen therapy, and physical therapy. The results of sputum microbiological analysis were divided into four categories of findings, depending on the type of pathogens present (negative/Gram-positive bacteria/Gram-negative bacteria/fungi). The auscultation findings were divided into five categories (negative/crackles/high-pitched wheezes/low-pitched wheezes/polyphonic sounds). Finally, data on the treatment outcomes i.e., the occurrence of complications (no/effusion/abscess) or death (yes/no) were also collected.

Statistical data analysis

Data were analyzed using the SPSS Windows user package, version 19. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. The descriptive methods included absolute and relative numbers, measures of central tendency (arithmetic mean) and measures of dispersion (standard deviation - SD). The non-parametric Chi-square test was used to examine the differences between continuous and categorical variables, as well as the Mann-Whitney U test for dependent samples.

Results

The study included 110 patients with COPD, of which 30 (27.3%) had pneumonia, while 80 (72.7%) of them were without pneumonia. Of the total number of patients, 65 (59.1%) were male. The average age of COPD patients was 69.6 ± 9.4 years.

The average age of patients with COPD and pneumonia was 69.3 ± 11.3 years, while the average age of COPD patients without pneumonia was 69.7 ± 8.8 years, with no significant difference in age found between these two groups of patients (Table 1). The largest number of patients (82.7%) had completed secondary education. One half of patients

без пнеумоније били просечне старости $69,7 \pm 8,8$ година, без значајне разлике у узрасту између ове две групе пацијената (табела 1). Највећи број пацијената (82,7%) имао је завршену средњу школу. Половина пацијената са ХОБП (50%) су били пушачи, 18,2% бивши пушачи, док су 31,8% пацијената чинили непушачи. Без статистичке значајности, у групи пацијената са ХОБП и пнеумонијом процентуално је више било пушача у односу на групу пацијената без пнеумоније. Алкохол је редовно конзумирао само један (0,9%) пацијент са ХОБП који је имао и пнеумонију. Од укупног броја пацијената гојазност је регистрована код 19 (17,3%). Статистички значајно, испитаници са ХОБП без пнеумоније су у већем проценту били у вези или браку у поређењу са испитаницима са ХОБП и пнеумонијом.

Од укупног броја пацијената са ХОБП, њих 24 (21,8%) је имало дијабетес мелитус тип 2, 78 (70,9%) је имало хипертензију, 4 (3,6%) је имало инфаркт миокарда, док је 19 (17,3%) имало менталне проблеме. Између две групе пацијената (случајева и контрола) нису уочене статистички значајне разлике у учесталости коморбидитета (табела 1).

with COPD (50%) were smokers, 18.2% were ex-smokers, while 31.8% of patients were non-smokers. The percentage of smokers was higher in the group of patients with COPD and pneumonia compared to the group of patients without pneumonia, with no statistical significance. Alcohol was regularly consumed by only one (0.9%) patient with COPD who also had pneumonia. Out of the total number of subjects, obesity was registered in 19 (17.3%) patients. A higher percentage of COPD patients without pneumonia were in a relationship or married in comparison to subjects with COPD and pneumonia, which is statistically significant.

The total number of COPD patients included 24 (21.8%) subjects who had type 2 diabetes mellitus, 78 (70.9%) who had hypertension, 4 (3.6%) who had myocardial infarction, while 19 (17.3%) of them had mental health problems. No statistically significant differences in the incidence of comorbidities were found between the two groups of patients (cases and controls) (Table 1).

Табела 1. Разлика у социодемографским карактеристикама пацијената са ХОБП у односу на присуство пнеумоније

Table 1. Differences in the sociodemographic characteristics of COPD patients in relation to the presence of pneumonia

	Варијабле <i>Variables</i>	ХОБП са	ХОБП без	Укупно (%) <i>Total (%)</i>	p вредност <i>p value</i>
		пнеумонијом (%) <i>COPD with pneumonia (%)</i>	пнеумоније (%) <i>COPD without pneumonia (%)</i>		
Пол <i>Gender</i>	Мушкарци / <i>Males</i>	16 (53,3)	49 (61,3)	65 (59,1)	0,452
	Жене / <i>Females</i>	14 (46,7)	31 (38,8)	45 (40,9)	
Старост (године) <i>Age (years)</i>	Средња вредност±SD <i>Mean±SD</i>	69,3±11,3	69,7±8,8	69,6±9,4	0,862
Статус везе <i>Relationship status</i>	Слободан / <i>Single</i>	14 (46,7)	11 (13,8)	16 (22,7)	0,001
	У вези / <i>In a relationship</i>	16 (53,3)	69 (86,3)	14 (77,3)	
Образовање <i>Education level</i>	Основно / <i>Primary</i>	4 (13,3)	10 (12,5)	14 (12,7)	0,796
	Средње / <i>Secondary</i>	24 (80,0)	67 (83,8)	91 (82,7)	
	Високо / <i>High</i>	2 (6,7)	3 (3,8)	5 (4,5)	
Пушење <i>Smoking</i>	Непушач / <i>Non-smoker</i>	12 (40,0)	23 (28,8)	35 (31,8)	0,138
	Бивши пушач / <i>Ex smoker</i>	2 (6,7)	18 (22,5)	20 (18,2)	
	Пушач / <i>Smoker</i>	16 (53,3)	39 (48,8)	55 (50,0)	
Алкохол <i>Alcohol</i>	Не / <i>No</i>	29 (96,7)	80 (100,0)	109 (99,1)	0,273
	Да / <i>Yes</i>	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Гојазност <i>Obesity</i>	Не / <i>No</i>	26 (86,7)	65 (81,2)	91 (82,7)	0,503
	Да / <i>Yes</i>	4 (13,3)	15 (18,8)	19 (17,3)	
Дијабетес мелитус тип 2 <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	Нема / <i>None</i>	24 (80,0)	62 (77,5)	86 (78,2)	0,777
	Има / <i>Yes</i>	6 (20,0)	18 (22,5)	24 (21,8)	
Артеријска хипертензија <i>Arterial hypertension</i>	Нема / <i>None</i>	12 (40,0)	20 (25,0)	32 (29,1)	0,123
	Има / <i>Yes</i>	18 (60,0)	60 (75,0)	78 (70,9)	
Инфаркт миокарда <i>Myocardial infarction</i>	Нема / <i>None</i>	30 (100,0)	76 (95,0)	106 (96,4)	0,573
	Има / <i>Yes</i>	0 (0,0)	4 (5,0)	4 (3,6)	
Ментални проблеми <i>Mental health problems</i>	Нема / <i>None</i>	26 (88,7)	65 (81,2)	91 (82,7)	0,584
	Има / <i>Yes</i>	4 (13,3)	15 (8,8)	19 (17,3)	

