ХОББ

и

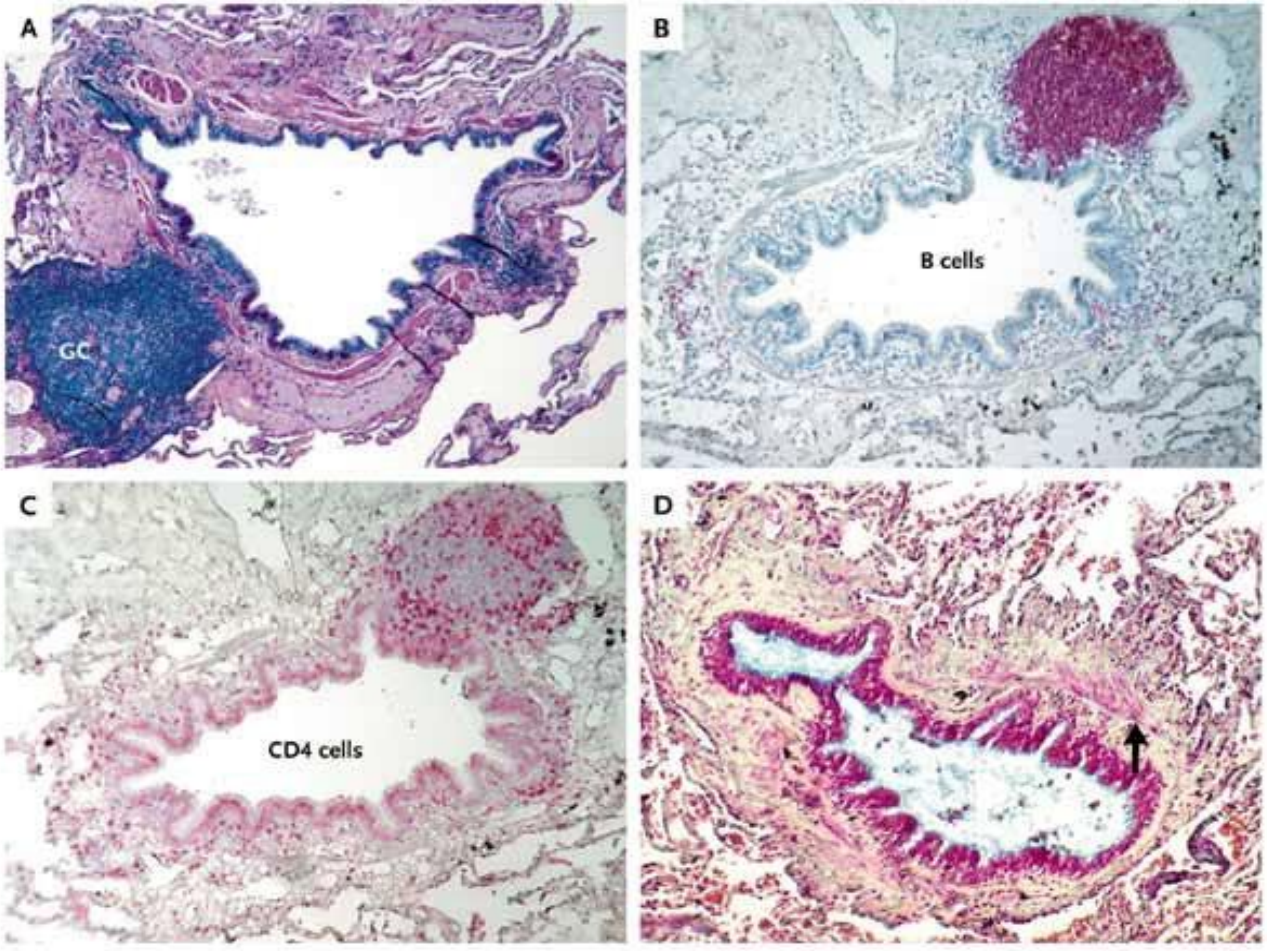
белодробни инфекции

Явор Иванов

Медицински Университет

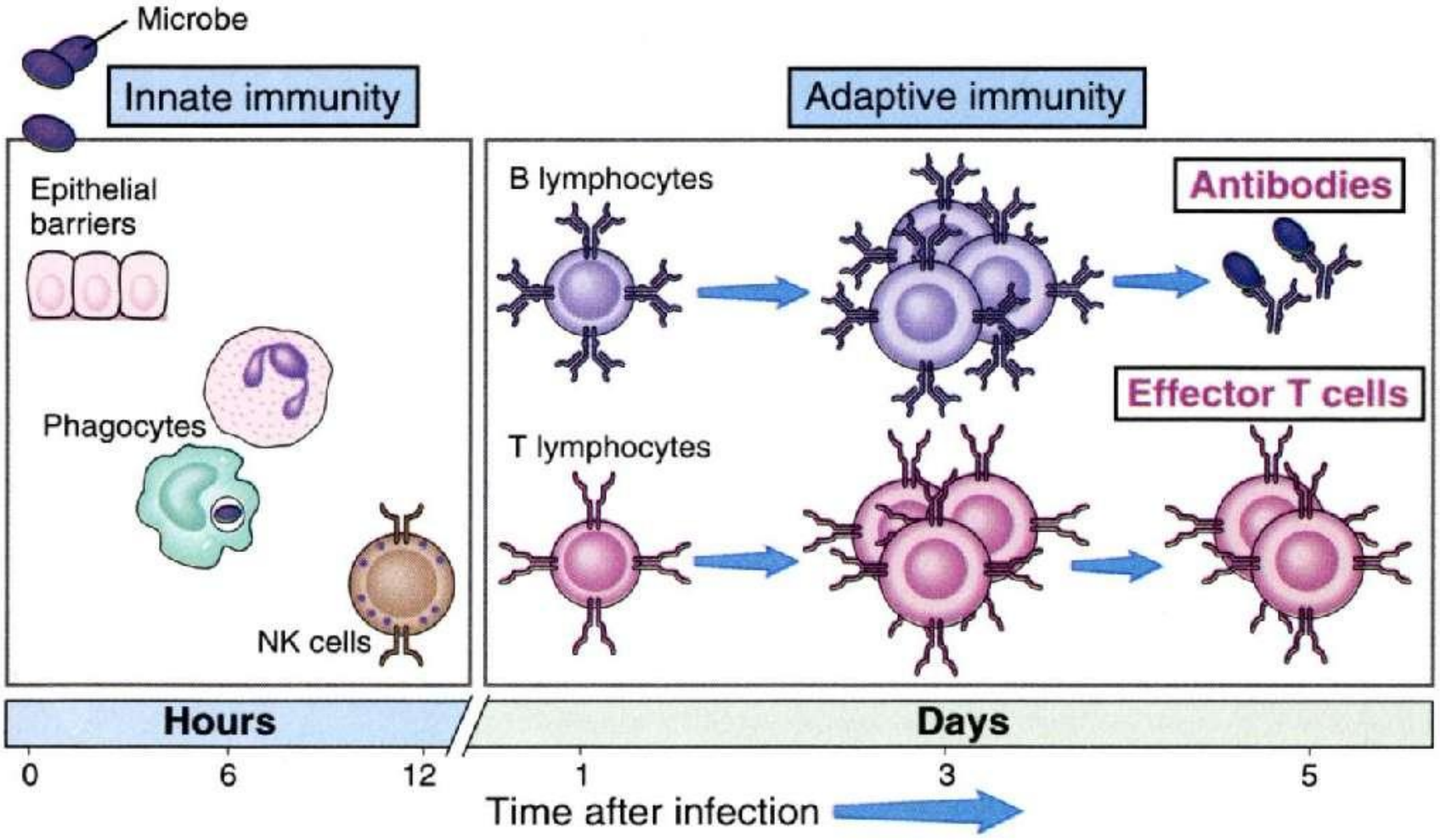
Плевен

Структурни нарушения

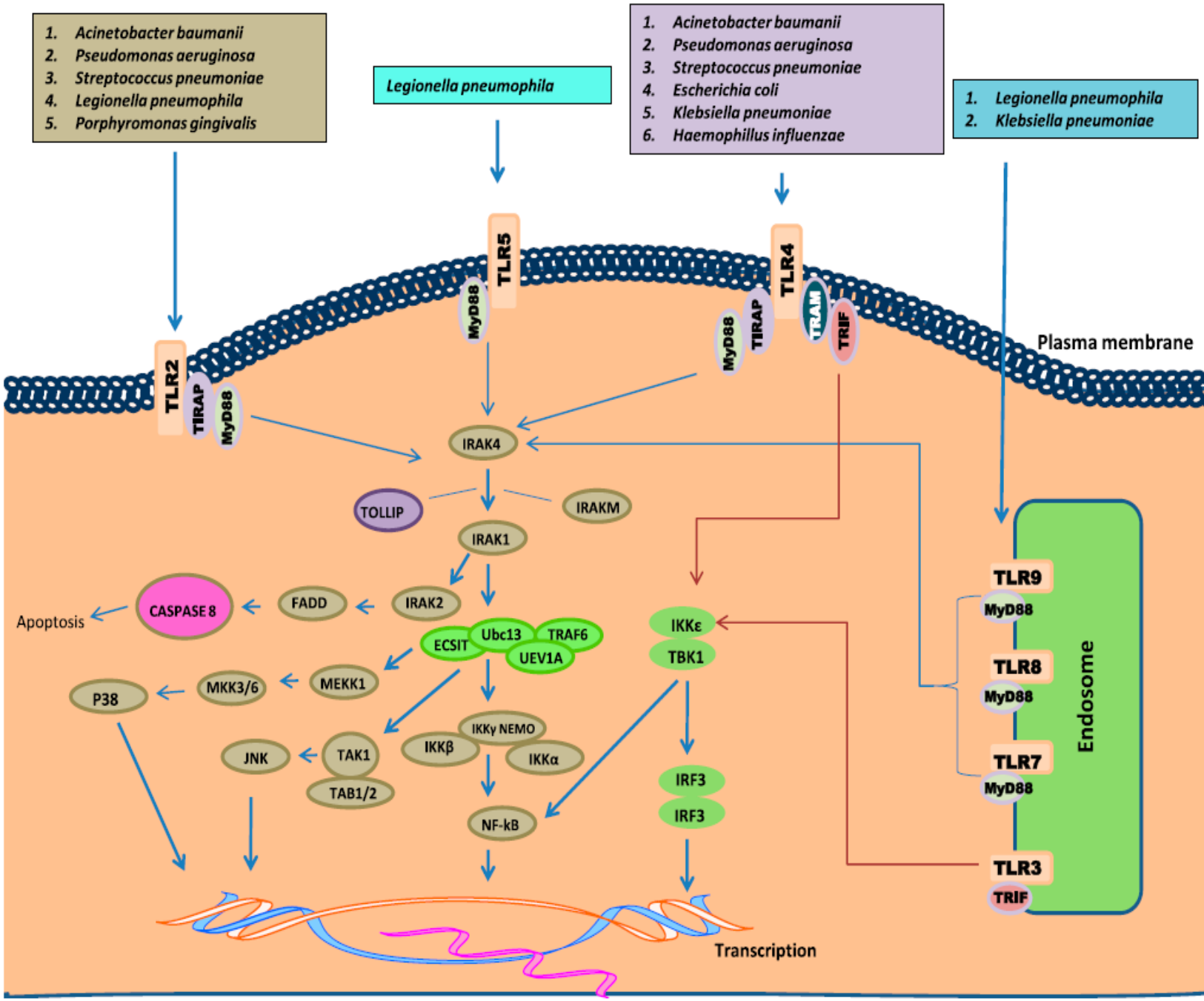


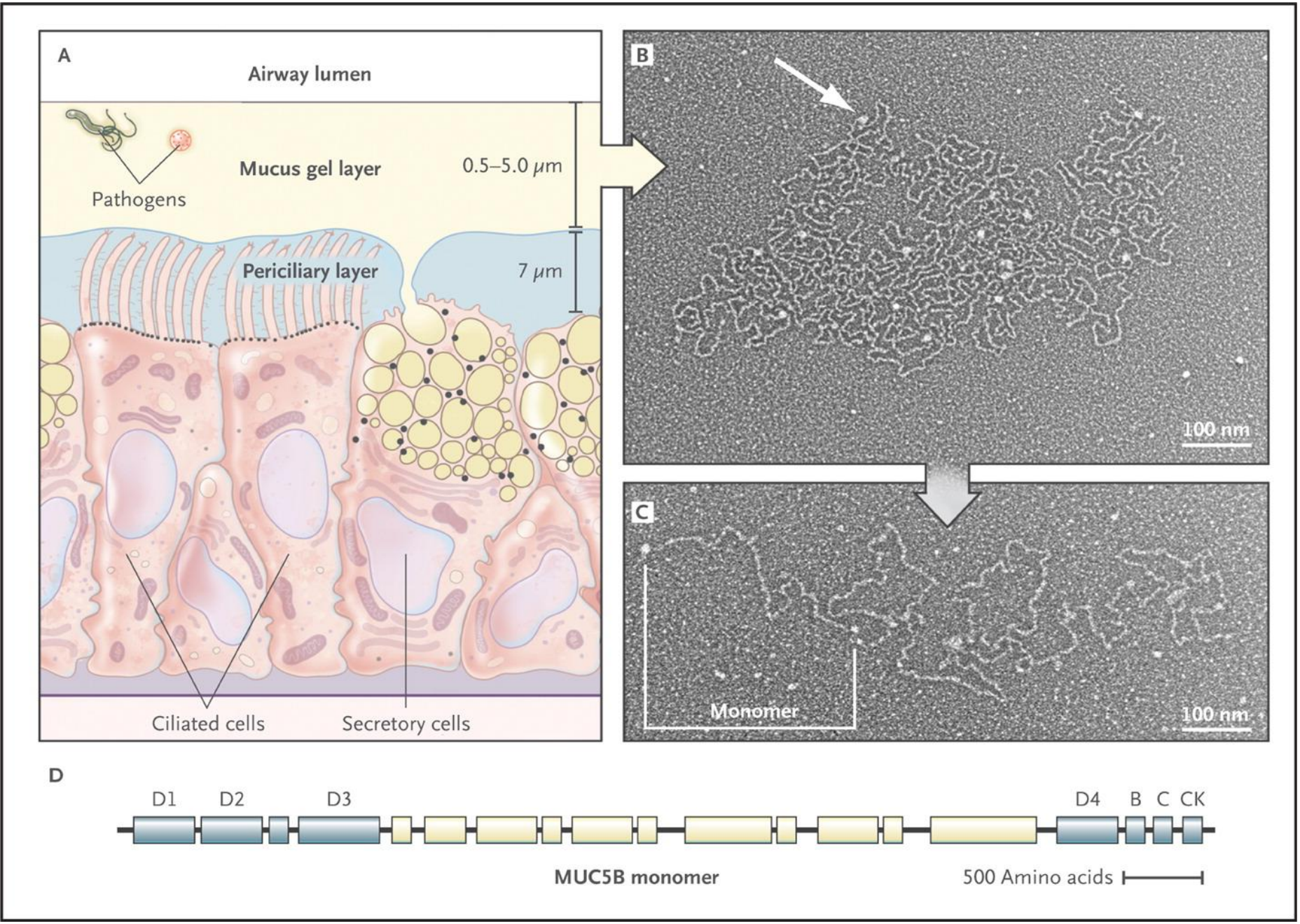
Hogg JC et al. N Engl J Med 2004;350:2645-2653.

