

Οι μικροβιακοί παράγοντες στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η αντιβιοτική αγωγή

Γ. Ηλωνίδης

Δ' Παθολογική Κλινική του ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Οι μικροβιακές λοιμώξεις ενοχοποιήθηκαν και ενοχοποιούνται για τον παροξυσμό της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και την προσωπική μας εμπειρία, οι συχνότεροι υπεύθυνοι μικροβιακοί παράγοντες του παροξυσμού της ΧΑΠ είναι ο *H. Influenzae*, ο *S. Pneumoniae* και ο *B. Catarrhalis*. Η χρήση των αντιβιοτικών ενδείκνυται τόσο στις συχνές ήπιες υποτροπές με πυώδη απόχρεμψη, όσο και σε βαριές λοιμώξεις με αναπνευστική ανεπάρκεια. Όταν η επιλογή είναι

εμπειρική, θα προτιμηθεί το αντιβιοτικό που καλύπτει το φάσμα των συχνότερων μικροβιακών παραγόντων. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις εντοπίζονται: Στη μοριακή και κυτταρική βάση του αποικισμού, στα προϊόντα των λοιμογόνων παραγόντων, που προκαλούν φλεγμονή και καταστρέφουν το βρογχικό βλεννογόνο και τις κυψελίδες, και στην αναγνώριση της βακτηριακής αντιγονικής δομής και εκτίμηση της ανοσιακής απάντησης σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Ιπποκράτεια 1998, 2: 72-78.

Ο ρόλος της ιογενούς και βακτηριακής λοίμωξης στη ΧΑΠ μελετάται περισσότερο από 45 χρόνια και είναι γενικά παραδεκτό ότι η λοίμωξη συμμετέχει ουσιαστικά στον παροξυσμό της νόσου. Οι νέες τεχνικές, που εφαρμόζονται στο εργαστήριο, συνέβαλαν ουσιαστικά στην αιτιολογική προσέγγιση της παρόξυνσης, όπως επίσης στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μεταβολών που παρατηρούνται^{1,2}. Τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα του παροξυσμού της ΧΑΠ είναι η δύσπνοια με βήχα και απόχρεμψη, δίχως όμως να αποτελούν και χρήσιμα κριτήρια στον καθορισμό της αιτιολογίας της παρόξυνσης³.

Οι Philit και συν.⁴ αναζητώντας τα αίτια παροξυσμού μελέτησαν δείγματα από το ρινικό βλεννογόνο και τον ορό και διαπίστωσαν ιογενή λοίμωξη σε ποσοστό 40% με υπεροχή του ιού της γρίπης και του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα των Gump και συν.⁵ που διαπίστωσαν σαν υπεύθυνους παράγοντες τους ιούς σε ποσοστό 35%, από τους οποίους συχνότεροι ήταν ο ιός *Influenzae*, ο ιός *Parainfluenza*, ο *Respiratory Syncytial Virus* και οι *Rhinovirus*. Το *Mycoplasma Pneumoniae* ενο-

χοποιείται για τον παροξυσμό της ΧΑΠ, αλλά το ποσοστό είναι ιδιαίτερα μικρό, 1%⁶.

Οι μικροβιακές λοιμώξεις σαν αιτία παροξυσμού της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, όπως επίσης και η θέση των αντιβιοτικών στην παραπάνω νόσο, αποτέλεσαν και αποτελούν αντικείμενο μελέτης. Οι ανατομικές αλλοιώσεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών στα άτομα με ΧΑΠ, διευκολύνουν τον αποικισμό των μικροβίων. Έτσι διαπιστώθηκε αυξημένο το ποσοστό των θετικών μικροοργανισμών στη ΧΑΠ μέχρι 51,7%⁷. Οι πιο συχνοί απομονωθέντες μικροβιακοί παράγοντες είναι ο *H. Influenzae*, ο *S. Pneumoniae* και ο *B. Catarrhalis*^{1,2,7}. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των μέχρι σήμερα προσιτών βιβλιογραφικών δεδομένων, όσον αφορά την αιτιολογία των λοιμώξεων, την επίδραση αυτών στη φυσική πορεία της νόσου, όπως επίσης και τη θέση των αντιβιοτικών στις αιτιολογικές και μη λοιμώξεις. Είναι γεγονός ότι ο κλινικός ιατρός πολλές φορές διερωτάται αν πρέπει να χρησιμοποιήσει ή όχι αντιβιοτικό και ποιο από τα αντιβιοτικά θα είχε περισσότερη χρησιμότητα.

ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ

Ο μη ταυτοποιημένος *H. Influenzae*, ο *S. Pneumoniae* και ο *B. Catarrhalis* είναι κοινοί αποικιστές του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος σε φυσιολογικά άτομα και ανευρίσκονται συχνά σε δείγματα χλωρίδας του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ^{8,9}. Οι Davies και Maasen¹⁰, μελετώντας τη συχνότητα απομόνωσης βακτηριακών παραγόντων σε καλλιέργειες πτυέλων ασθενών με παρόξυνση της ΧΑΠ, διαπίστωσαν *H. Influenzae* σε ποσοστό 37%, *S. Pneumoniae* σε 27%, *B. Catarrhalis* σε 26% και *Ps. Aeruginosa* σε 6%. Ο *B. Catarrhalis* τα τελευταία χρόνια βρέθηκε ότι είναι το μικρόβιο που απομονώνεται συχνά σε ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ. Το ποσοστό σε καλλιέργειες πτυέλων βρέθηκε από 5-25%^{10,11}. Πρόσφατα, το χλαμύδιο της πνευμονίας σχετίστηκε με την παρόξυνση της ΧΑΠ¹¹. Οι Beatty και συν.¹¹ χρησιμοποιώντας IgG και IgM ταυτοποίησαν χλαμύδια πνευμονίας ως τον αιτιολογικό παράγοντα σε 5% των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Παρόμοιο ήταν το ποσοστό που διαπιστώθηκε από τους Blasi και συν.¹².

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΣΤΟΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΟ ΤΗΣ ΧΑΠ

1. *Haemophilus Influenzae*

Τα μη τυποποιημένα στελέχη του Αιμόφιλου είναι πολλά, στερούνται κάψας και αποτελούν ποικίλες μορφές του τυπικού Αιμόφιλου. Ο *H. Influenzae* αποτελεί φυσιολογικό αποικιστή του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος στα 3/4 των υγιών ενηλίκων.

Η ανάλυση των πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης (outer membrane proteins, OMP) δείχνει ότι τα τυποποιημένα στελέχη του Αιμόφιλου αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα βακτηριδίων¹³. Η έκθεση του αναπνευστικού επιθηλίου στους μικροοργανισμούς έχει σαν συνέπεια τις δομικές και λειτουργικές διαταραχές του. Η βλαπτική επίδραση του μικροοργανισμού στο επιθήλιο αποδίδεται στη λιποολιγосακχαρίδη (LOS) και τις διαλυτές βακτηριακές τοξίνες^{14,15}. Η P2 αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη της εξωτερικής μεμβράνης, που εκφράζει ανοσοεπικρατούντες και υψηλής ειδικότητας επιτόπους στις βακτηριακές επιφάνειες¹⁶. Η P6 είναι λιποπρωτεΐνη, που

το αντίσωμά της προστατεύει από λοιμογόνους παράγοντες¹⁷. Η LOS αποτελεί το κύριο αντιγόνο της επιφάνειας, με μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων στελεχών¹⁸.

2. *Streptococcus Pneumoniae*

Ο *S. Pneumoniae* είναι το συχνότερο αίτιο εξωνοσοκομειακής πνευμονίας και συχνά απομονούμενο βακτήριο στα πτύελα χρονίων βρογχιτιδικών³. Μετά τον *H. Influenzae* είναι το συχνότερο αίτιο λοίμωξης στη ΧΑΠ^{2,7}. Δομικά η επιφάνεια του στρεπτοκόκκου αποτελείται από καψική πολυσακχαρίδη και κυτταρικό τοίχωμα^{1,2}. Το κυτταρικό τοίχωμα συντίθεται από πεπτιδογλυκάνη που είναι πολυσακχαρίδη και πρωτεΐνες. Οι μέχρι σήμερα γνωστοί ορότυποι του στρεπτόκοκκου ανέρχονται στους 84, αλλά αυτοί με λοιμογόνο δράση είναι περιορισμένου αριθμού². Το ευρέως χρησιμοποιούμενο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο αποτελείται από καψική πολυσακχαρίδη με 23 ορότυπους². Η πρωτεΐνη A (PspA) εκφράζεται στην επιφάνεια του βακτηριδίου με όχι απόλυτα σαφή ρόλο. Σε πειραματικά μοντέλα, διαπιστώθηκε ότι αντισώματα στη PspA είναι προστατευτικά¹⁹. Η ανοσοαπάντηση ελάγεται μέσω κυτταροκινών²⁰. Οι Riesenfeld-Orn και συν.²¹ απέδειξαν ότι τα συστατικά του τοιχώματος του πνευμονιοκόκκου ρυθμίζουν την έκκριση IL-1 και TNF ενεργοποιώντας τα περιφερικά λεμφοκύτταρα. Αυτές οι δύο κυτταροκίνες είναι βασικοί μεσολαβητές στη φλεγμονή που προκαλείται από Gram αρνητικά βακτήρια και ενδοτοξίνες. Παρά τις αντιφατικές απόψεις για την προστασία του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, εντούτοις συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ.