SD – стандардна девијација

SD – standard deviation

Генерално, од укупног броја пацијената са ХОБП највећи број, њих 49 (44,5%) је лечен комбинованом терапијом, 20 (18,2) је лечено цефалоспоринима, 16 (14,5%) је лечено хинолонима, 11 (10,0%) макролидима, 8 (7,6%) сулфонамидима и триметопримом. Пацијенти са ХОБП који су имали пнеумонију су значајно чешће ($p=0,006$) лечени комбинованом терапијом антибиотика која је углавном подразумевала комбинацију цефалоспорина и флуорохинолона (случајеви 60,0% vs. контроле 38,8%) и макролидима (случајеви 13,3% vs. контроле 8,8%) у односу на пацијенте без пнеумоније (табела 2). Скоро сви пацијенати са ХОБП, тачније њих 100 (90,9%) је лечено комбинованом бронходилататорном терапијом. Шездесет шест (60,0%) пацијената је било на кисеоничкој терапији, док су само два (1,8%) пацијента била на физикалној терапији и то пацијенти без пнеумоније. Између групе случајева (ХОБП са пнеумонијом) и контрола (ХОБП без пнеумоније) нису уочене статистички значајне разлике у учесталости примене физикалне терапије, терапије бронходилататорима или кисеоником (табела 2).

In general, of the total number of COPD patients, the largest number i.e., 49 (44.5%) of them were treated with combination therapy, and 20 (18.2) patients were treated with cephalosporins, 16 (14.5%) were treated with quinolones, 11 (10.0 %) with macrolides, while 8 (7.6%) patients were treated with sulfonamides and trimethoprim. COPD patients who had pneumonia were significantly more often ($p=0.006$) treated with antibiotic combination therapy, which mostly included a combination of cephalosporins and fluoroquinolones (cases 60.0% vs. controls 38.8%) and with macrolides (cases 13.3% vs. controls 8.8%) compared to patients without pneumonia (Table 2). Almost all patients with COPD, i.e. 100 of them (90.9%), were treated with combination bronchodilator therapy. Sixty-six (60.0%) patients received oxygen therapy, while only two (1.8%) patients received physical therapy and those were patients without pneumonia. No statistically significant differences in the application frequency of physical therapy, bronchodilator or oxygen therapy were observed between the groups of cases (COPD with pneumonia) and controls (COPD without pneumonia) (Table 2).

Табела 2. Разлика у клиничким карактеристикама пацијената са ХОБП у односу на присуство пнеумоније

Table 2. Differences in the clinical characteristics of COPD patients in relation to the presence of pneumonia

Варијабле <i>Variables</i>	Групе <i>Groups</i>	ХОБП са пнеумонијом (%) <i>COPD with pneumonia (%)</i>	ХОБП без пнеумоније (%) <i>COPD without pneumonia (%)</i>	Укупно (%) <i>Total (%)</i>	р вредност <i>p value</i>
Антибиотици <i>Antibiotics</i>	Не / No	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,9)	0,006
	Пеницилини / <i>Penicillins</i>	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,8)	
	Цефалоспорини / <i>Cephalosporins</i>	4 (13,3)	16 (20,0)	20 (18,2)	
	Флуорохинолони <i>Fluoroquinolones</i>	4 (13,3)	12 (15,0)	16 (14,5)	
	Макролиди / <i>Macrolides</i>	4 (13,3)	7 (8,8)	11 (10,0)	
	Суфонамиди и триметоприм <i>Sulfonamides and trimethoprim</i>	0 (0,0)	8 (10,0)	8 (7,3)	
	Тетрациклин / <i>Tetracycline</i>	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,9)	
	Пенеми / <i>Penems</i>	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,8)	
	Комбиновани / <i>Combinations</i>	18 (60,0)	31 (38,8)	49 (44,5)	
Бронходилататори <i>Bronchodilators</i>	Не / No	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,179
	Теофилински / <i>Theophylline</i>	2 (6,7)	1 (1,3)	3 (2,7)	
	Б-2 агонисти / <i>B-2 agonists</i>	0 (0,0)	3 (3,8)	3 (2,7)	
	Кортикостероиди <i>Corticosteroids</i>	1 (3,3)	2 (2,5)	3 (2,7)	
	Комбиновани / <i>Combinations</i>	26 (86,7)	74 (92,5)	100 (90,9)	
Терапија кисеоником <i>Oxygen therapy</i>	Не / No	14 (46,7)	30 (37,5)	44 (40,4)	0,382
	Да / Yes	16 (53,3)	50 (62,5)	66 (60,0)	
Физикална терапија <i>Physical therapy</i>	Не / No	30 (100,0)	78 (97,5)	108 (98,2)	0,382
	Да / Yes	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,8)	
Култура спутума <i>Sputum culture test</i>	Негативна / <i>Negative</i>	18 (60,0)	41 (51,2)	59 (53,6)	0,697
	Г+ / G+	4 (13,3)	8 (10,0)	12 (10,9)	
	Г- / G-	4 (13,3)	16 (20,0)	20 (18,2)	
	Гљивична / <i>Fungal</i>	4 (13,3)	15 (18,8)	19 (17,3)	
	Негативан / <i>Negative</i>	4 (13,3)	7 (8,8)	11 (10,0)	0,002
Аускултација плућа <i>Lung auscultation findings</i>	Пукоти / <i>Crackles</i>	4 (13,3)	45 (56,2)	49 (44,5)	
	Нискотонски / <i>Low-pitched</i>	12 (40,0)	16 (20,0)	28 (25,5)	
	Високотонски / <i>High-pitched</i>	4 (13,3)	7 (8,8)	11 (10,0)	
	Полифони / <i>Polyphonic</i>	6 (20,0)	5 (6,2)	11 (10,0)	
Варијабле <i>Variables</i>		ХОБП са пнеумонијом (%) <i>COPD with pneumonia (%)</i>	ХОБП без пнеумоније (%) <i>COPD without pneumonia (%)</i>		р вредност <i>p value</i>
Количина кисеоника (Л) / <i>Amount of oxygen (L)</i>			1,00±1,05	2,13±0,22	0,001
Дужина хоспитализације (дани) / <i>Length of hospital stay (days)</i>			16,68±10,61	12,10±7,26	0,031
Број хоспитализација у току године / <i>Number of hospitalizations during a year</i>			1,46±0,73	1,38±0,58	0,557