Вроден и придобит имунен отговор



Basic Immunology-A. Abbas, A. Lichtman


1. Acinetobacter baumanii
2. Pseudomonas aeruginosa
3. Streptococcus pneumoniae
4. Legionella pneumophila
5. Porphyromonas gingivalis
Legionella pneumophila
1. Acinetobacter baumanii
2. Pseudomonas aeruginosa
3. Streptococcus pneumoniae
4. Escherichia coli
5. Klebsiella pneumoniae
6. Haemophillus influenzae
1. Legionella pneumophila
2. Klebsiella pneumoniae
Plasma membrane
TLR2
TIRAP
MyD88
TLR5
MyD88
TLR4
MyD88
TIRAP
TRAM
TRIF
IRAK4
TOLLIP
IRAKM
IRAK1
IRAK2
FADD
CASPASE 8
Apoptosis
ECSIT
Ubc13
TRAF6
UEV1A
MEKK1
MKK3/6
P38
JNK
TAK1
TAB1/2
IKKγ NEMO
IKKβ
IKKα
NF-kB
IKKε
TBK1
IRF3
IRF3
Transcription
Endosome
TLR9
MyD88
TLR8
MyD88
TLR7
MyD88
TLR3
TRIF



Fahy JV, Dickey BF.
N Engl J Med 2010;363:2233-2247.

Имунология при ХОББ

- Цигарения дим активира вродения имунитет (макрофаги, неутрофили и епителни клетки) чрез патоген разпознавателните рецептори *(PRR)*
  - директно (напр. LPS, оксидативен стрес) или
  - индиректно (чрез DAMPs).
- Дефектна фагоцитоза на бактерии и апоптозни клетки при ХОББ

Brusselle G. et al, Lancet 2011; 378: 1015-26.

Имунология на ХОББ

- Хроничен придобит имунен отговор (Th1 и Th17 $CD4^+$ клетки, цитотоксични $CD8^+$ клетки и В клетки) – води до развитие на *лимфоидни фоликули.*

- Наличие на автоантитела при някои болни с тежък ХОББ (емфизем)

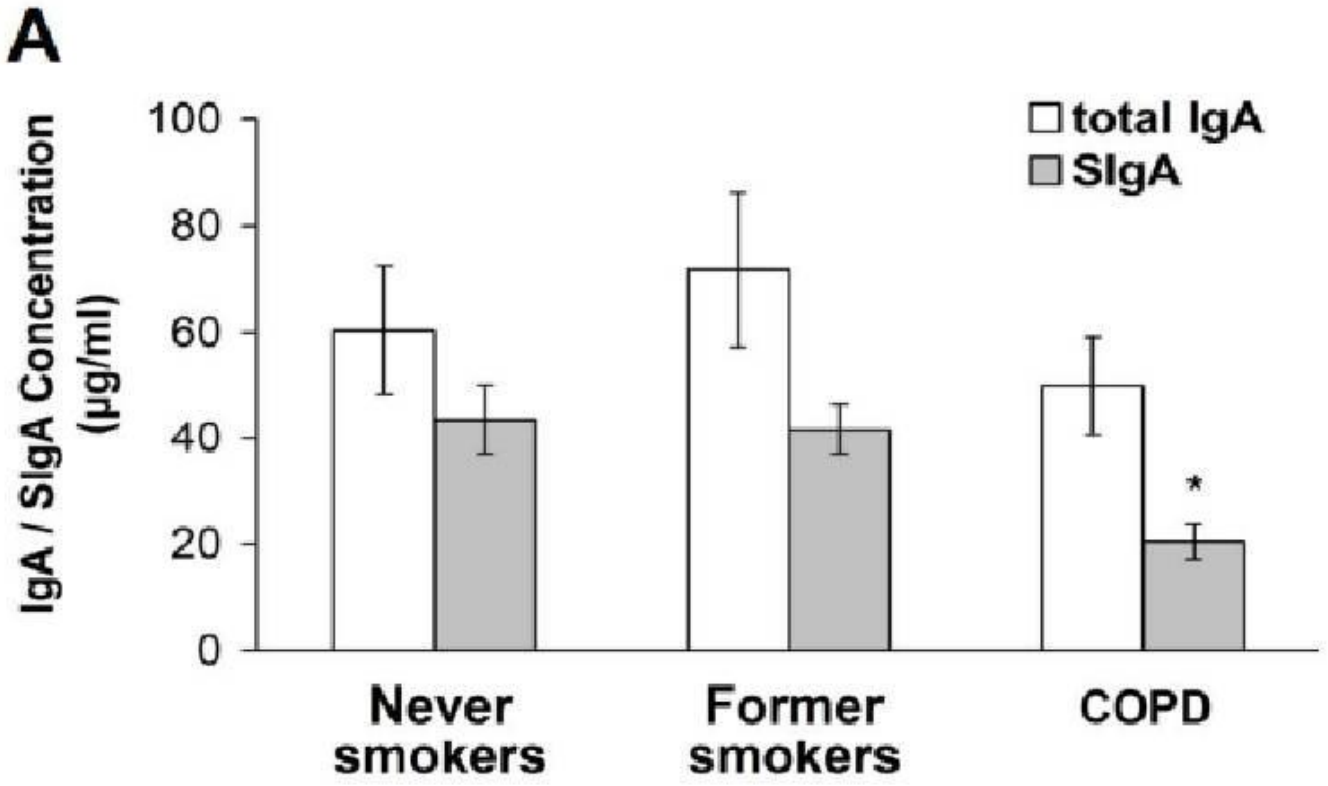
Brusselle G. et al, Lancet 2011; 378: 1015-26.

Имунология на ХОББ

- Вирусни и бактериални инфекции на респираторния тракт :
  - Причиняват екзацербации на ХОББ (rhinovirus)
  - Усилват и поддържат хроничното възпаление при стабилна ХОББ (чрез PAMPs).
- Дефицит на бронхиален секреторен IgA при ХОББ

Brusselle G. et al, Lancet 2011; 378: 1015-26.

Дефицит на секреторен IgA (SIgA) в БАЛТ при ХОББ



Polosukhin V. et al, AJRCCM 2011; 184: 317-27.

ХОББ и инфекции

- Колонизацията и инфекцията на долните дихателни пътища са свързани с придобития имунен отговор, проявен като повишение на лимфоцитите и тяхното организиране в лимфоидни фоликули при болни с ХОББ

Hogg et al. NEJM 2004;350:2645-53

ХОББ и екзацербация

- Тип 1 – задух, експекторация (обем, съдържимо)
- Тип 2 – два симптома
- Тип 3 – един симптом
  - Инфекция на ГДП
  - Фебрилитет
  - Кашлица
  - ↑СЧ/ДЧ > 20%

Anthonisen NR, Ann Intern Med 1987;106:196–204

ХОББ и екзацербация

- *Остро трайно влошаване спрямо стабилното състояние и нормалните вариации*
- *Наложителна е промяна в лечението*

Rodriguez-Roisin R. Chest 2000;117:398–401s

ХОББ и екзацербация

- Задух и намален функционален капацитет
- Влошено качество на живот
- Ускорен спад на белодробната функция

Hodgev VA, Folia Med 2004;46:12–7

Spencer S, Am J Respir Crit Care Med2001;163:122–8.

ХОББ - екзацербация

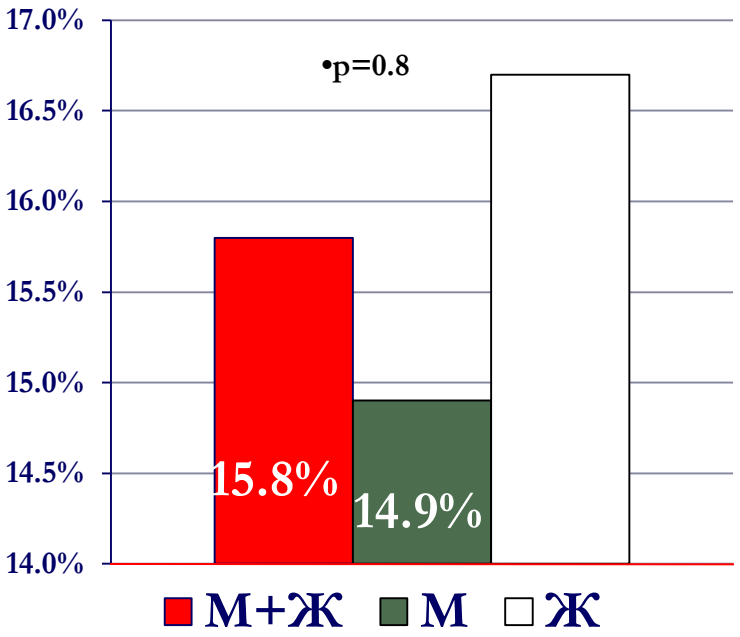
- Възпаление на ВП – горни и долни
  - Маркери - CRP, IL-6, фибриноген
- Оксидативен стрес
- Повишени неутрофили във ВП

J Wedzicha, *Proc Am Th Soc* 4:602-605, 2007)

Честота на ХОББ - инфекции

152 души с чести респираторни инфекции, М - 74 (48.74%), Ж - 78 (51.39%). Средна възраст 53.68 (SD±9.6), М - 50.24(SD ± 10.4), Ж - 56.95(SD ± 7.5).

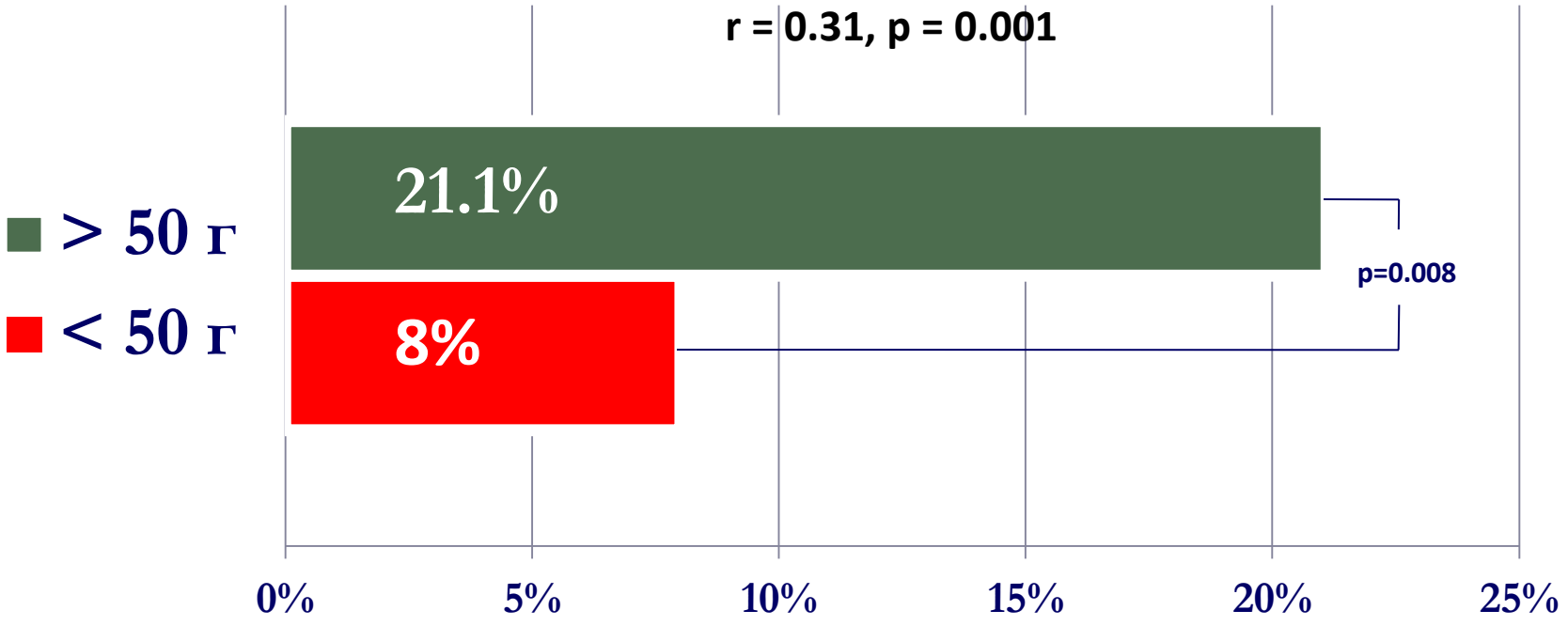
Рискови фактори	Честота на ХОББ *(М+Ж%)*	Честота на ХОББ *(М%)*	Честота на ХОББ *(Ж%)*	p-value *(М / Ж)*	Odds Ratio спрямо лицата без рискови фактори за ХОББ
Чести респират. инфекции	15.8%	14.9%	16.7%	p = 0.8	8.28 (95% CI; 1.9-35.9)