3. *Branhamella Catarrhalis*

Ενώ μέχρι τα τέλη του 1970 θεωρούνταν φυσιολογικός αποικιστής του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος, έκτοτε θεωρείται παθογόνος και βρέθηκε στο πλευριτικό υγρό ασθενών με ΧΑΠ και πνευμονία και στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ με παρόξυνση²²⁻²⁴. Προδιαθετικοί παράγοντες εμφάνισης λοίμωξης από *B. Catarrhalis* είναι τα μακροχρόνια νοσήματα, ο καρκίνος, η μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η κατεσταλμένη ανοσιακή απάντηση και τα χρόνια νοσήματα του πνεύμονα²⁵. Όσον αφορά την αντιγονική της δομή, αποτελείται κυρίως από την πρωτεΐνη εξωτερικής μεμβράνης (OMPs) και τη λιποολιγосακχαρίδη (LOS)²⁶.

ΛΗΨΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Η μικροβιολογική εκτίμηση της πιθανής βακτηριακής λοίμωξης σαν αιτία παρόξυνσης της ΧΑΠ πολλές φορές δεν είναι απόλυτα αξιόπιστη και οφείλεται στην ανάμειξη των πτυέλων και βρογχικών αναρροφήσεων με τη χλωρίδα του ρινοφάρυγγα, όπου παρατηρείται αποικισμός των μικροοργανισμών²⁷. Οι Wimberlay και συν.²⁸ περιέγραψαν την τεχνική λήψης δειγμάτων με ειδική προστατευτική βούρτσα (protective specimen brush, PSB) με τη χρήση εύκαμπτου βρογχοσκοπίου. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι πολύ υψηλή (99,5%) και τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών ιδιαίτερα αξιόπιστα²⁹. Η τεχνική PSB χρησιμοποιείται με επιτυχία σε ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ ως συνέπεια της λοίμωξης, ακόμη και όταν τα ακτινολογικά στοιχεία της λοίμωξης απουσιάζουν. Στη μελέτη των Fagon και συν.³⁰, που αφορούσε 54 ασθενείς με παροξυσμό της ΧΑΠ οφειλόμενης σε λοίμωξη, το ποσοστό των θετικών καλλιιεργειών με τη μέθοδο PSP ήταν 81,4%³¹. Ο Η. Influenzae παρουσίασε το μεγαλύτερο ποσοστό (39%), και ακολουθούσαν σε συχνότητα ο S. Pneumoniae (25%) και ο B. Catarrhalis (7%)³⁰. Τόσο τα βακτήρια όσο και οι ιοί μπορούν να αποτελέσουν το έναυσμα για την παρόξυνση της ΧΑΠ, αλλά εμφανής είναι η αδυναμία ενοχοποίησης πάντοτε του υπεύθυνου μικροοργανισμού^{30,32,33}.

ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Η εκτίμηση της ανοσιακής απάντησης στα βακτήρια γίνεται με τη μελέτη της βακτηριακής αντιγονικής δομής και την παραγωγή συγκεκριμένου αντισώματος. Για παράδειγμα, ερευνητές έκαναν μια ορολογική προσέγγιση στην αξιολόγηση του πιθανού ρόλου του μη ταυτοποιημένου Αιμόφιλου σε παρόξυνση^{34,35}. Τα αποτελέσματα των εργασιών που αφορούσαν την αναζήτηση αντισωμάτων Αιμόφιλου Ινφλουέντσας στο ορό ασθενών με ΧΑΠ και αντίστοιχα φυσιολογικών ατόμων που αποτελούσαν την ομάδα μαρτύρων, ήταν διαφορετικά. Υπήρξαν ερευνητές που δε διαπίστωσαν διαφορά^{34,35} και άλλοι που διαπίστωσαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά του Αιμόφιλου σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα, δίχως να υπάρχει συσχέτιση με τις παροξύνσεις της ΧΑΠ^{36,37}. Πιθανή εξήγηση είναι πως στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκε ένα μόνο στέλεχος του Αιμόφιλου ως πηγή αντιγόνου για τις ανοσοαντιδράσεις, ενώ, πιθανολογείται η αντιγονική ετερογένεια από είδη αιμοφιλού^{20,38}.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΣΙΑΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΤΗ ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΧΑΠ

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες, που αναφέρονται στις επιπτώσεις των λοιμώξεων στην πνευμονική λει-

Πίνακας 1. Μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες για τον καθορισμό των επιπτώσεων των λοιμώξεων στην πνευμονική λειτουργία στη ΧΑΠ

Μελέτη	Προέλευση	Follow-up	Ασθενείς	Μέθοδος	Συμπέρασμα	Αριθμός
36	UK	11 έτη	Χρ. βρογχίτιδα	Προοδευτική πτώση της FEV 1 ακολουθεί επεισ. λοίμωξης	Η λοίμωξη συμμετέχει στη διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας	159
37	Canada 4 κέντρα	12 έτη	Χρ. βρογχίτιδα	Σύγκριση αριθ. λοιμωδών επεισ. με ανάμικτα PFT με φυσιολογικά PFT	Δεν υπάρχει συσχ. μεταξύ του αριθμού επεισοδίων και παθολογικού PFT	216
38	UK	8 έτη	Χρ. βρογχίτιδα	Προσδιορισμός μεταβλητών που συνδέονται με πτώση του FEV 1	Δεν υπάρχει συσχ. μεταξύ λοιμωδών και μεταβλητού FEV 1	792
39	USA	4 έτη	Χρ. βρογχίτιδα	Προσδιορισμός μεταβλητών που συνδέονται με πτώση του FEV 1	Συχνότερα επεισόδια διαλοιμώξεων συνδέονται με ταχύτερη πτώση του FEV 1	84

* PFT: Πνευμονικά Λειτουργικά Tests.

τουργία ατόμων με ΧΑΠ³⁹⁻⁴². Σύμφωνα με τα στοιχεία του πίνακα 1, στη 4η μελέτη, οι συχνές και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος σχετίζονται με έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων σε σύντομο χρονικό διάστημα⁴⁰. Είναι γεγονός ότι στη ΧΑΠ παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια με πολλές μεταβλητές που επηρεάζουν την απόλυτη αντικειμενική εκτίμηση της λειτουργίας όπως:

1. Η ικανότητα των ασθενών να περιγράψουν τις παροξύνσεις, 2) Η ευαισθησία του FEV₁ (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1"). Ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης (FEV₁), δεν είναι και τόσο ευαίσθητος στις μικρές αλλαγές της πνευμονικής λειτουργίας, 3) οι κλιματολογικές συνθήκες και άλλοι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, 4) οι γενετικοί παράγοντες, 5) η συχνότητα παρακολούθησης των ασθενών.

Τα μικρόβια ενοχοποιούνται στην παθογένεια του παροξυσμού της ΧΑΠ με δύο τρόπους: 1) Είτε αποτελώντας την πρωταρχική αιτία της παρόξυνσης, είτε 2) δρώντας δευτερογενώς μετά από μια οξεία ιογενή λοίμωξη. Η λοίμωξη αποτελεί τη συνηθέστερα παρατηρούμενη αιτία θανάτου στην προοπτική μελέτη των Burgows και Earle⁴³.

Ο κλινικός ιατρός οφείλει να γνωρίζει ότι: α) οι συχνές λοιμώδεις παροξύνσεις της ΧΑΠ επιταχύνουν την πνευμονική καταστροφή με ανεπανόρθωτες πιθανόν βλάβες στην πνευμονική λειτουργία, β) οι μικροβιακοί παράγοντες συνδέονται άμεσα με θνητότητα και θνησιμότητα, γ) ο χρόνιος αποικισμός και η δραστηριοποίηση των μικροοργανισμών, που εκφράζει τη λοίμωξη, οδηγεί σε επιταχυνόμενη προοδευτική καταστροφή «υπόθεση φαύλου κύκλου», γ) οι αναπνευστικές λοιμώξεις στην παιδική ηλικία προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ΧΑΠ στην ενήλικη ζωή².