SV – средња вредност, SD – стандардна девијација

SV – mean, SD – standard deviation

Код више од половине пацијената (59 или 53,6%) културе спутума су биле негативне. Међу пацијентима са ХОБП код којих су културе биле позитивне, код њих 12 (10,9%) је била изолована Г+ бактерија, код 20 (18,2%) пацијената су изоловане Г- бактерије, док су гљивице изоловане код 19 (17,3%) пацијената (табела 2). Између пацијената са ХОБП који су имали пнеумонију и

The results of sputum culture tests were negative in more than half of the patients (59 or 53.6%). Among COPD patients with positive sputum culture results, G+ bacteria were isolated in 12 (10.9%) patients, G- bacteria were detected in 20 (18.2%) patients, and fungi were found in 19 (17.3%) patients (Table 2). No statistically significant difference was found in the number of positive sputum cultures

оних без пнеумоније није уочена статистички значајна разлика у броју позитивних култура спутума и изолованим микроорганизмима.

Као најчешћи узрочници пнеумонија код оболелих са ХОБП су изоловани *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Пацијенти са ХОПБ и пнеумонијом (случајеви) су примили статистички значајно мању количину кисеоника ($1,00 \pm 1,05$ Л) у односу на пацијенте без пнеумоније (контроле) ($2,13 \pm 0,22$ Л) ($p=0,001$). Такође, пацијенти са ХОБП и пнеумонијом су били значајно дуже хоспитализовани ($16,68 \pm 10,61$ дана) у односу на пацијенте без пнеумоније ($12,10 \pm 7,26$ дана) ($p=0,031$) (табела 2).

Статистички значајно ($p=0,002$), најчешћи аускултаторни налаз код пацијената са ХОБП и пнеумонијом били су нискотонски (40,0%) и полифони (20,0%) звиждуци, док су код пацијената без пнеумоније најчешће аускултаторно забележени пукоти (56,2%) и нискотонски звиждуци (20,0%) (табела 2).

Између група случајева и контрола подељених у односу на присуство пнеумоније није уочена статистички значајна разлика у просечним вредностима SaO₂, FEV₁, FVC и FVC/FEV₁ на пријему. На отпусту, статистички значајно пацијенти са ХОБП и пнеумонијом су имали веће вредности SaO₂ у односу на пацијенте без пнеумоније, док слична значајна разлика за FEV₁, FVC и FVC/FEV₁ није уочена између две посматране групе пацијената (табела 3).

Табела 3. Разлике у просечним вредностима SaO₂ и спирометријских параметара на пријему и отпусту испитаника са ХОБП у односу на присуство пнеумоније

Време Time	Варијабле Variables	ХОБП са пнеумонијом SV±SD COPD with pneumonia SV±SD	ХОБП без пнеумоније SV±SD COPD without pneumonia SV±SD	р вредност* p value*
На пријему At admission	SaO ₂	89,06±17,30	90,41±6,81	0,314
	FEV ₁	59,33±22,46	59,88±19,94	0,848
	FVC	78,56±19,61	75,40±21,75	0,471
	FVC/FEV ₁	62,19±17,42	62,08±15,51	0,848
На отпусту At discharge	SaO ₂	96,37±1,92	94,62±4,84	0,030
	FEV ₁	65,04±27,68	57,18±21,73	0,747
	FVC	91,14±16,22	84,25±16,82	0,334
	FVC/FEV ₁	56,90±15,48	57,17±9,69	0,894

*Mann-Whitney U тест

SV – средња вредност, SD – стандардна девијација

Пацијенти са пнеумонијом су на пријему имали статистички значајно ($p=0,020$) мање просечне вредности леукоцита ($11,05 \pm 5,56$ vs. $15,82 \pm 7,88$) и неутрофила ($76,19 \pm 16,12$ vs. $82,67 \pm 13,07$) у крви у односу на пацијенте без пнеумоније.

and isolated microorganisms between COPD patients who had pneumonia and those without pneumonia.

Moraxella catarrhalis, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated as the most common causes of pneumonia in patients with COPD.

Patients with COPD and pneumonia (cases) received statistically significantly lower amounts of oxygen (1.00 ± 1.05 L) compared to patients without pneumonia (controls) (2.13 ± 0.22 L) ($p=0.001$). Also, the length of hospital stay in patients with COPD and pneumonia was significantly longer (16.68 ± 10.61 days) compared to patients without pneumonia (12.10 ± 7.26 days) ($p=0.031$) (Table 2).