П.Павлов, 2011

Чести респираторни инфекции и ХОББ

Честота на ХОББ съобразно възрастта при лица с чести респираторни инфекции



ХОББ, екзацербация и смъртност

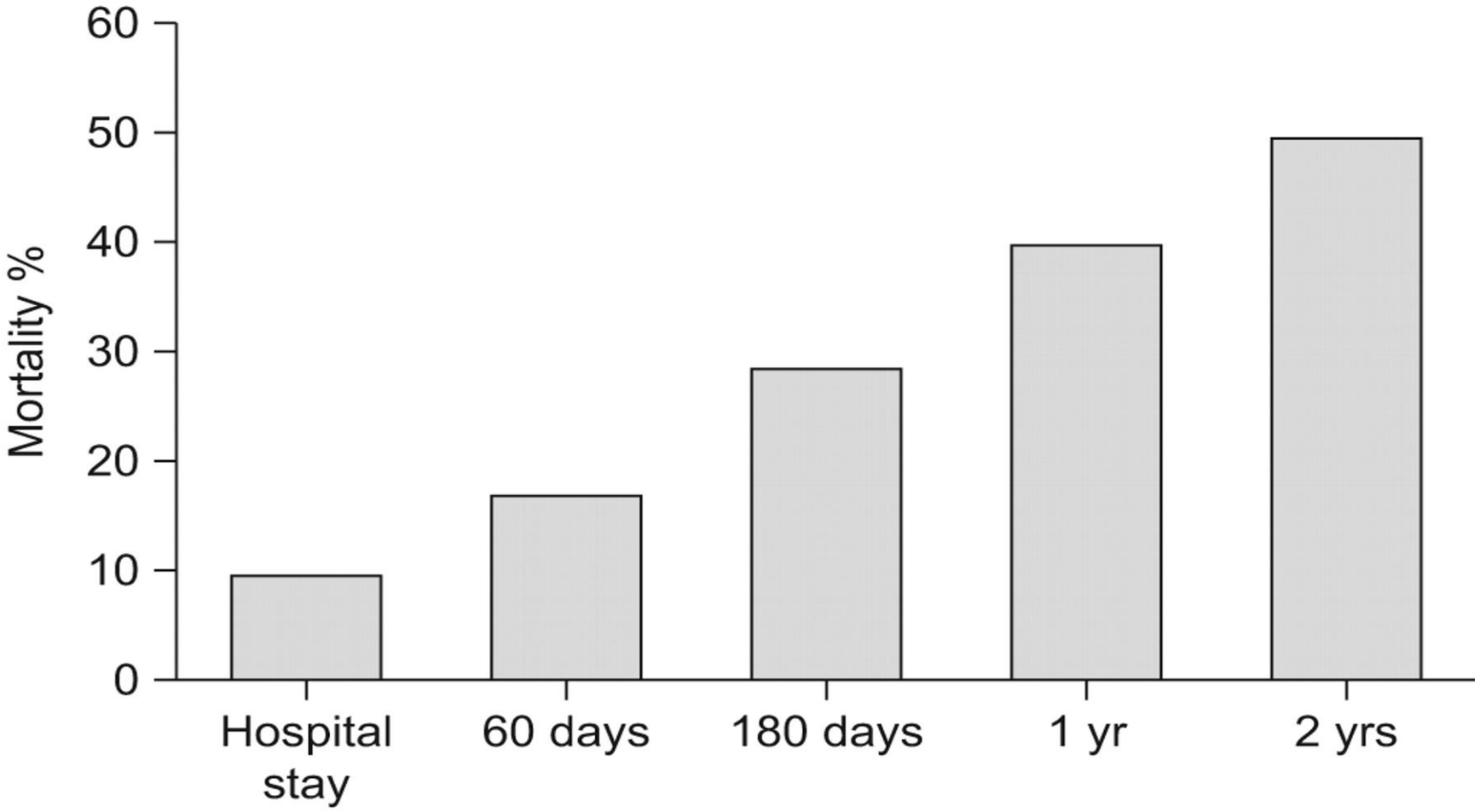
- Вътреболнична смъртност 8%,
- След 1 г. - 23%

Groenewegen K H et al. Chest 2003;124:459-467

- Вътреболнична смъртност 11%,
- След 6 мес. - 33%
- След 1 г. – 43%

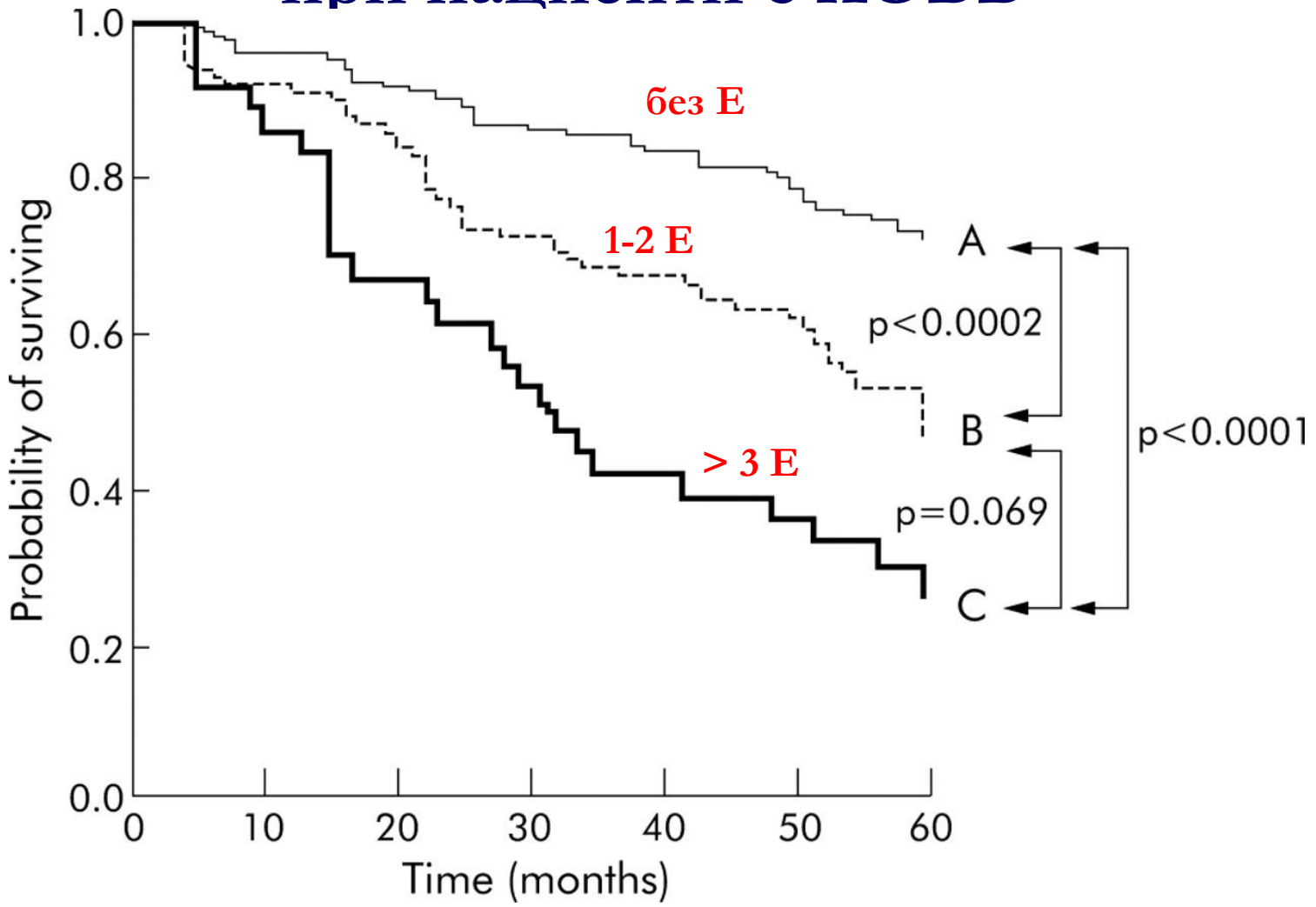
Fuso, L, Am J Med 1995;98,272-277

Смъртност след екзацербация



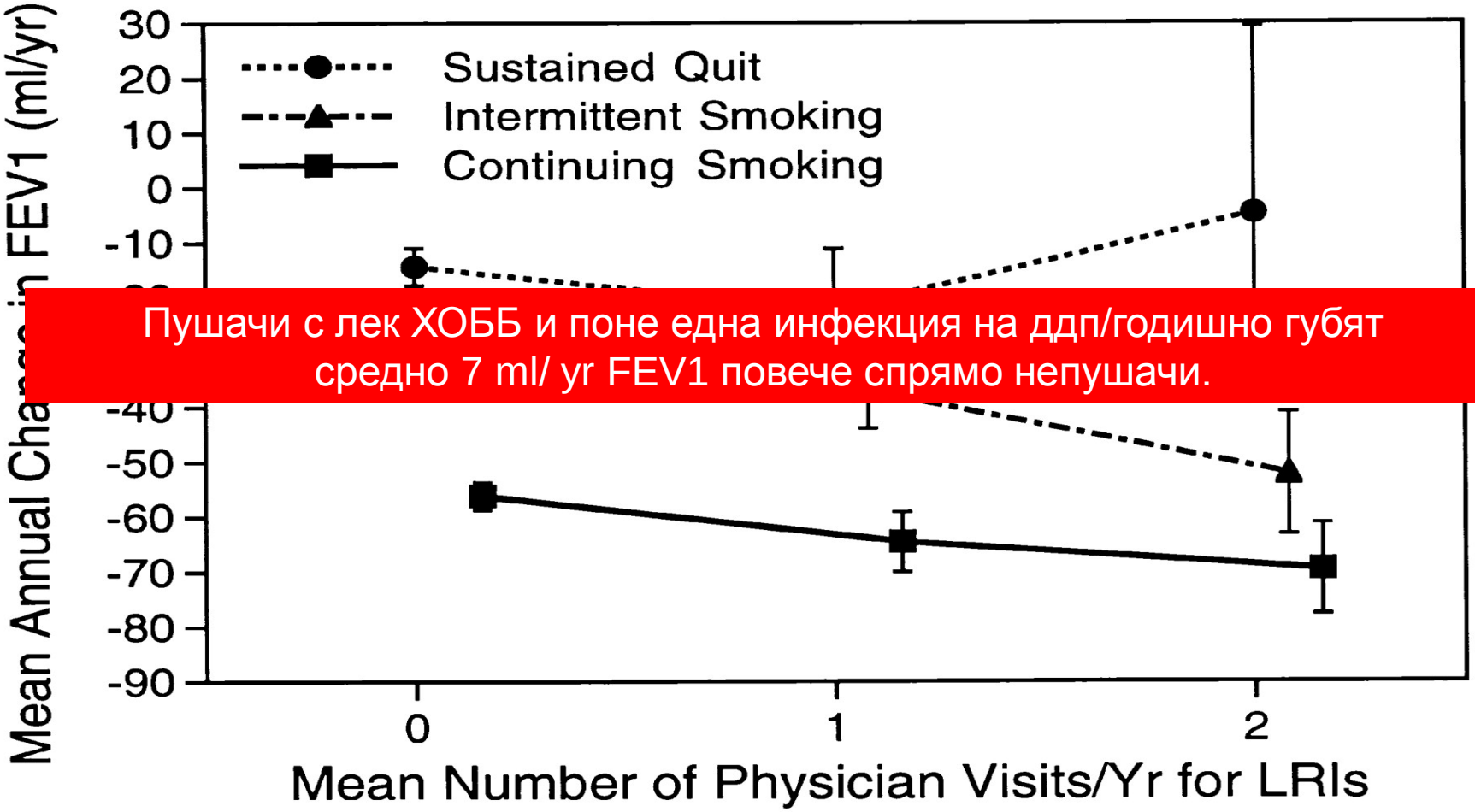
Connors AF Jr, Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959–967

Честота на екзацербации и преживяемост при пациенти с ХОББ



Soler-Cataluña J J et al. Thorax 2005;60:925-931

Спад на FEV1 спрямо Е, свързани с инфекции на ддп

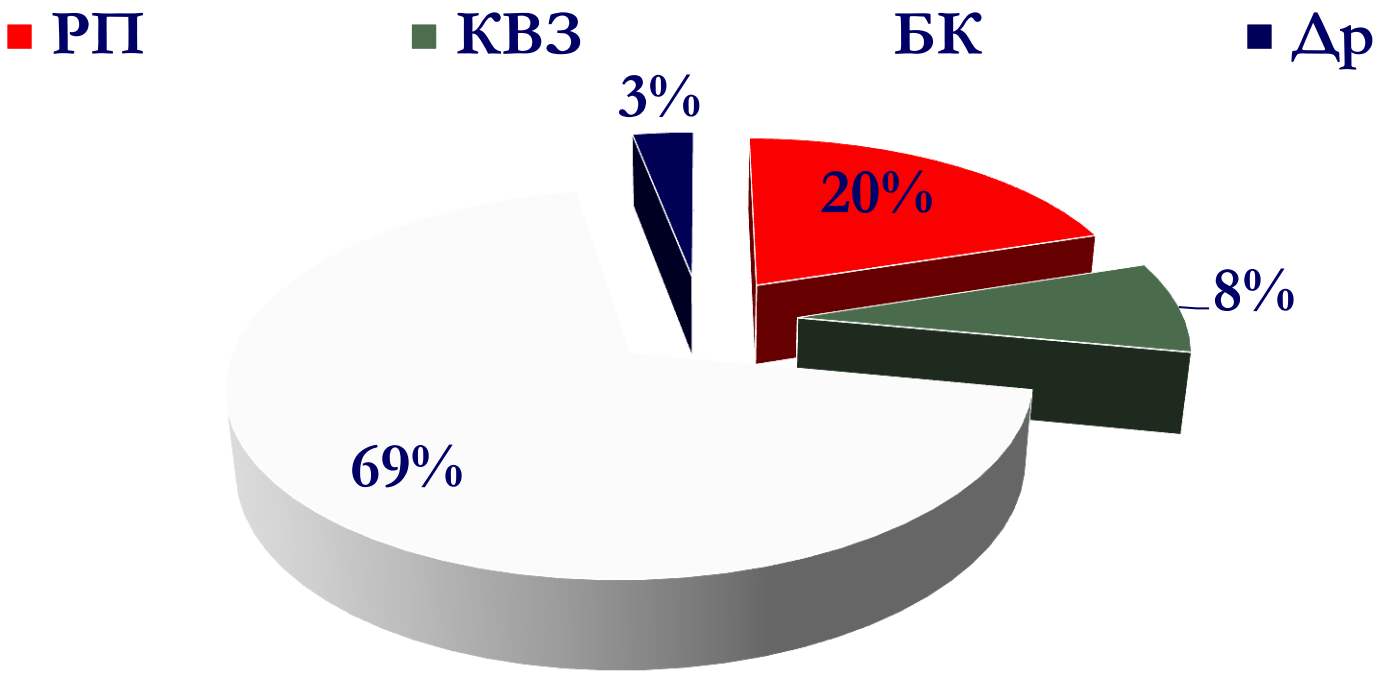


Пушачи с лек ХОББ и поне една инфекция на ддп/годишно губят средно 7 ml/ yr FEV1 повече спрямо непушачи.