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΣΑΝ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΧΑΠ

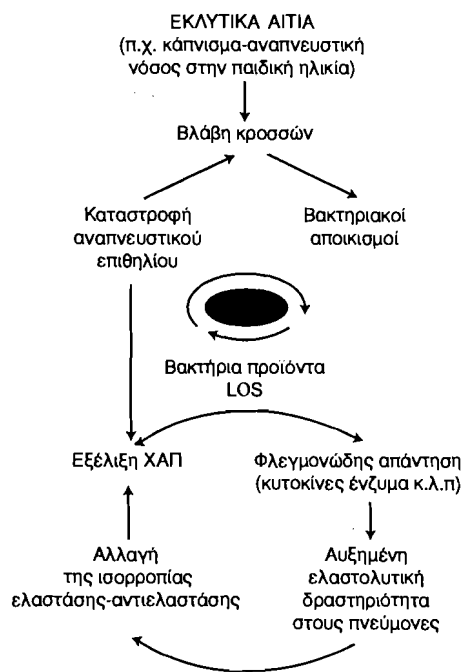
Οι λοιμώξεις του κατωτέρου ιδιαίτερα αναπνευστικού συστήματος πριν από την ηλικία των 2 χρόνων, σχετίζονται με διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας. Οι επιθηλιακές βλάβες του βρογχικού βλεννογόνου έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση υπεραντιδραστικότητας του βρογχικού δένδρου³. Είναι γενικά παραδεκτό και τεκμηριωμένο ότι οι λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΧΑΠ στην ενήλικη ζωή^{31,44-45}.

ΧΡΟΝΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ «ΥΠΟΘΕΣΗ ΦΑΥΛΟΥ ΚΥΚΛΟΥ»

Το κάπνισμα αναμφισβήτητα αποτελεί πρωταρχικό και σοβαρό παράγοντα για τη ΧΑΠ. Βεβαίως υπάρχουν και άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες, μια και όλοι οι καπνιστές δεν παρουσιάζουν ΧΑΠ. Η «υπόθεση του φαύλου κύκλου» που προτάθηκε και παρουσιάζεται στο σχήμα 1, δίνει σαφή εικόνα των υπευθύνων παραγόντων και των παθοφυσιολογικών διαταραχών, που παρατηρούνται στη ΧΑΠ^{2,46-49}.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Όσον αφορά τη θέση των αντιβιοτικών στη παρόξυνση της ΧΑΠ δεν υπάρχει ομοφωνία για τη χρησιμότητά τους. Οι Nicorta και συν.⁵⁰ διαπίστωσαν βελτίωση της κλινικής εικόνας σε 20 περιπατητικούς ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ που αντιμετωπίστηκαν με τετρακυκλίνη. Βελτίωση επίσης παρατηρήθηκε και σε αντίστοιχο αριθμό ασθενών με ΧΑΠ, που αντιμετωπίστηκαν με placebo. Οι Anthonisen και συν.⁵¹ σε μια εμπειριστατωμένη μελέτη ασθενών με ΧΑΠ, όπου χορηγήθηκαν αντιβιοτικά και εικονικά φάρμακα, [placebo] σε μακροχρόνια παρακολούθηση για 3,5



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση των υπευθύνων παραγόντων στη ΧΑΠ. Η υπόθεση του φαύλου κύκλου.

χρόνια, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς, που χρησιμοποίησαν αντιβιοτικά, παρουσίασαν σαφή βελτίωση της κλινικής εικόνας. Από εννέα προοπτικές ελεγχόμενες με placebo και αντιβιοτικά τυχαιοποιημένες μελέτες, οι πέντε δεν έδειξαν μείωση της συχνότητας των παροξυσμών, ενώ οι τέσσερις έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων στις ομάδες με αντιβιοτικά, σε σύγκριση με την ομάδα placebo⁵²⁻⁵⁸. Από πρόσφατες μελέτες συμπεραίνεται ότι τα αντιβιοτικά είναι χρήσιμα στη σοβαρή και μέτριας βαρύτητας παροξύνση της ΧΑΠ, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση των αντιβιοτικών για τα λιγότερο σοβαρά επεισόδια^{1,3,59,60}. Σε δύο μελέτες διαπιστώθηκε στατιστικά μικρότερος χρόνος απώλειας εργασιακών ωρών στην ομάδα ασθενών που χρησιμοποίησαν αντιβιοτικά, παρόλο που ο αριθμός των παροξύνσεων δεν ήταν διαφορετικός από την ομάδα που χρησιμοποίησαν placebo^{54,56}. Φαίνεται ότι οι ασθενείς, που ωφελήθηκαν από την χρήση των αντιβιοτικών, ήταν εκείνοι που παρουσίασαν μεγάλο αριθμό παροξύνσεων ΧΑΠ, ενώ δεν φάνηκε ουσιαστική προσφορά της αντιβίωσης στα άτομα με ένα έως δύο επεισόδια λοιμώξης ετησίως^{3,54}. Το γεγονός της μείωσης της συχνότητας των παροξύνσεων με τη χρήση αντιβιοτικών, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη συμμετέχει ουσιαστικά στις παροξύνσεις της ΧΑΠ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Παράγοντες, λοιμώδεις και μη, ενοχοποιούνται για την παροξύνση της ΧΑΠ. Από τους μικροβιακούς παράγοντες πιο συχνά υπεύθυνοι είναι ο Αιμόφιλος της Ινφλουέντσας, ο Στρεπτόκοκκος της πνευμονίας και ο *B. Catarrhalis*. Με την απλή καλλιέργεια δεν είμαστε βέβαιοι ότι πρόκειται για λοίμωξη ή επιμόλυνση στον αποικισμό. Η στρατηγική της χορήγησης αντιβιοτικών θα πρέπει να εφαρμόζεται: 1) στα άτομα με περισσότερα από τέσσερα επεισόδια το χρόνο, 2) στις βαριές λοιμώξεις και 3) σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Αντιβιοτικό πρώτης επιλογής είναι εκείνο που επιλέγεται βάσει της καλλιέργειας αλλά και με το χαμηλότερο κόστος. Όταν η επιλογή είναι εμπειρική, θα προτιμηθεί το αντιβιοτικό που καλύπτει το φάσμα των συχνότερων μικροβιακών παραγόντων.