Statistically significantly ($p=0.002$), the most common auscultation findings in patients with COPD and pneumonia included low-pitched (40.0%) and polyphonic (20.0%) wheezes, while crackles (56.2 %) and low-pitched wheezes (20.0%) were recorded as the most common auscultation findings in patients without pneumonia (Table 2).

No statistically significant difference was observed in the mean values of SaO₂, FEV₁, FVC and FVC/FEV₁ at admission between the case and control groups divided in respect to the presence of pneumonia. At discharge, patients with COPD and pneumonia had statistically significantly higher SaO₂ values compared to patients without pneumonia, while no similar significant difference in FEV₁, FVC and FVC/FEV₁ was found between the two studied groups of patients (Table 3).

Table 3. Differences in the mean values of SaO₂ and spirometry parameters at admission and at discharge of subjects with COPD in relation to the presence of pneumonia

*Mann-Whitney U test

SV – mean, SD – standard deviation

At admission, patients with pneumonia had statistically significantly ($p=0.020$) lower mean values of leukocytes (11.05 ± 5.56 vs. 15.82 ± 7.88) and neutrophils (76.19 ± 16.12 vs. $82,67 \pm 13.07$) in blood compared to patients without pneumonia.

јенте без пнеумоније (табела 4). На отпусту су пацијенти са ХОБП и пнеумонијом имали статистички значајно мање вредности хематокрита ($0,39 \pm 0,06$ vs. $0,41 \pm 0,05$) у односу на пацијенте без пнеумоније. Значајне разлике у просечним вредностима осталих параметара из крвне слике нису уочене (табела 4).

Табела 4. Разлике у просечним вредностима лабораторијских параметара на пријему и отпусту испитаника са ХОБП у односу на присуство пнеумоније

pneumonia (Table 4). At discharge, patients with COPD and pneumonia had statistically significantly lower hematocrit values (0.39 ± 0.06 vs. 0.41 ± 0.05) compared to patients without pneumonia. No significant differences were determined in the mean values of other blood count parameters (Table 4).

Table 4. Differences in the mean values of laboratory parameters at admission and at discharge of subjects with COPD in relation to the presence of pneumonia

Време Time	Варијабле Variables	ХОБП са пнеумонијом SV±SD COPD with pneumonia SV±SD	ХОБП без пнеумоније SV±SD COPD without pneumonia SV±SD	р вредност* p value*
На пријему At admission	Леукоцити / Leukocytes	11,05±5,56	15,82±7,88 12,92±9,13	0,002
	Лимфоцити / Lymphocytes	15,35±9,13	82,67±13,07	0,139
	Неутрофили / Neutrophils	76,19±16,12	4,54±0,71	0,022
	Еритроцити / Erythrocytes	4,52±0,54	136,90±23,13	0,739
	Хемоглобин / Hemoglobin	139,90±17,10,	0,41±0,06	0,491
	Хематокрит / Hematocrit	0,41±0,05	273,85±112,23	0,880
	Тромбоцити / Thrombocytes	286,56±93,15	84,25±16,82	0,379
На отпусту At discharge	Леукоцити / Leukocytes	10,22±4,64	10,11±3,97 19,03±9,62	0,996
	Лимфоцити / Lymphocytes	22,32±10,68	19,03±9,62	0,179
	Неутрофили / Neutrophils	70,04±11,02	72,26±16,11	0,398
	Еритроцити / Erythrocytes	4,84±2,24	4,70±2,02	0,764
	Хемоглобин / Hemoglobin	134,12±20,97	138,81±17,61	0,514
	Хематокрит / Hematocrit	0,39±0,06	0,41±0,05	0,050
	Тромбоцити / Thrombocytes	275,83±105,88	273,17±106,29	0,894
На пријему At admission	CRP	51,12±82,29	76,51±58,38	0,001
	SE (1 сат) / SE (1 hour)	37,46±35,34	48,23±32,91	0,051
	SE (2 сат) / SE (2 hours)	62,33±40,26	75,02±33,34	0,148
	ALT	31,72±48,02	28,61±21,62	0,440
	AST	46,52±107,22	31,83±29,02	0,946
	Фибриноген / Fibrinogen	14,49±7,94	17,24±6,64	0,036
	LDH	426,80±185,64	469,14±162,09	0,570
На отпусту At discharge	CRP	9,05±11,50	17,39±32,12	0,140
	SE (1 сат) / SE (1 hour)	31,11±28,03	30,77±25,84	0,960
	SE (2 сат) / SE (2 hours)	48,59±34,50	65,72±29,09	0,049
	ALT	34,50±18,42	27,00±14,33	0,356
	AST	41,33±32,06	27,10±6,90	0,587
	Фибриноген / Fibrinogen	12,29±6,33	13,10±4,69	0,661
	LDH	/	/	/
На пријему At admission	Холестерол / Cholesterol	5,17±1,24	5,08±1,20	0,767
	Триглицериди / Triglycerides	1,33±0,78	1,28±0,64	0,991
	Албумини / Albumins	41,12±5,62	39,40±6,44	0,215
	Протеини / Proteins	71,58±8,08	71,43±8,89	0,800
	Уреа / Urea	10,05±5,58	9,30±8,67	0,449
	Креатинин / Creatinine	107,90±60,65	97,95±28,57	0,887
	Алкална резерва / Alkaline reserve	19,95±8,00	22,85±3,02	0,015
	Калијум / Potassium	4,51±0,74	4,81±0,82	0,171
	Натријум / Sodium	143,64±4,60	143,48±5,15	0,807