R Kanner, AJRCCM, 164, 3, 2001, 358-364

Обща смъртност

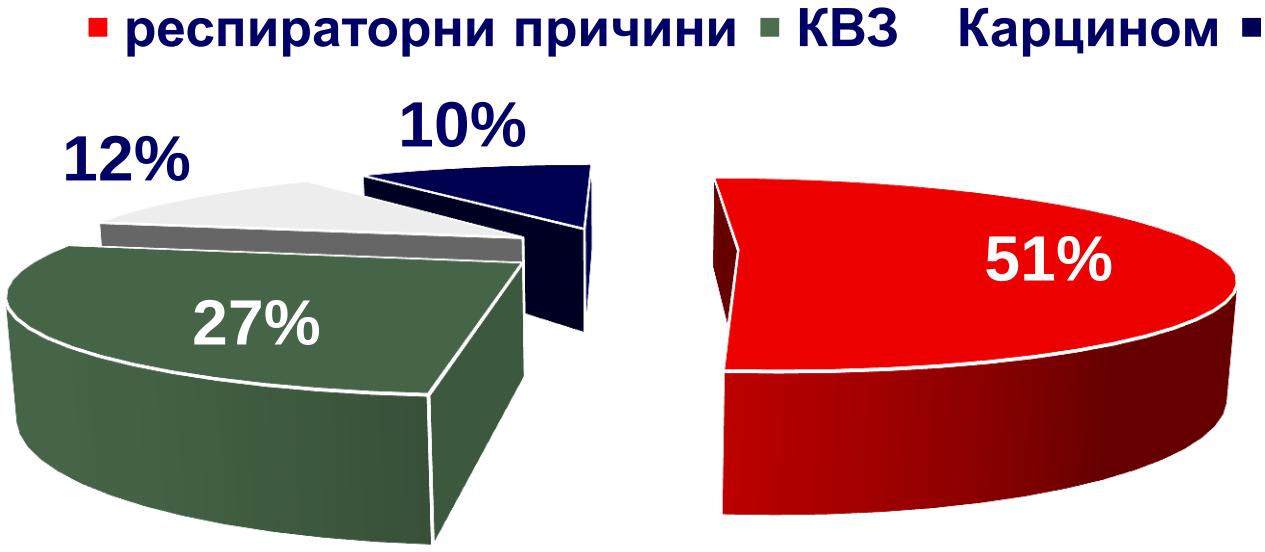
Специфични причини за смърт при всички починали с ХОББ



1.БК – 69%, 2. Респ. причини – 20% (16.4% с инфекции на ДДП и 3.6% с терминална ХДН) 3. КВЗ – 8% (3.4% с БТЕ, 3.2% с ОИМ и 1.4% с ЗХСН), 4.Други – 3% (1.8% с мозъчно-съдови инциденти и 1.2% с хеморагии.

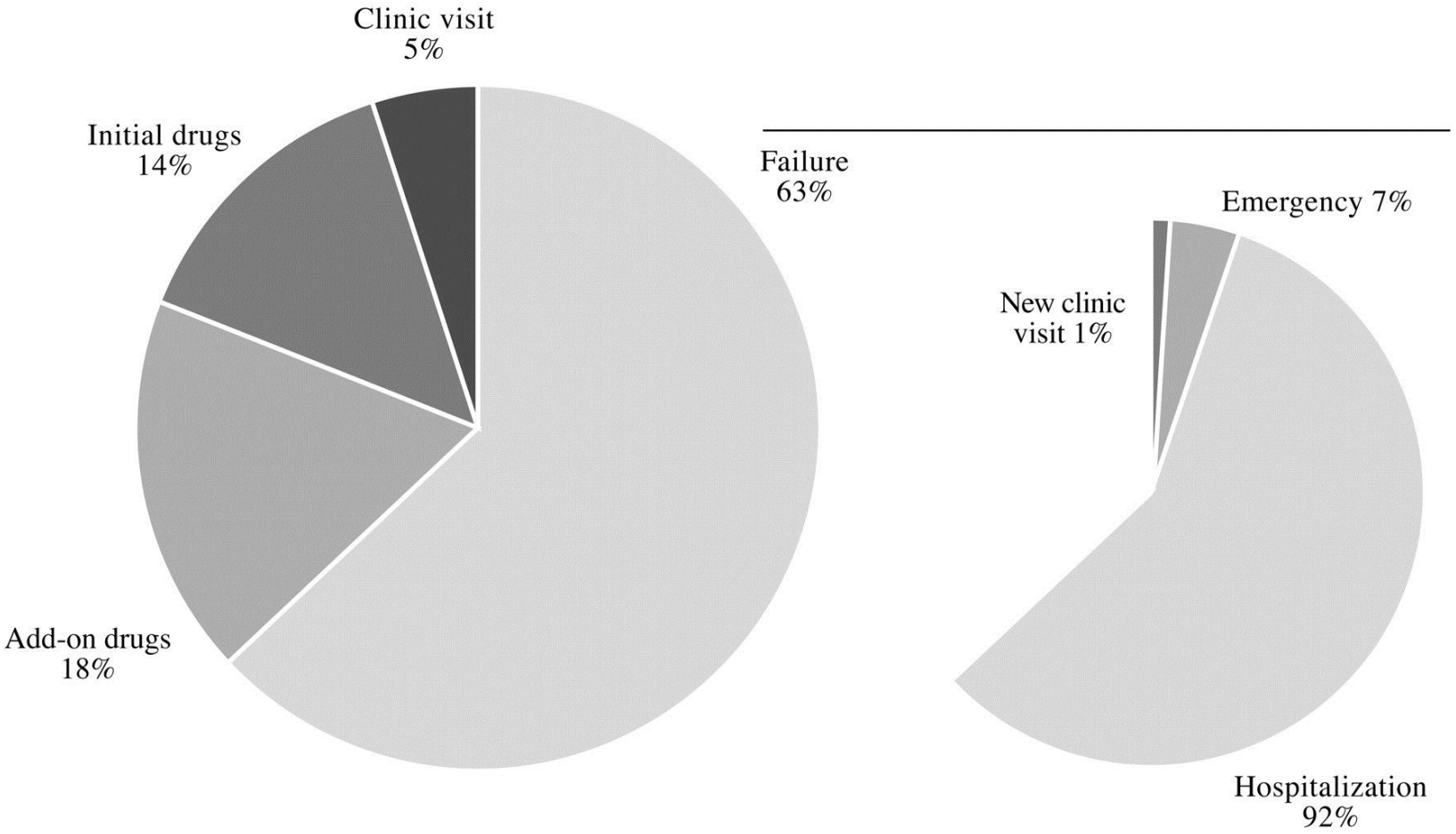
Вътреболнична смъртност

Специфични причини за вътреболнична смъртност



РП - 51% (40% ПН, 11% ТХДН), КВЗ - 27% (12% -ОИМ, 11% - БТЕ, 4% -ЗСН), 12% - БК, 10% др. (МСБ - 6% и хеморагии - 4%)

Цена на екзацербацията (ХБ)



Miravitlles M et al. Chest 2002;121:1449-1455

ХОББ и бактериални патогени

S pneumoniae, *H influenzae* and *P aeruginosa*

- Индуцират мукусна хиперсекреция in vitro
- Увреждат цилиарната функция
- Засилват възпалението – неутрофили, протеинази, оксидативен стрес, TNFα

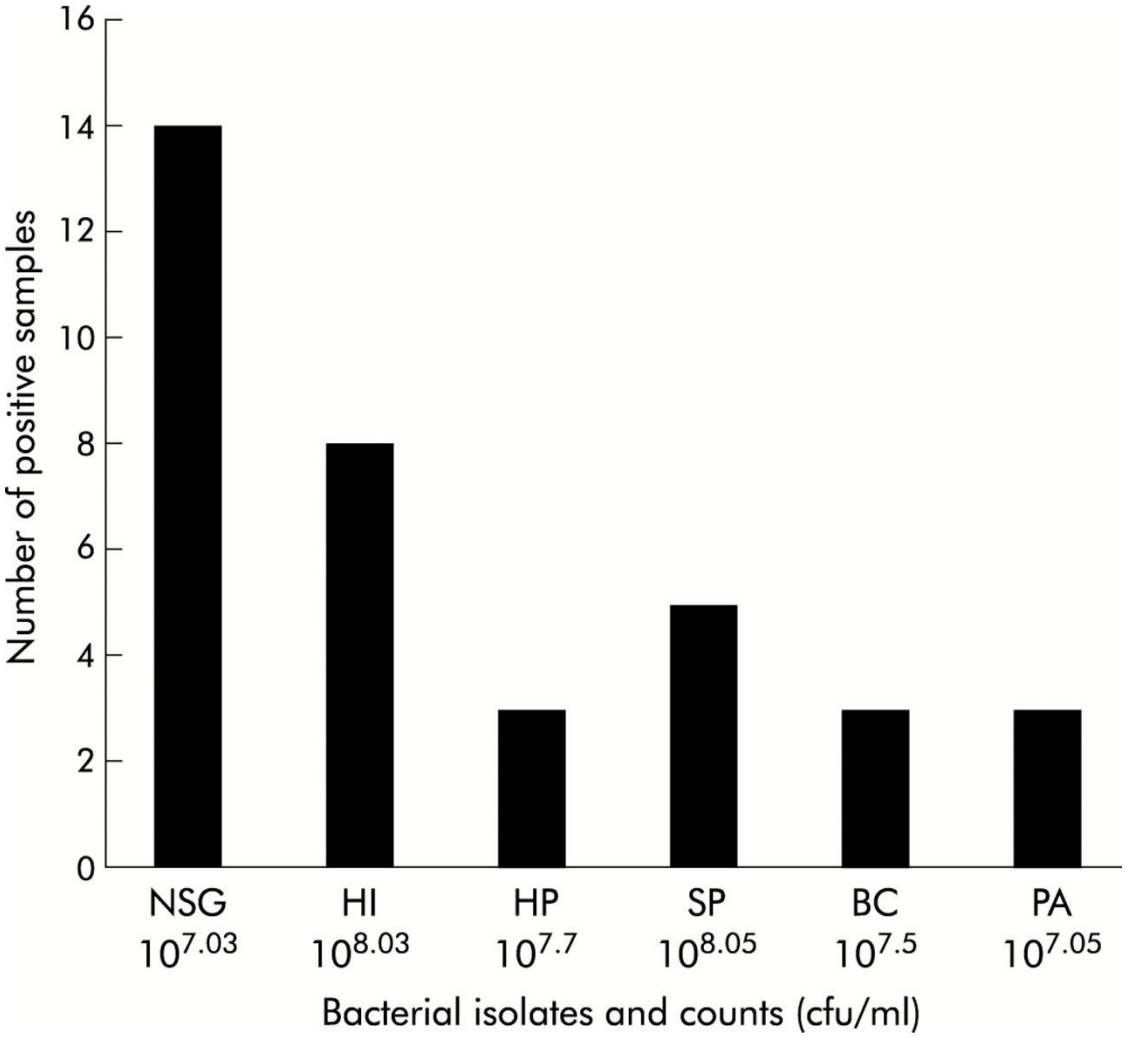
ХОББ и бактериални патогени

- Културелното изследване дава противоречиви данни – сигурна е ролята им при гнойни храчки!
- Повечето пациенти с гнойна експекторация – положителни PSB култури с висок брой патогени от дисталните пътища
- 20–30% от пациентите – положителна бактериална култура, без да са в Е
- Наличието на бактерии корелира с
  - Степента на обструкция
  - Тютюнопушене