Οι μελλοντικές κατευθύνσεις εστιάζονται: 1) στη μοριακή και κυτταρική βάση του αποικισμού και στην επίδραση των λοιμογόνων παραγόντων στο αναπνευστικό επιθήλιο, 2) στη γνώση και χαρακτηρισμό των λοιμογόνων συστατικών, όπως επίσης των προϊόντων αυτών που προκαλούν φλεγμονή και καταστροφή του βρογχικού δένδρου και των κυψελίδων, 3) στην αναγνώριση και ανάλυση της βακτηριακής αντιγονικής δομής και εκτίμηση της ανοσιακής απάντησης σε ασθενείς με ΧΑΠ, 4) οι βακτηριακές λοιμώξεις αφορούν κυρίως το βλεννογόνο. Η μελέτη της βλεννογονικής αντισωματικής απάντησης στα περισσότερα κοινά μικρόβια θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε με ποιό τρόπο αυτά τα αντισώματα ρυθμίζουν τον αποικισμό και τη λοίμωξη.

ABSTRACT

Ilonides G. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Hippokratia 1998, 2: 72-78.

The role of bacterial infection in aetiopathogenesis of stable and exacerbated COPD, has been under discussion in recent years. In this study has been reviewed the literature from the least 30 years about aetiopathogenesis of COPD in exacerbation. It has been found that a spectrum of infectious agents (viruses, mycoplasma, bacterial) and poorly understood noninfectious factors are involved in pathogenesis of exacerbation. The most commonly found bacteria were *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae* and *B. Catarrhalis*. Sputum culture does not differentiate between colonization and infection. The strategy of antibiotics administration should be considered only in those patients with COPD who experience 4 or more exacerbations per year. The choice of antibiotic should be guided by the likely etiology of the exacerbation and the lower price. Over the next several years investigation is needed in the following areas: 1) the molecular and cellular basis of colonization and adherence of bacteria to respiratory epithelium needs to be elucidated, 2) analysis of bacteria antigenic structure in patients with COPD, 3) studies of the mucosal antibody response to the three bacteria which are important pathogen in COPD. All these future directions, will elucidate the pathogenesis of exacerbation of COPD, and they will also determine new approaches in the therapy of COPD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Murphy TF.* Modern molecular biology and respiratory bacterial infection: a revolution of the horizon. Tho-