Време Time	Варијабле Variables	ХОБП са пнеумонијом SV±SD COPD with pneumonia SV±SD	ХОБП без пнеумоније SV±SD COPD without pneumonia SV±SD	p вредност* p value*
На отпусту At discharge	Холестерол / Cholesterol	5,35±2,62	4,60±3,12	0,853
	Триглицериди / Triglycerides	1,82±1,23	1,52±0,98	0,874
	Албумини / Albumins	31,35±0,49	35,79±7,92	0,025
	Протеини / Proteins	64,53±17,72	68,75±9,23	0,581
	Уреа / Urea	10,50±3,74	9,78±6,50	0,256
	Креатинин / Creatinine	108,64±46,09	113,92±42,09	0,407
	Алкална резерва / Alkaline reserve	21,80±1,48	25,50±2,02	0,004
	Калијум / Potassium	4,42±0,83	4,55±0,57	0,536
	Натријум / Sodium	141,25±5,36	142,16±5,32	0,399

*Mann-Whitney U тест

SV – средња вредност, SD – стандардна девијација, CRP – C-реактивни протеин, SE – седиментација еритроцита, ALT – аланин-аминотрансфераза, AST – аспартат-аминотрансфераза, LDH – лактат дехидрогеназа

*Mann-Whitney U test

SV – mean, SD – standard deviation, CRP – C-reactive protein, SE – erythrocyte sedimentation rate, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, LDH – lactate dehydrogenase

Независно од присуства пнеумоније код пацијената са ХОБП вредности CRP-а, седиментације еритроцита и фибриногена су биле веће на пријему него на отпусту из болнице, док су разлике у осталим биохемијским параметрима као што су ALT, AST и LDH биле минималне када се упореде подаци са пријема и отпуста из болнице.

Irrespective of the presence of pneumonia in COPD patients, the values of CRP, erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen concentration were higher at admission to than at discharge from hospital, while the differences in other biochemical parameters such as ALT, AST and LDH were minimum when comparing the data at admission to hospital and those at discharge.

Пацијенти са ХОБП и пнеумонијом су на пријему имали статистички значајно мање просечне вредности CRP-а (51,12±82,29 vs. 76,51±58,38, p=0,001), SE (1 сат) (37,46±35,34 vs. 48,23±32,91, p=0,051) и фибриногена (14,49±7,94 vs. 17,24±6,64, p=0,036) у односу на пацијенте без пнеумоније (табела 4). На отпусту су пацијенти са ХОБП и пнеумонијом имали статистички значајно мање вредности SE (2 сат) (48,59±34,50 vs. 65,72±29,09, p=0,049) у односу на пацијенте без пнеумоније. Значајне разлике у просечним вредностима осталих параметара из крвне слике нису уочене (табела 4).

Patients with COPD and pneumonia had statistically significantly lower mean values of CRP (51.12±82.29 vs. 76.51±58.38, p=0.001), SE (1 hour) (37.46± 35.34 vs. 48.23±32.91, p=0.051) and fibrinogen (14.49±7.94 vs. 17.24±6.64, p=0.036) at admission compared to patients without pneumonia (Table 4). At discharge, patients with COPD and pneumonia had statistically significantly lower SE values (2 hours) (48.59±34.50 vs. 65.72±29.09, p=0.049) compared to patients without pneumonia. No significant differences were observed in the mean values of other blood count parameters (Table 4).

Када су у питању вредности липида, протеина и електролита у крви мерених на пријему и отпусту код пацијената са ХОБП, није уочена статистички значајна разлика у њиховим просечним вредностима у крви између група пацијената са и без пнеумонија (табела 4). Међутим, на пријему су пацијенти са ХОБП и пнеумонијом статистички значајно имали ниже вредности алкалне резерве (19,95±8,00 vs. 22,85±3,02, p=0,015) у односу на пацијенте без пнеумоније. На отпусту су такође уочене статистички значајно ниже вредности алкалних резерви (21,80±1,48 vs. 25,50±2,02, p=0,004) и албумина (31,35±0,49 vs. 35,79±7,92, p=0,025) код пацијената са пнеумонијом у односу на пацијенте са ХОБП али без пнеумоније (табела 4).

When it comes to the values of lipids, proteins and electrolytes in blood measured in patients with COPD at admission and at discharge, no statistically significant difference was found in their mean blood values between the groups of patients with and without pneumonia (Table 4). However, at admission, patients with COPD and pneumonia had statistically significantly lower values of alkaline reserve (19.95±8.00 vs. 22.85±3.02, p=0.015) compared to patients without pneumonia. At discharge, statistically significantly lower values of alkaline reserve (21.80±1.48 vs. 25.50±2.02, p=0.004) and albumins (31.35±0.49 vs. 35.79±7.92, p=0.025) were also determined in patients with pneumonia compared to COPD patients without pneumonia (Table 4).

No complications were registered in COPD patients with-

Код пацијената са ХОБП без пнеумоније нису регистроване компликације, док су код пацијената са ХОБП и пнеумонијом статистички значајно чешће ($p=0,001$) регистроване компликације у виду излива (8 или 26,7%) и апсцес (1 или 0,9%). Између група пацијената подељених у односу на присуство пнеумоније на случајеве и контроле није уочена статистички значајна разлика у односу на учесталост смртног исхода (табела 5).

Табела 5. Разлика у учесталости компликација и смртног исхода код пацијената са ХОБП у односу на присуство пнеумоније

Варијабле <i>Variables</i>	Групе <i>Groups</i>	ХОБП са пнеумонијом (%) <i>COPD with pneumonia (%)</i>	ХОБП без пнеумоније (%) <i>COPD without pneumonia (%)</i>	Укупно (%) <i>Total (%)</i>	р вредност* <i>p value*</i>
Компликације <i>Complications</i>	Не / <i>No</i>	21 (70,0)	80 (100,0)	101 (91,8)	0,001
	Излив / <i>Effusion</i>	8 (26,7)	0 (0,0)	8 (7,3)	
	Апсцес / <i>Abscess</i>	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Смртни исход <i>Death</i>	Не / <i>No</i>	29 (96,7)	70 (87,5)	99 (90,0)	0,283
	Да / <i>Yes</i>	1 (3,3)	10 (12,5)	11(10,0)	

* χ^2 тест

Дискусија

Настанак пнеумоније код пацијената са ХОБП повећава смртност ових пацијената и нарушава квалитет живота. Како је ово озбиљно стање, оно захтева брзу и рану дијагностику у циљу добијања правовременог и одговарајућег третмана. То није баш увек практично изводљиво, па је често дијагноза пнеумонија код пацијената са ХОБП врло отежана и одложена јер симптоми указују на велики број других стања [2]. Осим тога што доводи до преране смрти, појава пнеумонија код пацијената са ХОБП продужава хоспитализацију и повећава трошкове лечења што представља својеврстан терет за здравствене системе [14].