E Sapey, Thorax 2006;61:250-258

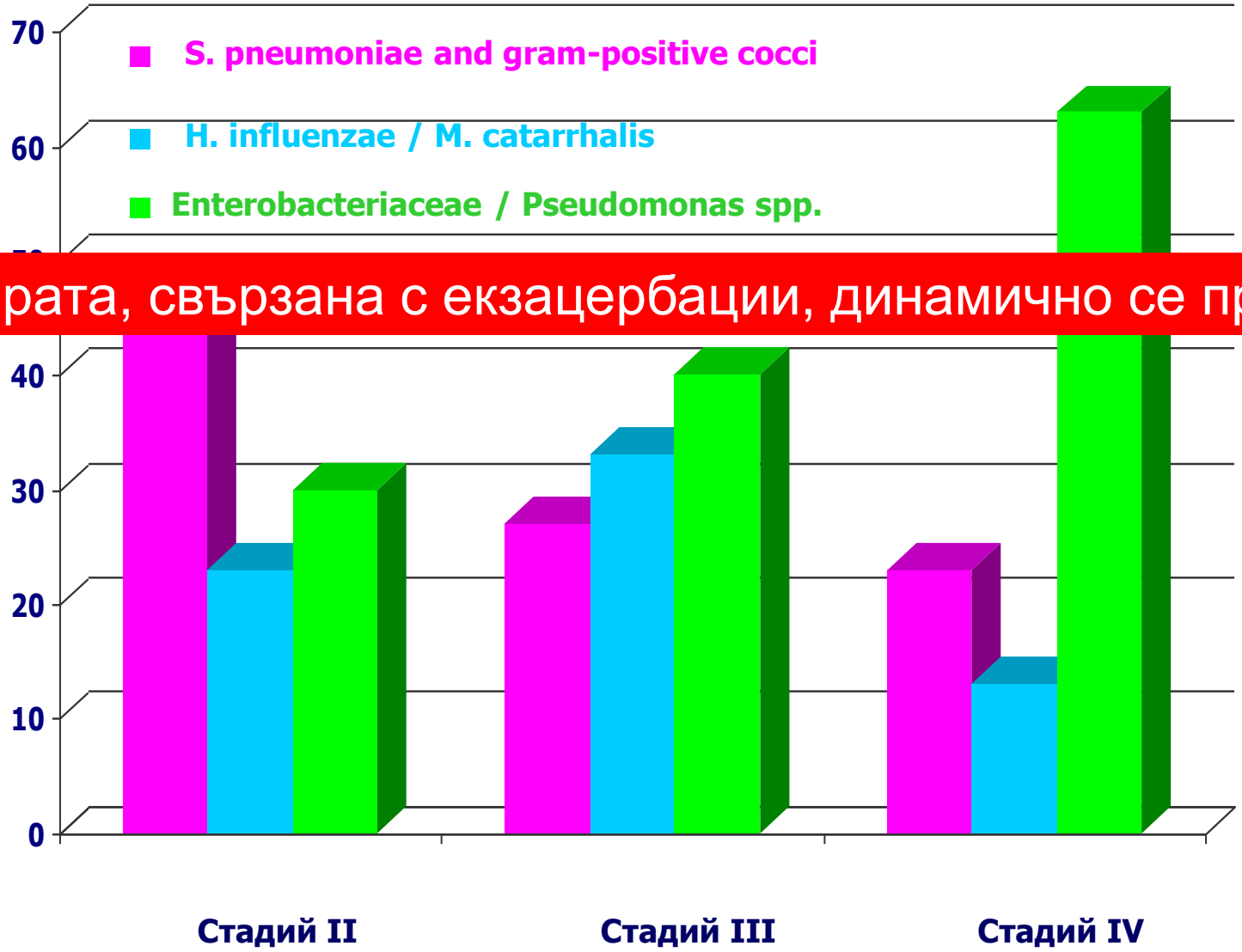
N Soler, Thorax 2007;62:29-35

Вероятни патогени в индуцирана храчка



Patel I S et al. Thorax 2002;57:759-764

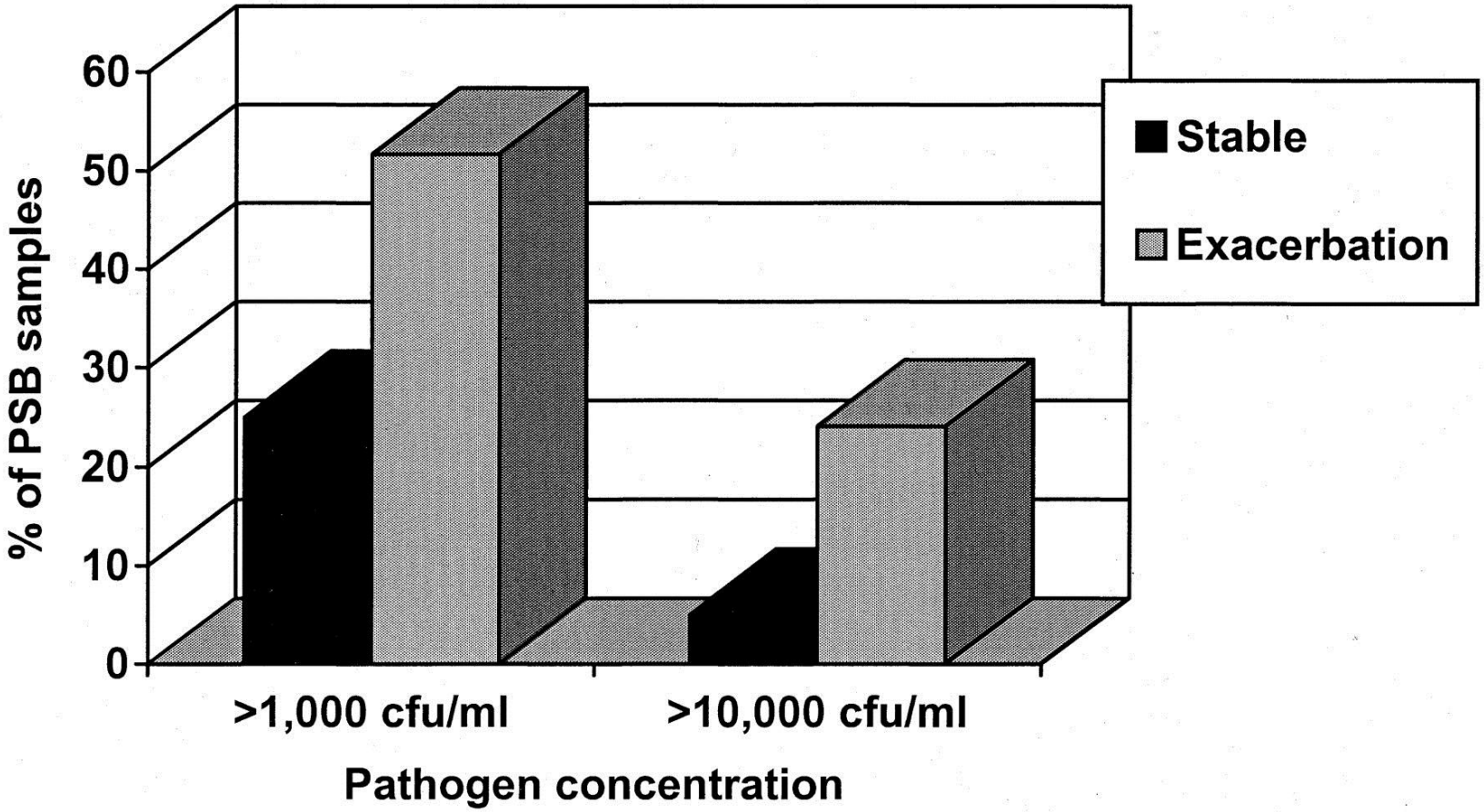
Бактериологични резултати



Флората, свързана с екзацербации, динамично се променя!

Eller J et al. Chest 1998;113:1542-1548

ХОББ – пациенти с/без екзацербация фбс – PSB



Sethi S , Murphy T F Clin. Microbiol. Rev. 2001;

Колонизиране или инфекция?

- Инфекция – повече неутрофили, повече IL-8
- Инфекция – нов/мутирал щам?

Chin CL, *AJRCCM 2005;172:85–91*

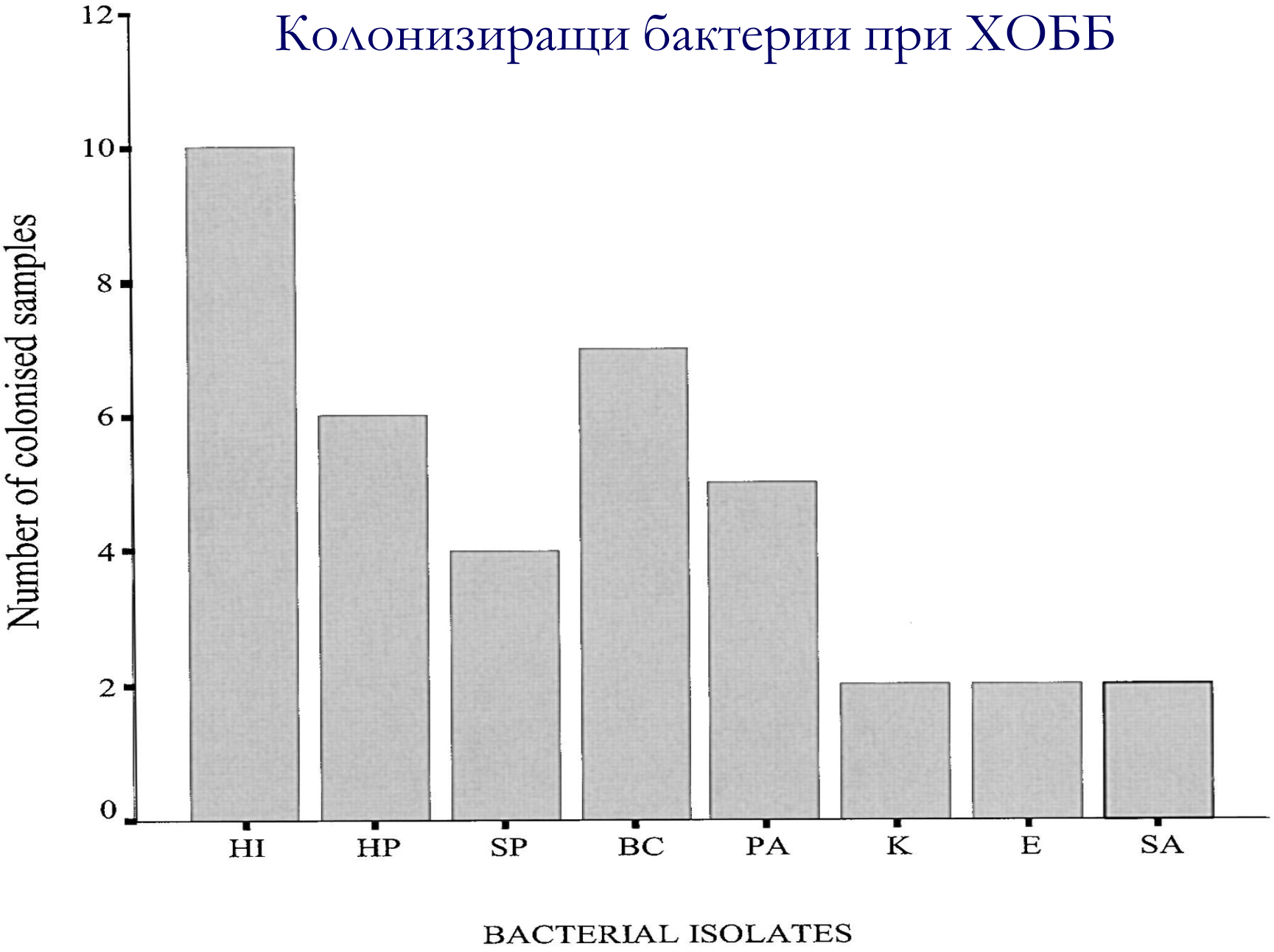
Sethi S, NEJM 2002;347:465–71

ХОББ и бактериална колонизация

- Проследени пациенти с тежка ХОББ
- 48.2% - колонизирани в стабилно състояние
- 69.6% - с изолати в Е
  - Антитела
  - Причинители

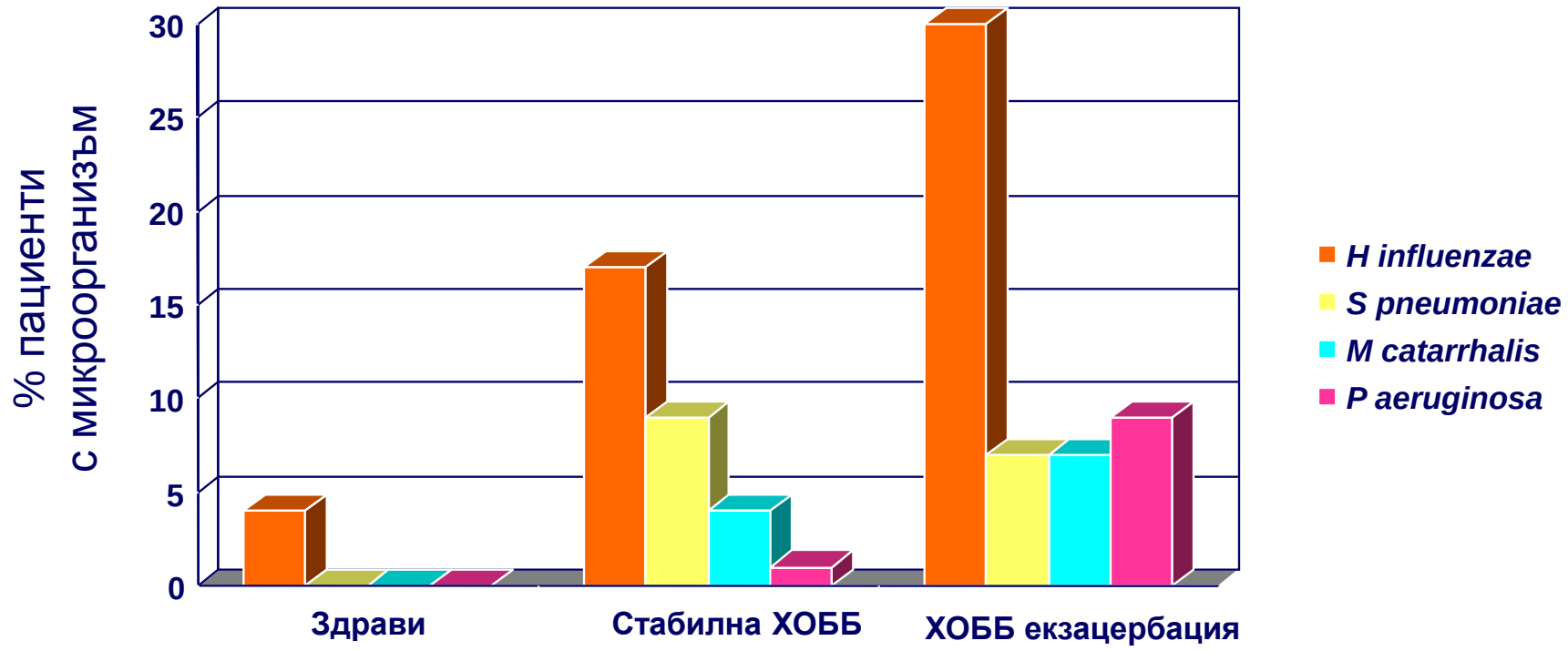
FSF Ram, *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2