- rax 1990, 45: 552-9.
2. *Murphy TF, Sethi S.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. State of the Art Am Rev Respir Dis 1992, 146: 1067-83.
 3. *Wijaya GL.* Diagnosis and interventions in lower respiratory tract infections. Am J Med 1992, 92: 91-7.
 4. *Philit F, Etine J, Calvet A, et al.* Infection agents associated with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and attacks of asthma. Rev Mal Respir 1992, 9: 196-206.
 5. *Gump DW, Phillips Ga, Forsyth Br, Mcintosh K, Lamborn KR, Stouch WH.* Role of infection in chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1976, 113: 465-74.
 6. *Smith CB, Goldern CA, Kanner RE, Rebzetti AD.* Association of viral and mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Am Rev Respir Dis 1980, 121: 225-32.
 7. *Mouso E, Ruiuz J, Rosell A, Mantorola Fiz J Morela and Ausinau.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995, 152: 1316-20.
 8. *Ferldman C, Smith C, Kaka S, Dejong R, Promitz.* The clinical significance of Haemophilus influenzae and H. parainfluenzae isolated from the sputum of adult patients at an urban general hospital. S Art Med J 1992, 81: 495-8.
 9. *Rosen JM.* Treatment of exacerbations of COPD. Am Fam Physician 1992, 45: 693-7.
 10. *Davies BA, Maassen FPI.* The epidemiology of respiratory tract pathogenesis in Shouthern Netherlands. Eur Respir J 1988, 1: 415-20.
 11. *Beatty CD, Grayston JT, Wang SP, Kuocc, Reto CS, Martin TR.* Chlamydia pneumoniae Stain Twar infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991, 144: 1408-10.
 12. *Blasi F, Legnani D, Lombordo VM, et al.* Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. Eur Respir J 1993, 6: 19-22.
 13. *Murphy TE, Dudasf KC, Mylotte JM, Apicella MA.* A subtyping system of nontypable haemophilus influenzae based on outer-membrane proteins. J Infect Dis 1983, 147: 121-31.
 14. *Wilson F, Roberts D, Cole P.* Effect of bacterial products on human ciliary function in vitro. Thorax 1985, 40: 125-31.
 15. *Jonson AP, Inzana TJ.* Loss of ciliary in organ cultures of rat trachea treated with lipooligosaccharide from Haemophilus influenzae. J Med Microbial 1986, 22: 265-8.
 16. *Haase Em, Campagnari AA, Sarwar J.* Stein specific and immunodominant surface epitopes of the p2 porin protein of nontypable Haemophilus influenzae. Infect Immun 1991, 59: 1272-84.
 17. *Muuson JF, Grammf DM.* Purification and patrial characterization of outer membrane proteins P5 and P6 from Haemophilus influenzae type b. Infect Immun 1985, 49: 544-9.
 18. *Campagnari AA, Gupria MR, Dudas KC, Murphy TF, Apicella MA.* Antigenic diversity of lipooligosaccharides of nontypable Haemophilus influenzae. Infect Immun 1987, 55: 882-7.
 19. *Briles DE, Yother J, McDaniel LS.* Role of pneumococcal surface protein A in the virulence of streptococcus pneumoniae. Rev Infect Dis 1988, 10 (Suppl): S372-4.
 20. *Saukkonen K, Sande S, Ciofee C.* The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram positive meningitis. J Exp Med 1990, 171: 439-48.
 21. *Riesenfeld-Orn J, Wolpe S, Garcia-Bustos JF, Hoffman MK, Toumanen E.* Productive of interleukin-1 but not tumor necrosis factor pneumococcal cell surface components. Infect Immun 1989: 1890-3.
 22. *Hager II, Vergese A, Alvarez S, Berk SL.* Branhamella Catarrhalis respiratory infections. Rev Infect Dis 1987, 9: 1140-9.
 23. *Choo PW, Gantz NM.* Branhamella Catarrhalis pneumonia with bacteremia. South Med J 1989, 82: 1317-8.
 24. *Wallace MR, Oldfield EC.* Moraxella Catarrhalis pneumonia with bacteremia. South Med S 1989, 82: 1317-8.
 25. *Nicorta B, Rivera M, Luman JL, Wallace RJ.* Branchamella catarrhalis as a lower respiratory tract pathogen with chronic lung disease. Arch Intern Med 1986, 146: 890-3.
 26. *Murphy TF.* Studies of the outer membrane proteins of Branchamella Catarrhalis. Am J Med 1990, 8(5A): 415-55.
 27. *Lode HT, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H.* Diagnostic problems in lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 1993, 32: 29-37.
 28. *Wimberlay NW, Bass JB, Boyd BN, Kirkpatrick MB, Serio RA, Pollock HM.* Use of bronchoscopic brush for the diagnosis of pulmonary infections. Chest 1982, 81: 5566-2.
 29. *Cook DS, Fitzgerald JM, Guyatt GH, Waters.* Evaluation of the protected brush catheter and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of nosocomial pneumonia. J Intensive Care Med 1991, 6: 196-205.
 30. *Fagon JY, Chastre J, Tromilet JL, et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. Am Rev Dis 1990, 142: 1004-8.
 31. *Samet JM, Tager IB, Speizer FE.* The relationship between respiratory illness in childhood and chronic airflow obstruction in adulthood. Am Rev Respir Dis 1983, 127: 508-23.
 32. *Seemungal T, Donaldson G, Paul E, Bestall J, Jeffries D, Wedzicha J.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157: 1418-22.
 33. *Ball P, Harris J, Lawson D, Tillotson G, Wilson R.* Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. Q J Med 1995, 88: 61-8.