У нашој студији половина пацијената са ХОБП је пријавила да су пушачи, што се поклапа са подацима у другим студијама где се код око 50% пушача дијагностикује ХОБП [15]. Како је пушење један од главних фактора ризика за развој ХОБП, овакви резултати нису изненађујући.

Око 30% хоспитализованих пацијената са ХОБП у нашој студији имало је дијагнозу пнеумоније. У студији Лиебермана и сарадника 19% испитаника који су имали ХОБП имали су и пнеумонију, док је код 10% нових случајева пнеумоније накнадно дијагностикована ХОБП [16]. Инциденција пнеумоније у општој популацији Шпаније се креће од 1,98 до 23,74 на 1000 особа/година, односно просечна инциденција износи око 4,63% [17]. Свакако да је ХОБП један од предиспони-

out pneumonia, while complications in the form of effusions (8 or 26.7%) and abscesses (1 or 0.9%) were registered statistically significantly more often ($p=0.001$) in patients with COPD and pneumonia. No statistically significant difference was found in relation to the incidence of deaths between the groups of patients divided into cases and controls in respect to the presence of pneumonia (Table 5).

Table 5. Differences in the incidence of complications and deaths in COPD patients in relation to the presence of pneumonia

* χ^2 test

Discussion

The development of pneumonia in COPD patients increases the mortality of these patients and impairs their quality of life. As this is a serious condition, it requires quick and early diagnosis in order to receive timely and adequate treatment. This is not always practically applicable, so the diagnosis of pneumonia in patients with COPD is often very difficult and delayed because the symptoms indicate a great number of other conditions [2]. In addition to leading to premature deaths, the occurrence and development of pneumonia in COPD patients prolongs hospitalization and increases the cost of treatment, which represents a kind of burden on healthcare systems [14].

In this study, half of COPD patients reported being smokers, which is consistent with data obtained in other studies where about 50% of smokers have been diagnosed with COPD [15]. As smoking is one of the main risk factors for the development of COPD, these results are not surprising.

In our study, about 30% of hospitalized COPD patients had a diagnosis of pneumonia. In a study by Lieberman et al., 19% of subjects who had COPD also had pneumonia, while 10% of new cases of pneumonia were subsequently diagnosed with COPD [16]. The incidence of pneumonia in the general population of Spain ranges from 1.98 to 23.74 per 1000 persons/year, that is, the average incidence is about 4.63% [17]. Certainly, COPD is one of the predisposing factors for the development of pneumonia [17], so the incidence of pneumonia is expected to be up to six times

рајућих фактора за развој пнеумонија [17], па се код оболелих од ХОПБ очекује већа учесталост пнеумоније и до шест пута [18]. Главни конфаундинг фактор веће учесталости пнеумонија код оболелих од ХОБП је старији узраст.

Најчешћи коморбидитет код наших пацијената са ХОБП била је хипертензија, без значајне разлике између испитиваних група пацијената са и без пнеумоније. Овај резултат је сличан резултатима у другим студијама где су као најчешћи коморбидитети код оболелих од ХОБП уочени хипертензија и кардиоваскуларне болести [19], као и дијабетес [20]. Са старијим узрастом пацијената расте и учесталост ХОБП, али и број коморбидитета пореклом од кардиоваскуларног система.

Најчешће коришћена терапија у лечењу ХОБП пацијената наше студије се заснивала на комбинованој бронходилататорној терапији (91,8%) што је случај и у осталим студијама [21], затим кисеоничној 59,6% и физикалној 1,8%, и није се значајно разликовала у групи пацијената са и без пнеумоније. За разлику од стандардне терапије ХОБП, у случају појаве пнеумонија код ових болесника уочена је чешћа употреба антибиотика. Пнеумонија код наших пацијената са ХОБП је лечена најчешће цефалоспоринима, нешто мање хинолонима, док само 8,2% пацијената није лечено антибиотиком. Примена антибиотика у осталим студијама је зависила од налаза културе и резистентности бактерија, а и од економске исплативости и доктрине лечења, па је поређење резултата наше студије отежано [22]. Генерално, терапију пнеумонија је потребно базирати на антибиотиком на основу налаза културе, у складу са протоколима лечења и економским могућностима од којих зависи доступност лекова.

Код наших пацијената микробиолошка култура спутума у нешто више од половине случајева је била негативна. Код позитивних култура чешће су изоловане грам позитивне него грам негативне бактерије, а на трећем месту су биле гљивице. У другим истраживањима културом спутума су такође чешће биле изоловане грам позитивне бактерије, а потом грам негативне бактерије, што се поклапа са резултатима наше студије [23]. Као најчешћи узрочници пнеумонија у нашој студији су изоловани *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. У другим студијама најчешће изоловане бактерије код пацијената код којих је дошло до погоршања ХОБП развојем пнеумоније биле су *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [24]. Није занемарљив податак да је код 17,3% наших пацијената из култура изолована гљивица. То је у корелацији са терапијом ХОБП болести, односно кортикостероидном терапијом која

higher in patients with COPD [18]. The main confounding factor of a higher incidence of pneumonia in COPD patients is old age.