Колонизиращи бактерии при ХОББ



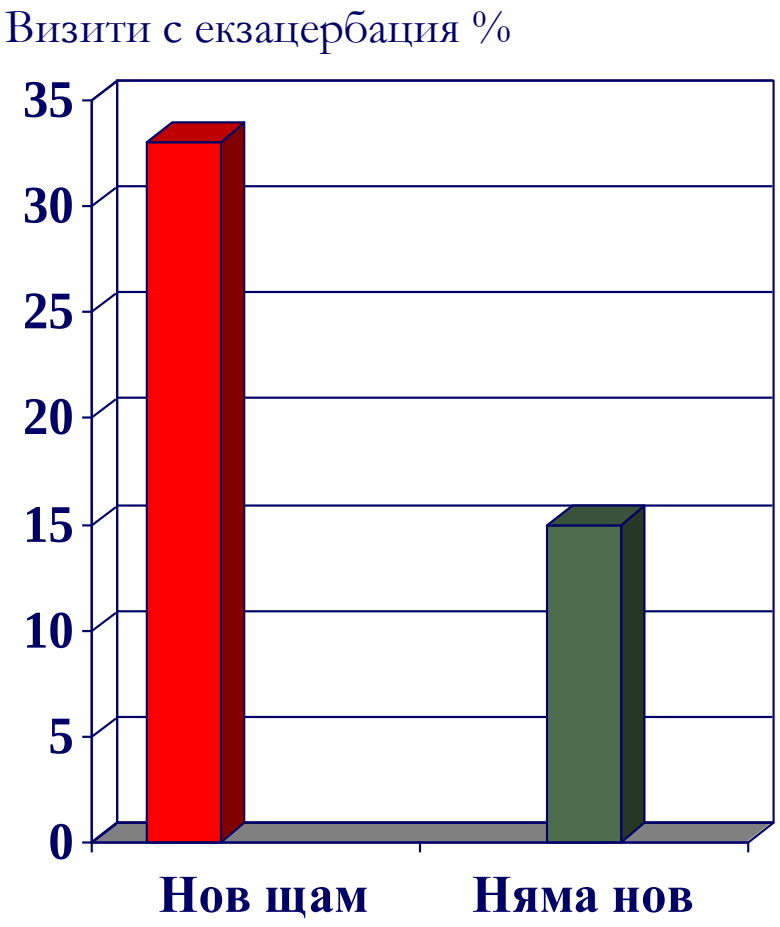
Patel IS, *AJRCCM, 2004 170(4):400–407*

Бронхоскопски данни при стабилна ХОББ и в екзацербация



Rosell. Arch Int Med 2005; 165: 891

Екзацербации и бактериална колонизация



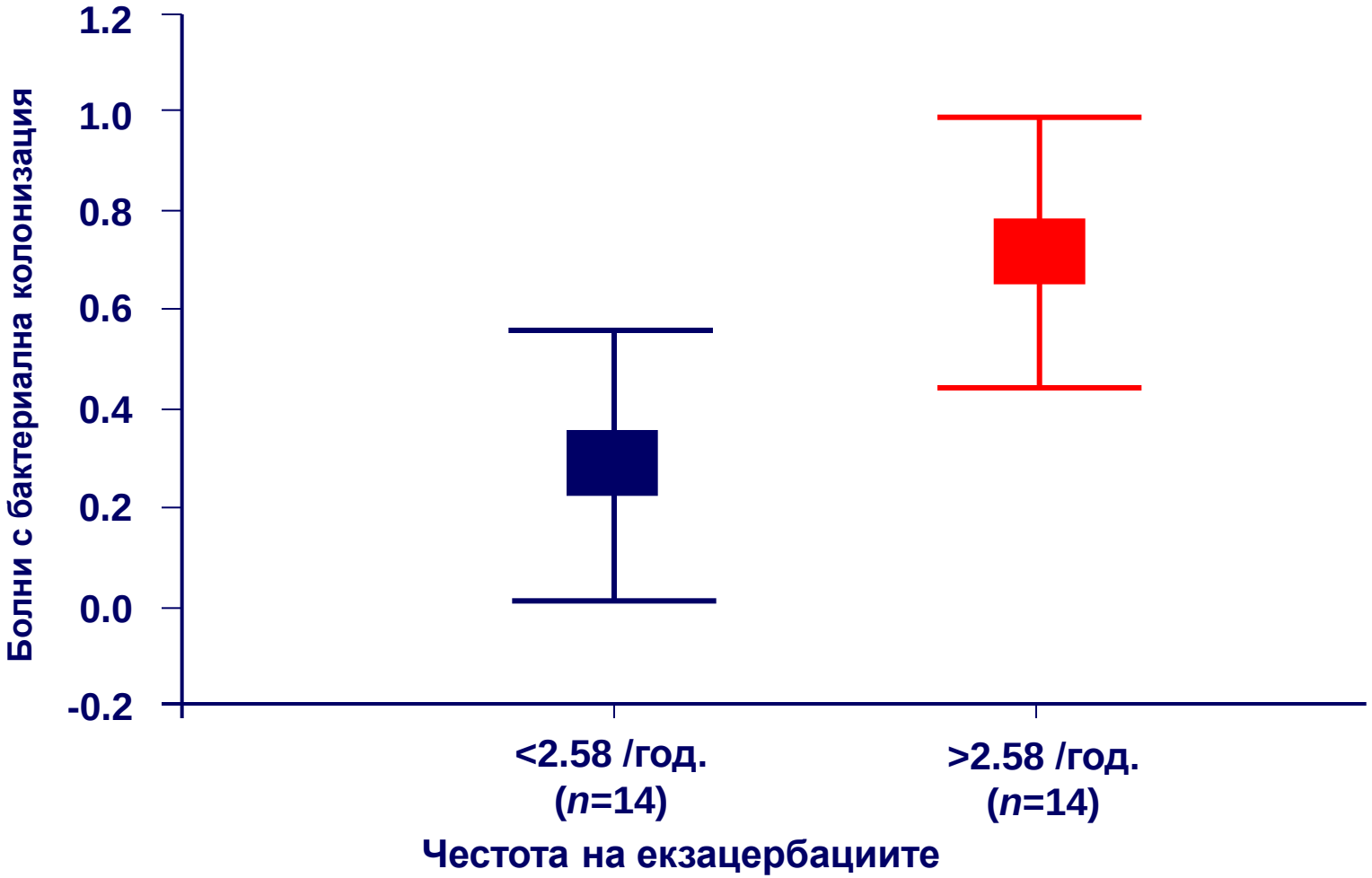
- 33% визитите с екзацербация са свързани с придобиване на нов щам
- 15% от визитите – без нов щам

P<0.001

- Важи за H Influenzae, S pneumoniae, M Cattarhalis

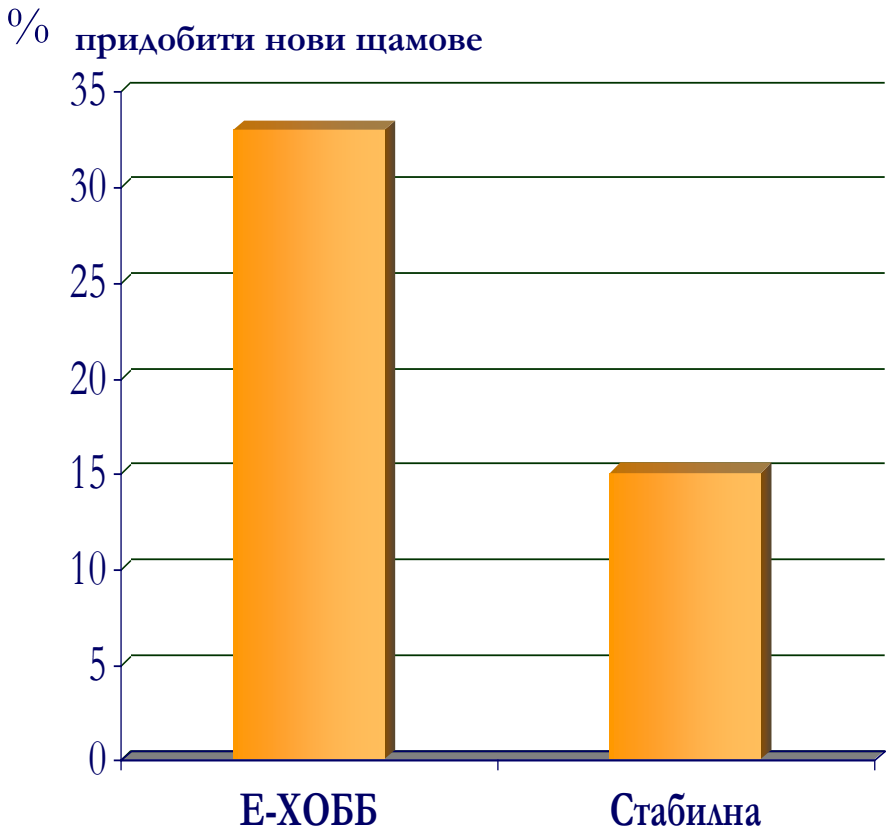
Sethi, NEJM 2002

Честота на екзацербациите и бактериална колонизация



Patel , Thorax 2002

Нови щамове бактерии и екзацербации на ХОББ



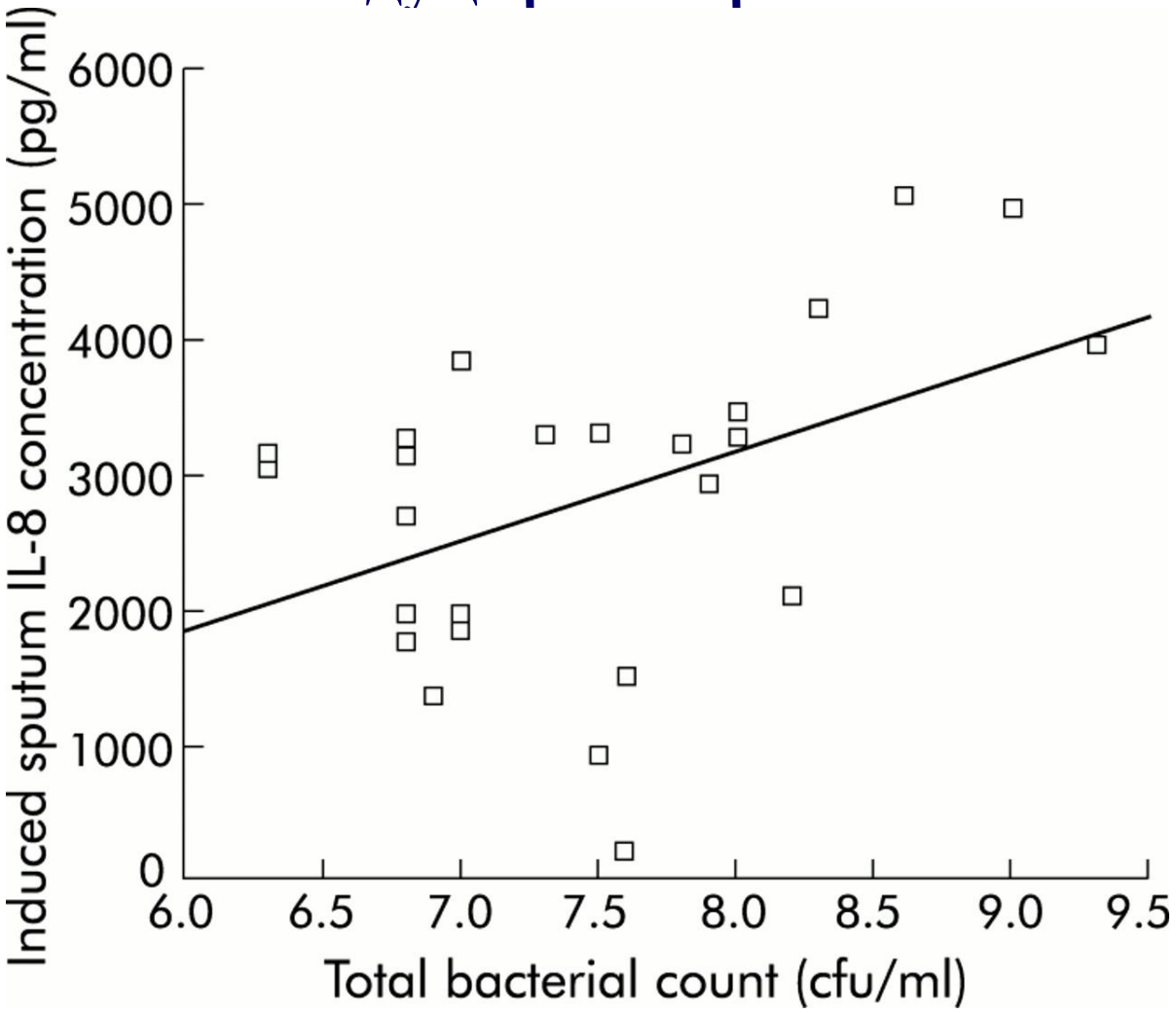
- 81 амбулаторни болни, проследени 56 месеца: 374 екзацербации