34. Gump DW, Christmas WA, Forsyth BR, Phillips CA. Serum and secretory antibodies in patients with chronic bronchitis. *Arch Inter Med* 1973, 142: 847-51.
35. May JR, Peto R, Tinker CM, Fletcher CM. A study of Haemophilus influenzae precipitins in the serum of the working men in relation to smoking habits, bronchial infection and airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1973, 2: 34-9.
36. Smith CB, Kanner RE, Gloden CA, Renzetti AD. Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1976, 1: 1253-5.
37. Reichel N, Lwein EB, Rhoden DL, Waver RR. Antibody responses to bacteria antigens during exacerbations of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1970, 101: 248-4.
38. Murphy TF, Apicella MA. Antigenic heterogeneity of outer membrane proteins of nonotypable Haemophilus influenzae is a basis for a serotyping system. *Infect Immun* 1985, 50: 15-21.
39. Howard P. A long term follow up of respiratory symptoms and ventilatory function in a group of working men. *Br J Industr Med* 1970, 27: 326-33.
40. Bates DI. The fate of the chronic bronchitis: a report of the year follow-up in the Canadian Department of Veteran's Affairs coordinated study of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1973, 1: 1645-8.
41. Fletcher E, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977, 1: 1645-8.
42. Kanner RE, Renzetti AD Jr, Klander MR, Smith CB, Golden. Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. *Am J Med* 1979, 67: 44-50.
43. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic lung disease. A prospective study of 200 patients. *NEJM* 1969, 280: 397-404.
44. Lebowitz MD, Burrows B. The relationship of acute respiratory illness history to the prevalence and incidence of obstructive lung disorders. *Am J Epidemiol* 1971, 105: 544-54.
45. Gold DR, Tager JB, Weiss ST, Tosteson TD, Speizer FT. Acute low respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140: 877-84.
46. Cole P. Host-Microbe relationships in chronic respiratory infection. *Respiration* 1989, 55(Suppl) 1: 5-8.
47. Wilson R, Roberts D, Cole P. Effect of bacterial products on human. Ciliary function in vitro. *Thorax* 1985, 40: 125-31.
48. Johnson AP, Inzana TJ. Loss of ciliary activity in organ cultures of rat trachea treated with lipooligosaccharide from haemophilus influenzae. *J Med Microbiol* 1986, 22: 265-8.
49. Stockley R, Burnett D. Alpha 1-antitrypsin and leukocyte elastase in infected and noninfected sputum. *Am Rev Respir Dis* 1975, 120: 1081-6.
50. Nicotta MB, Rivera M, Awe RG. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982, 97: 18-21.
51. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1994, 106: 196-204.
52. Davis AI, Grobow EJ, Kaminski T, Tompsett R, McClement JH. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema II. Chemoprophylaxis with daily chloramphenicol. *Am Rev Respir Dis* 1965, 92: 900-13.
53. Johnson RN, Lockhar W, Smith DH, Cadman NK. A trial of phenethicillin in chronic bronchitis. *Br Med J* 1961, 2: 985-86.
54. The working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis of the medical research council. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J* 1866, 1: 327-22.
55. Priddy Rb, Datta N, Massey DG, Poole GW, Schneeweiss J, Strandling P. A trial of continuous winter chemotherapy in chronic bronchitis. *Lancet* 1960, 11: 723-7.
56. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbation and their cost. *Br Med J* 1960, 1: 297-303.
57. Davis AI, Grobow EJ, Tompsett R, McClement JH. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. I. Chemoprophylaxis with intermittent tetracycline. *Am J Med* 1961, 31: 365-81.
58. Buchaman J, Buchaman WW, Melrose AG, McCuinness JB, Prive AV. Long term prophylactic administration of tetracycline to chronic bronchitis. *Lancet* 1958, 2: 719-22.
59. Editorial. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. *Lancet* 1987, 11: 23-4.
60. Chodosh S. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *State of the Art. Am J Med* 1991: 87-92.

Αλληλογραφία:

Γ. Ηλονίδης, Δημοκρατίας 53
552 36 - Πανόραμα, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Ilonidis, Dimokratias 53, Str.
552 36 - Panorama, Thessaloniki, Greece