Hypertension was the most common comorbidity in our patients with COPD, with no significant difference between the studied groups of patients with and without pneumonia. This finding is similar to the results of other studies where hypertension and cardiovascular diseases [19], as well as diabetes [20], have been identified as the most common comorbidities in COPD patients. As patients get older, the incidence of COPD also increases, as does the number of comorbidities originating from the cardiovascular system.

The therapy most commonly used in the treatment of COPD patients in our study was based on combination bronchodilator therapy (91.8%), which is also the case in other studies [21], followed by oxygen therapy 59.6% and physical therapy 1.8%, and it was not significantly different in the groups of patients with and without pneumonia. Unlike standard COPD therapy, more frequent use of antibiotics was observed in the case of pneumonia developed in these patients. In our COPD patients, pneumonia was treated mostly with cephalosporins, and to a lesser degree with quinolones, while only 8.2% of patients were not treated with antibiotics. The use of antibiotics in other studies depended on bacteria culture test findings and bacterial resistance, as well as on cost effectiveness and treatment methods, therefore, it is difficult to make comparisons regarding the results of our study [22]. In general, the treatment of pneumonia should be based on antibiotics according to culture test findings, as well as in accordance with treatment protocols and economic opportunities which affect the availability of medicines.

In our patients, the microbiological sputum culture tests were negative in slightly more than half of the cases. In the case of positive culture results, Gram-positive bacteria were isolated more often than Gram-negative bacteria, followed by fungi in the third place. In other studies, Gram-positive bacteria have also been isolated, by sputum culture tests, more often than Gram-negative bacteria, which corresponds to the results of our study [23]. *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated as the most common causes of pneumonia in our study. In other studies, the most frequently isolated bacteria in patients who had COPD exacerbations with pneumonia include *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* [24]. It should be noted that 17.3% of our patients had a fungus isolated using culture tests. This is in correlation with COPD treatment i.e., corticosteroid therapy, which leads to immunosuppression that is suitable for the growth of fungi.

доводи до имуносупресије и на тај начин представља погодно место за развој гљивица.

На пријему код наших пацијенти са ХОБП и пнеумонијом значајно је чешће измерен мањи број леукоцита и неутрофила у односу на пацијенте без пнеумоније, док у осталим анализама крви нису уочене статистички значајне разлике. За разлику од наше студије, повећање биолошких маркера је пронађено у другим студијама, мада има студија чији су резултати у складу са нама, где су леукоцити и неутрофили већи код пацијената са ХОБП без пнеумоније и представљају предиктор настанка будуће пнеумоније [25]. Ови лабораторијски налази помажу у диференцијалној дијагнози и идентификацији узрочника погоршања ХОБП, као и даљем планирању терапије.

Албумини и алкалне резерве на отпусту код наших пацијента са ХОБП који су имали пнеумонију су били значајно мањи у односу на групу пацијената која није имала пнеумонију. Мање вредности албумина и алкалне резерве на отпусту могу се приписати третману ових пацијената у болничким условима. У студији Санкаран где су лечени пацијенти који су имали бактеријску пнеумонију, у лабораторијским налазима су верфиковане ниже вредности и албумина и калијума поред хипофосфатемије и хипокалцемије. Ови налази су окарактерисани као потецјални предиктори тежине болести у истој студији [26].

Такође, у нашој студији пацијенти са ХОБП који су имали пнеумонију значајно су дуже били хоспитализовани, што је потврђено и у другим студијама [25]. Поред дуже хоспитализације пацијенти са ХОБП и пнеумонијом такође су примили и значајно мање дозе кисеоника у односу на пацијенте са ХОБП а без пнеумоније, што је условљено тежином клиничке слике и потврђено у другим истраживањима [2]. У нашој студији број смртних исхода пацијената који имају ХОБП без пнеумоније износио је 12,5%, док је број смртних исхода код оних који имају пнеумонију поред основне дијагнозе ХОБП био мањи и износио је 3,3%. Супротно нашој студији, студија која је укључивала 744 пацијента са пнеумонијом је показала да је код оболелих од пнеумоније који су имали и дијагнозу ХОБП средњи индекс тежине пнеумоније био већи у односу на оне који нису имали ХОБП (105 ± 32 наспрам 87 ± 34), чешће су примани у јединице интензивне неге него они без ХОБП (25% наспрам 18%) и имали су значајно већи морталитет током праћења од 30 и 90 дана него пацијенати без ХОБП [27]. Поред основних болести ХОБП и пнеумоније конфаундинг који доприноси већем броју смртних исхода могу бити и остале придружене болести, али и старост пацијената.

At admission, a lower number of leukocytes and neutrophils was detected significantly more often in our COPD patients with pneumonia compared to patients without pneumonia, while other blood tests showed no statistically significant differences. Contrary to the findings of our study, an increase in biological markers has been found in other studies, although the results of some studies are consistent with ours, with leukocytes and neutrophils being higher in COPD patients without pneumonia, representing a predictor of future pneumonia [25]. These laboratory findings can help with differential diagnosis and identification of the causes of COPD exacerbations, as well as with planning further treatment.

Albumin and alkaline reserve values at discharge were significantly lower in our COPD patients with pneumonia compared to the group of patients without pneumonia. Lower values of albumins and alkaline reserve at discharge can be attributed to the treatment these patients received in a hospital setting. In a study by Sankaran, where patients who had bacterial pneumonia were treated, the laboratory findings confirmed lower values of both albumin and potassium, in addition to hypophosphatemia and hypocalcemia. These findings were characterized as potential predictors of disease severity in the same study [26].