- Храчка – всеки месец и при екзацербация

RR=2.15 (1.8-2.5); p<0.01

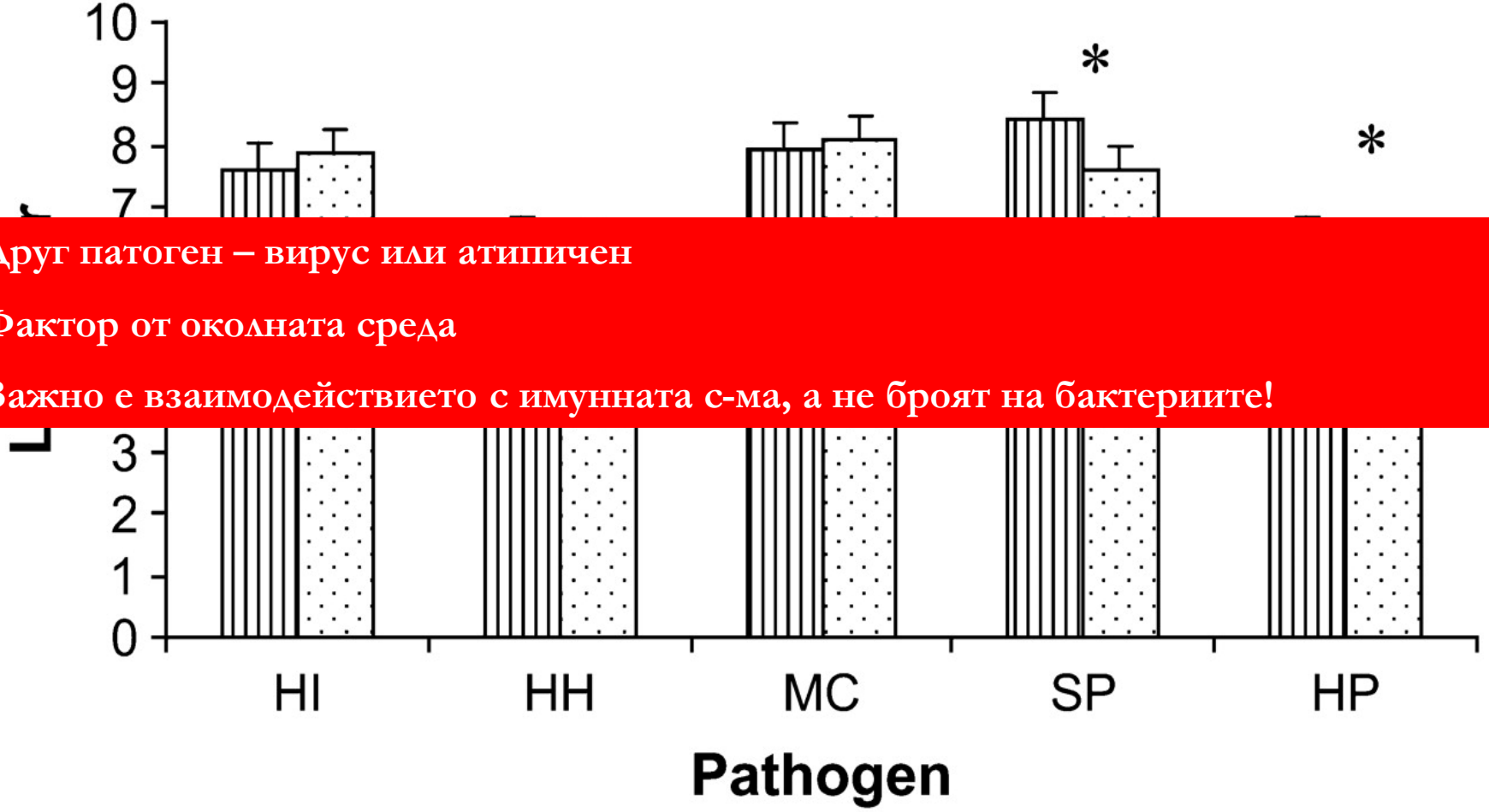
Sethi, N Engl J Med 2002;347:465-471

Общо бактериално число и ниво на IL-8 в индуцирана храчка



Patel I S et al. Thorax 2002;57:759-764

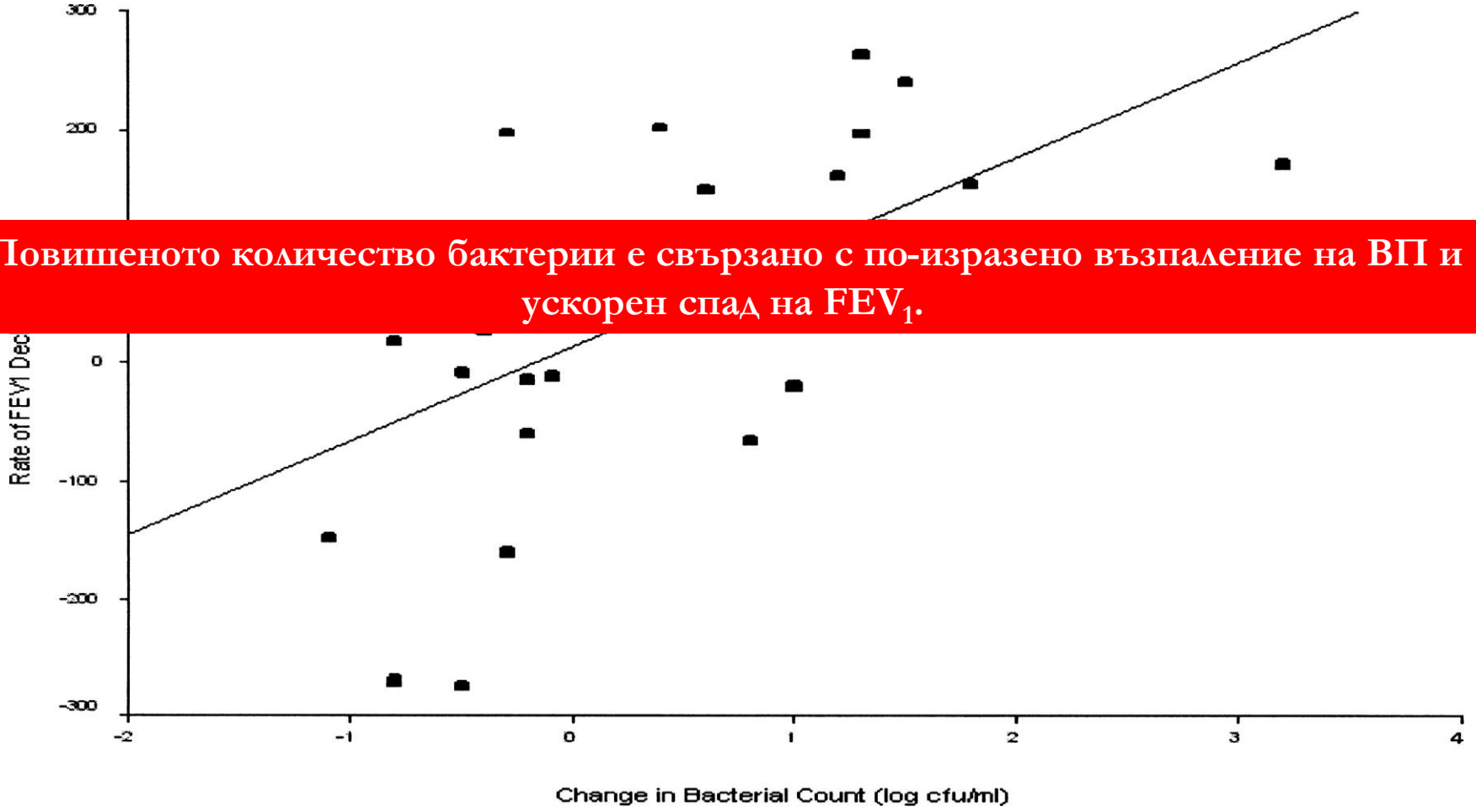
Средна бактериална концентрация в храчка при болни с ХОББ – стабилна/Е



- **Друг патоген – вирус или атипичен**
- **Фактор от околната среда**
- **Важно е взаимодействието с имунната с-ма, а не броят на бактериите!**

Sanjay Sethi, AJRCCM, 176. pp. 356-361, 2007

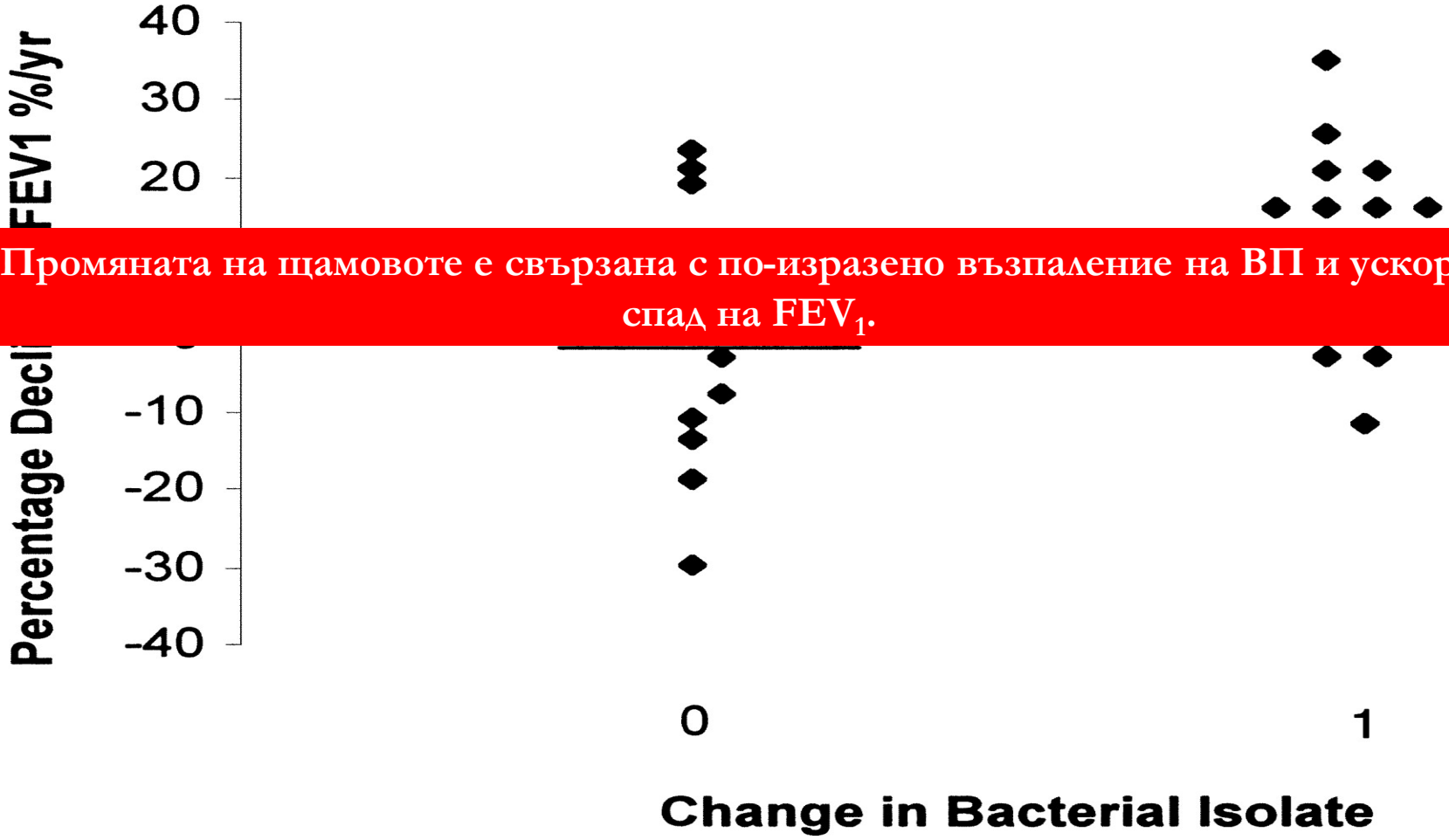
Спад на FEV1 и брой бактерии



Повишеното количество бактерии е свързано с по-изразено възпаление на ВП и ускорен спад на FEV_1.

T Wilkinson, AJRCCM, vol 167. pp. 1090-1095, 2003

Спад на FEV1 и брой бактерии



Промяната на щамовоте е свързана с по-изразено възпаление на ВП и ускорен спад на FEV_1.

T Wilkinson, AJRCCM, vol 167. pp. 1090-1095, 2003

P. aeruginosa и ХОББ

- Някои щамове бързо се изчистват, други персистират
- Придобиването на нов щам – свързано с екзацербация
- Наличието на антитела – маркер за колонизиране
- Само малка част *P. aeruginosa* придобиват мукоиден фенотип, който персистира

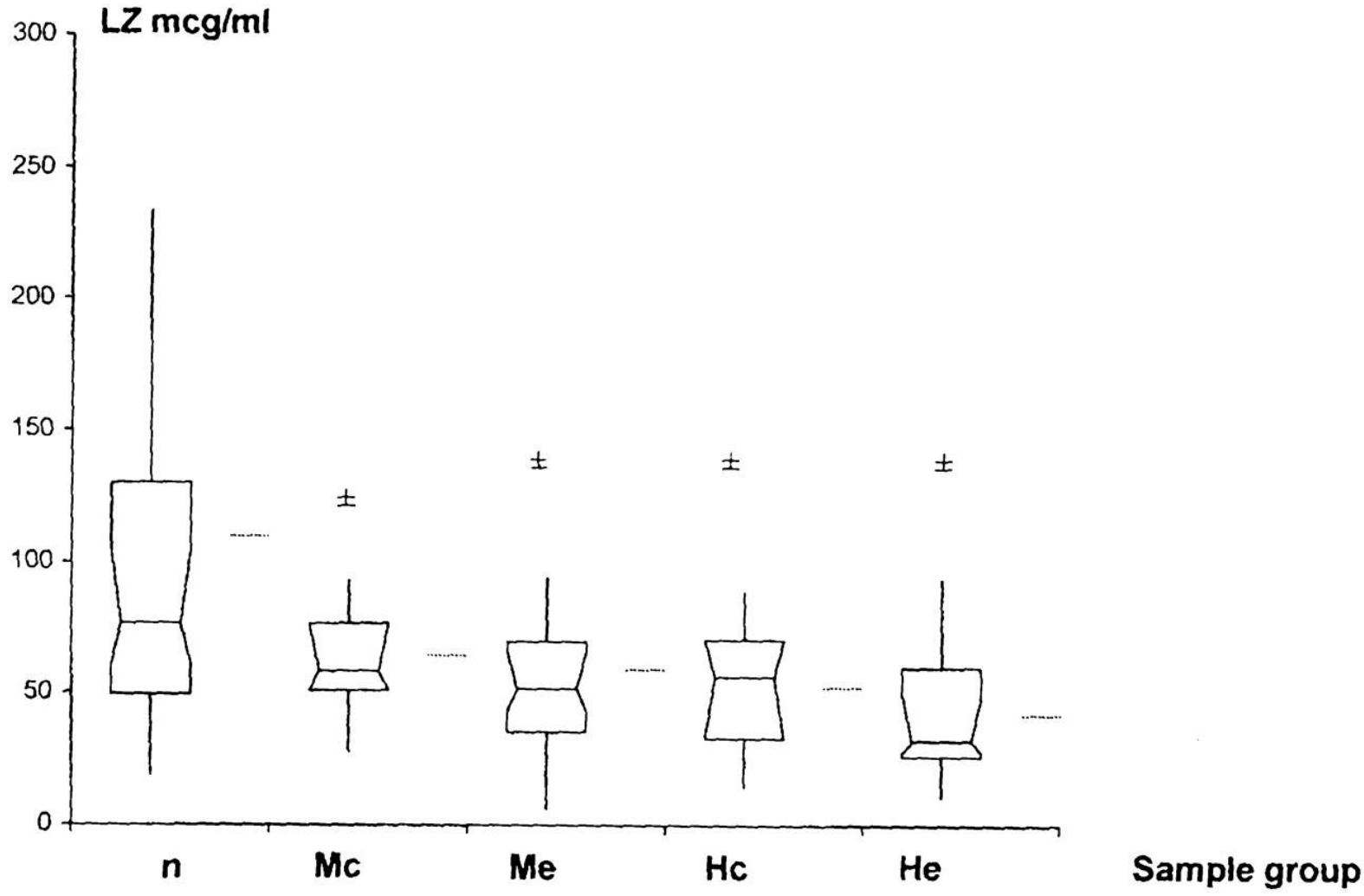
T Murphy, AJRCCM Vol 177. pp. 853-860, 2008

Суспекция за *P. aeruginosa* при…

- Скорошна хоспитализация
- >4 АБ курса годишно
- ХОББ – FEV1<30%
- >10 mg ОКС за последните 2 седмици