Also, in this study, patients with COPD who had pneumonia were hospitalized for a significantly longer period of time, which has also been confirmed in other studies [25]. In addition to prolonged hospitalization, patients with COPD and pneumonia also received significantly lower doses of oxygen compared to COPD patients without pneumonia, which is conditioned by the severity of the clinical features and also confirmed in other studies [2]. In our study, the number of deaths in COPD patients without pneumonia was 12.5%, while the number of deaths in those patients who had pneumonia in addition to the primary diagnosis of COPD was lower i.e. 3.3%. Contrary to our study, a study that included 744 patients with pneumonia showed that the mean pneumonia severity index was higher in patients with pneumonia who were also diagnosed with COPD compared to those who did not have COPD (105 ± 32 vs. 87 ± 34), these patients were more often admitted to intensive care units than those without COPD (25% vs. 18%) and had significantly higher mortality rates during 30-day and 90-day follow-ups in comparison with patients without COPD [27]. In addition to the primary diseases of COPD and pneumonia, the confounding factor that contributes to a higher number of deaths may include other associated diseases, as well as patients' age.

Закључак

Наша студија говори да су пнеумоније високо прева-
лентне и да захтевају дужу хоспитализацију и лечење
што води већим трошковима, али да се уз адекватан
третман превасходно комбинацијом више антибиоти-
ка могу санирати. Такође, битна је и превенција пне-
умонија код оболелих од ХОБП. Годишња вакцинаци-
ја против грипа се препоручује за све одрасле особе,
посебно пацијенте са хроничним болестима респираторног
тракта укључујући ХОБП. Показало се да вак-
цина против грипа смањује учесталост пнеумонија код
оболелих од ХОБП, као и сродне хоспитализације и
срчане компликације [28]. Вакцине против пнеумокока
показале су се такође високо ефективним у превенци-
ји пнеумококне пнеумоније, бактеријемije и инвазивне
болести код оболелих од ХОБП и других респиратор-
них болести [29].

Conclusion

Our study shows that pneumonia is highly prevalent and
requires long-term hospitalization and treatment, which
leads to increased costs, however, it can be cured with ad-
equate treatment, primarily using a combination of several
antibiotics. Also, pneumonia prevention is of great impor-
tance in patients with COPD. Annual flu vaccination is rec-
ommended for all adults, especially for patients with chron-
ic respiratory diseases including COPD. Influenza vaccines
have been shown to reduce the incidence of pneumonia
in COPD patients, as well as related hospitalizations and
cardiac complications [28]. Pneumococcal vaccines have
also been shown to be highly effective in preventing pneu-
mococcal pneumonia, bacteremia, and invasive disease in
patients with COPD and other respiratory diseases [29].

Литература / References

1. World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from www.goldcopd.org. 2015.
3. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, López Varela MV, Martínez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
4. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
5. Aaron SD, Gershon AS, Gao Y, Yang J, Whitmore GA. Influence of country-level differences on COPD prevalence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2305-2313. doi: 10.2147/COPD.S113868.
6. Blanco I, Diego I, Bueno P, Fernández E, Casas-Maldonado F, Esquinas C, Soriano JB, Miravittles M. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;13:57-67. doi: 10.2147/COPD.S150853.
7. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-946.
8. Hirschmann J v. Do Bacteria Cause Exacerbations of COPD? *Chest*. 2000;118(1). doi:10.1378/chest.118.1.193

9. Feldman C, Viljoen E, Morar R, Richards G, Sawyer L, Goolam Mahomed A. Prognostic factors in severe community-acquired pneumonia in patients without co-morbid illness. *Respirology* 2001;6:323–330.
10. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, Wedzicha JA. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respir Med*. 2012;106(8):1124-33. doi: 10.1016/j.rmed.2012.04.008.
11. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
12. European Commission EP. News Deaths from pneumonia in EU region. Published 2016. Accessed September 21, 2020. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news//EDN-20191112>
13. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12879-016-1974-4
14. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:439-460. doi:10.2147/COPD.S234942.
15. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 But 50% of smokers develop COPD? – Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respiratory Medicine*. 2003;97(2). doi:10.1053/rmed.2003.1446
16. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, et al. Pneumonic vs Nonpneumonic Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2002;122(4). doi:10.1378/chest.122.4.1264
17. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12879-016-1974-4
18. Ryan M, Suaya JA, Chapman JD, Stason WB, Shepard DS, Parks Thomas C. Incidence and Cost of Pneumonia in Older Adults with COPD in the United States. *PLoS ONE*. 2013;8(10). doi:10.1371/journal.pone.0075887
19. Franssen FME, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *European Respiratory Review*. 2014;23(131). doi:10.1183/09059180.00007613
20. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-969. doi:10.1183/09031936.00012408
21. Montuschi P. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2006;1(4). doi:10.2147/copd.2006.1.4.409
22. Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *European Respiratory Journal*. 2001;17(5):995-1007. <https://erj.ersjournals.com/content/17/5/995>
23. Reissig A, Mempel C, Schumacher U, Copetti R, Gross F, Aliberti S. Microbiological Diagnosis and Antibiotic Therapy in Patients with Community-Acquired Pneumonia and Acute COPD Exacerbation in Daily Clinical Practice: Comparison to Current Guidelines. *Lung*. 2013;191(3). doi:10.1007/s00408-013-9460-x
24. Shimizu K, Yoshii Y, Morozumi M, et al. Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2009-2016. Published 2015 Sep 23. doi:10.2147/COPD.S82752
25. Pascoe SJ, Papi A, Midwinter D, Lettis S, Barnes N. Circulating neutrophils levels are a predictor of pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2019;20(1). doi:10.1186/s12931-019-1157-0
26. Sankaran RT, Mattana J, Pollack S, et al. Laboratory abnormalities in patients with bacterial pneumonia. *Chest*. 1997;111(3):595-600. doi:10.1378/chest.111.3.595
27. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28(2):346-51. doi: 10.1183/09031936.06.00131905.

28. Centers for Disease Control and Prevention. FLUAD flu vaccine with adjuvant [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2017. cited 2016 Nov 30. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/adjuvant.htm>
29. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.*2015;372:1114-1125.



Кореспонденција / Correspondence

Весна Миловановић - Vesna Milovanović
vesnam028@yahoo.com