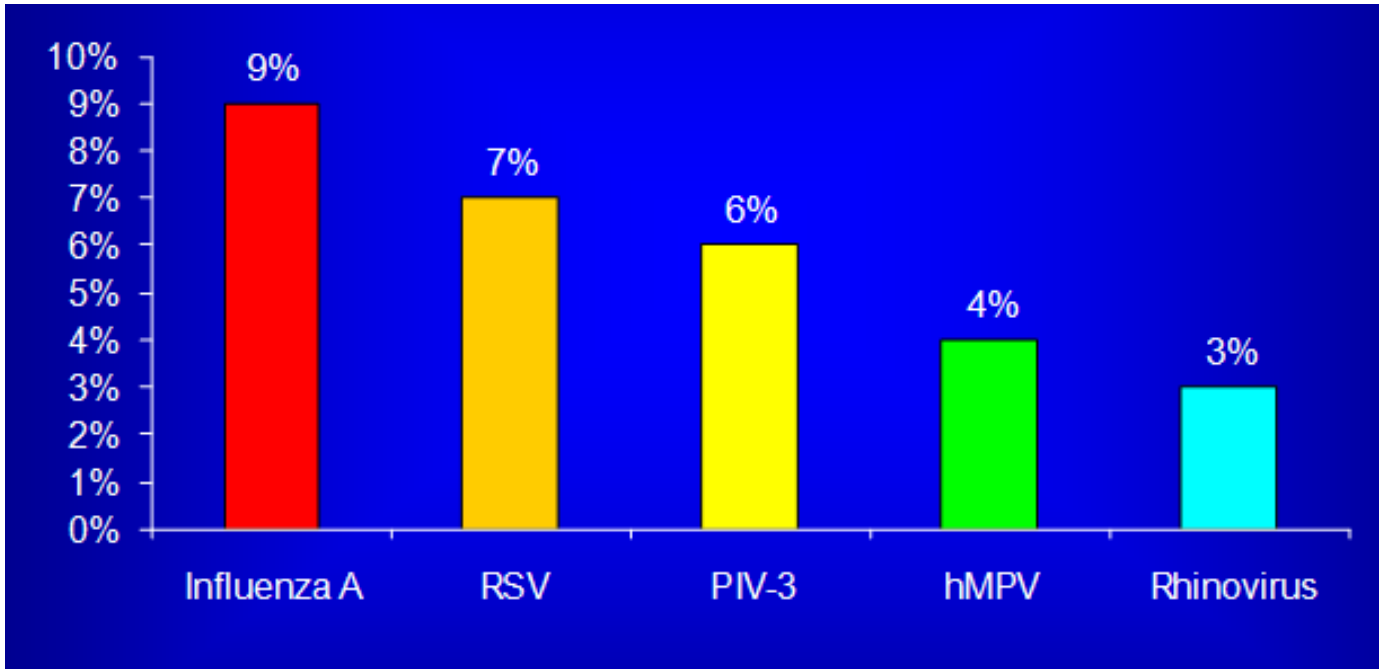
M.Woodhead, CMI, 2011

Нива на Лизозим в храчка на пациенти с ХОББ



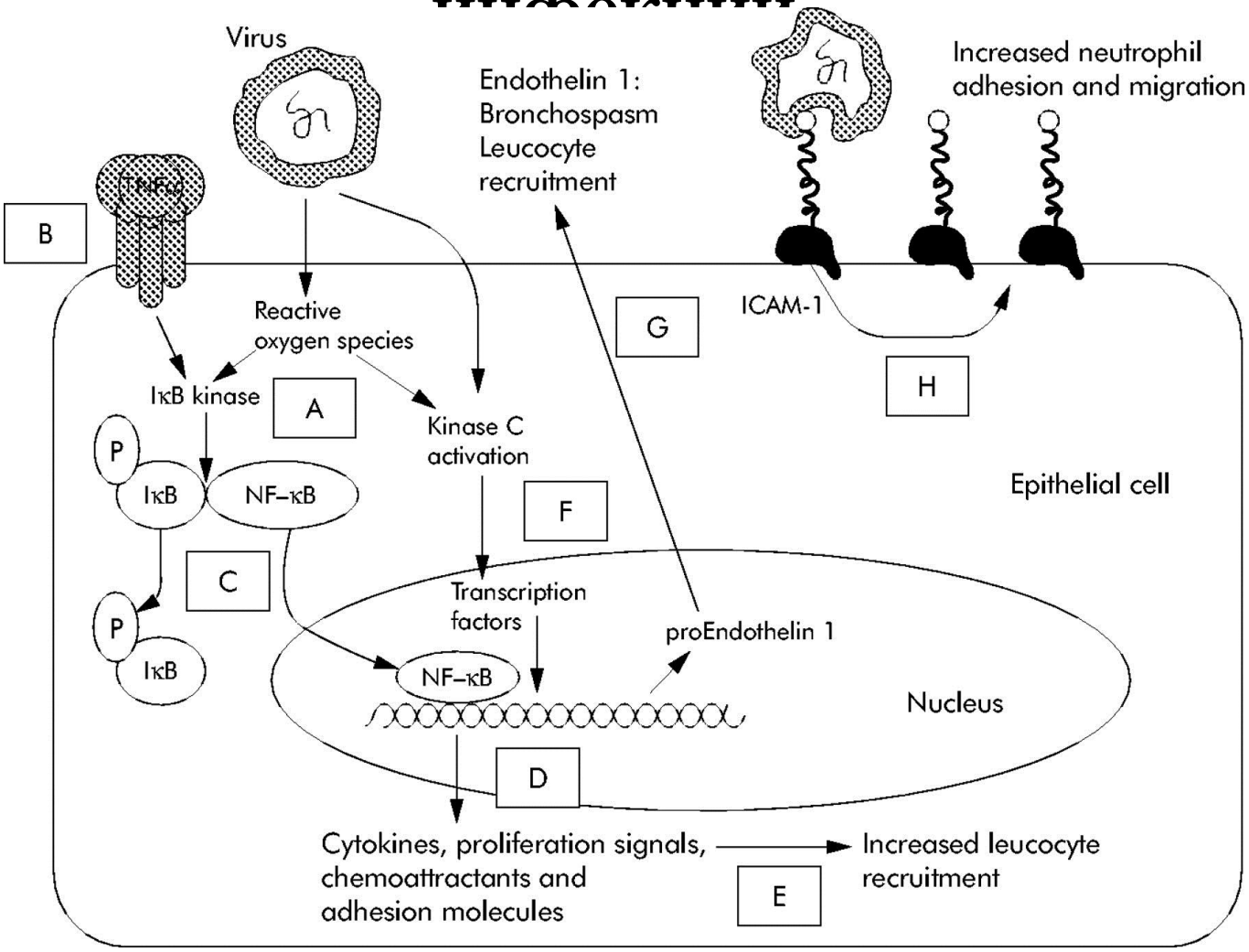
Parameswaran G I et al. Chest 2011;140:611-617

Вирусни инфекции и ХОББ



De Serres et al, J Clin Virology 2009

Възпалителни ефекти на вирусните инфекции



Sapey E , Stockley R A Thorax 2006;61:250-258

Вирусни причинители

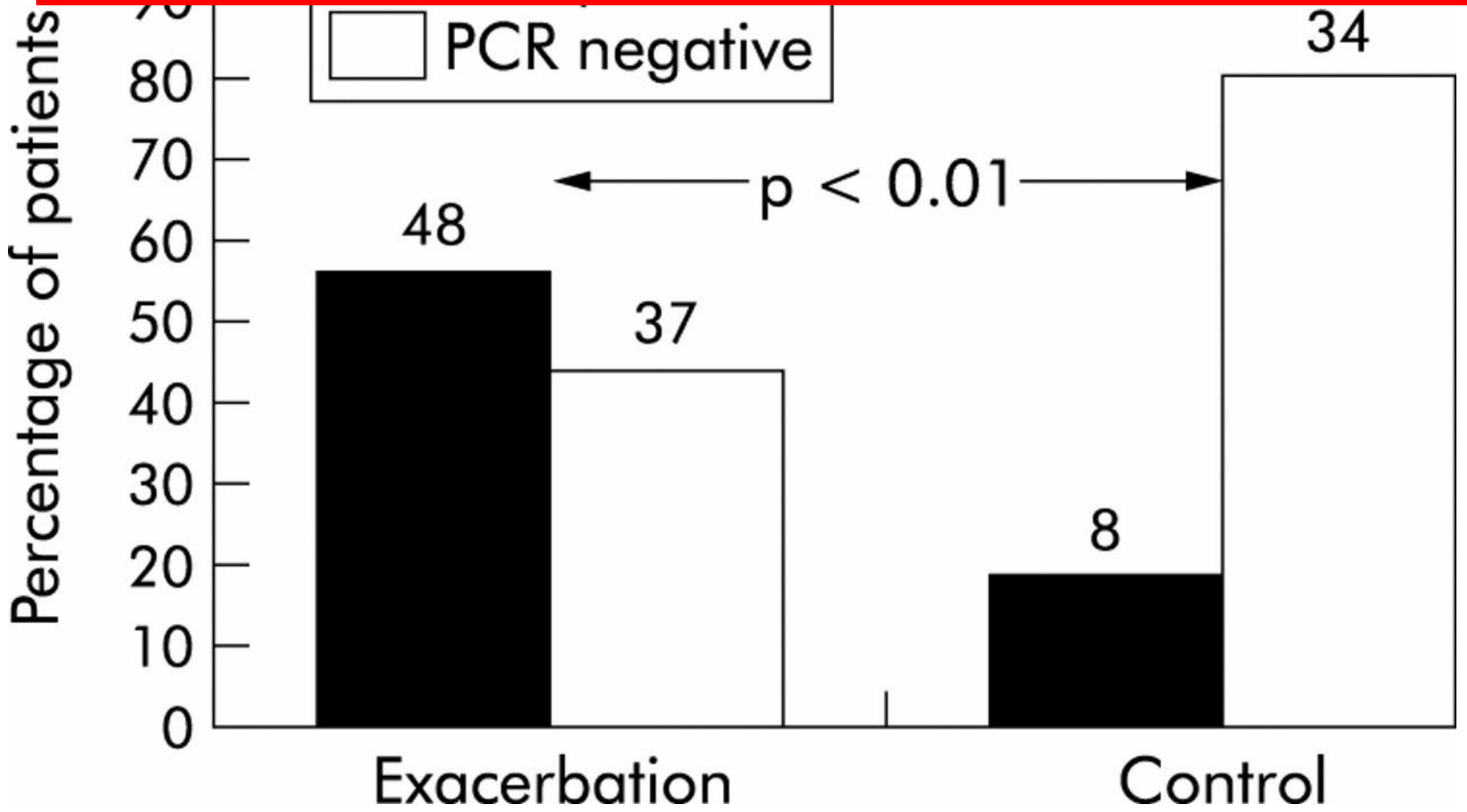
- 20% от Е – клетъчни култури и серология
- 40% от Е - PCR

Greenberg SB, AJRCCM 2000;162:167–73.

Thompson WW, JAMA 2004;292:1333–40.

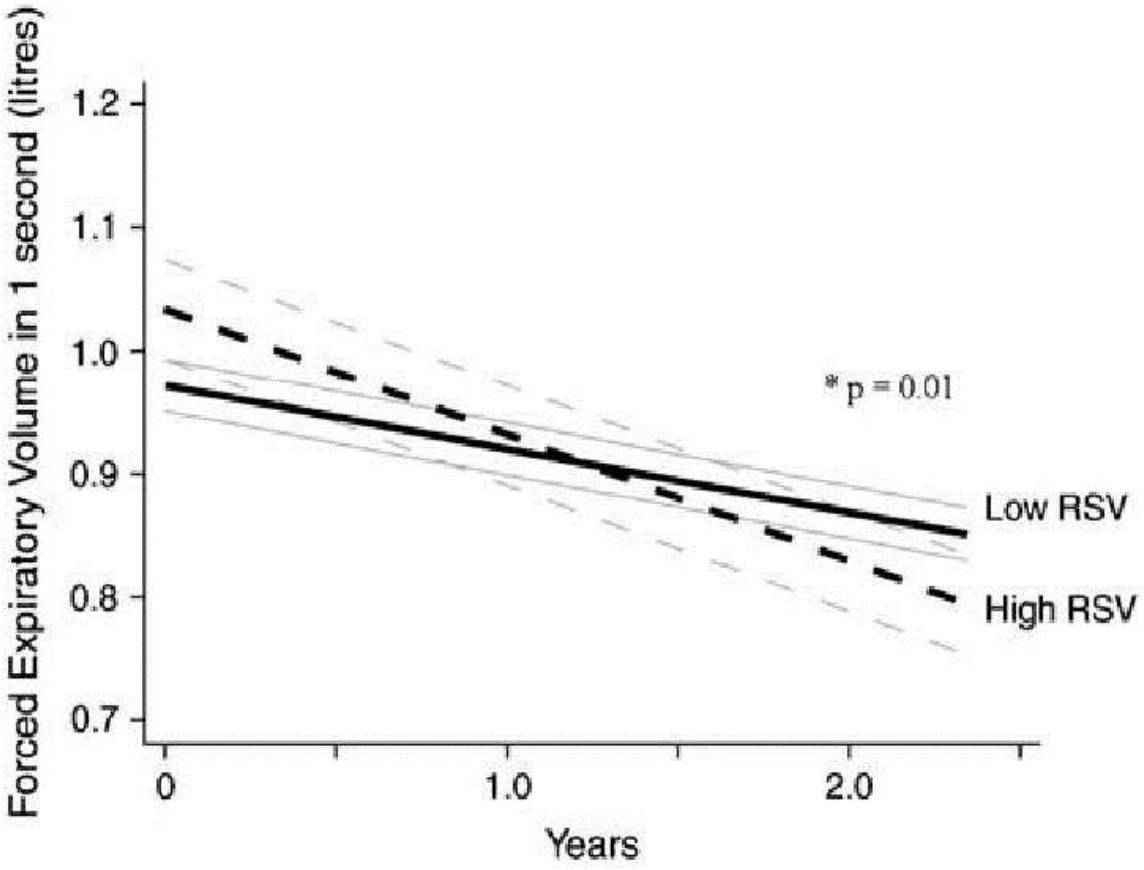
Респираторни вируси в индуцирана храчка и назален лаваж

Положителна корелация с фебрилитет



Rohde G et al. Thorax 2003;58:37-42

RSV и спад на FEV1



- RSV-положителните пациенти – спад от 101.4 ml/год.

- RSV-отрицателните – спад от 51.2 ml/год. (p=0.01)

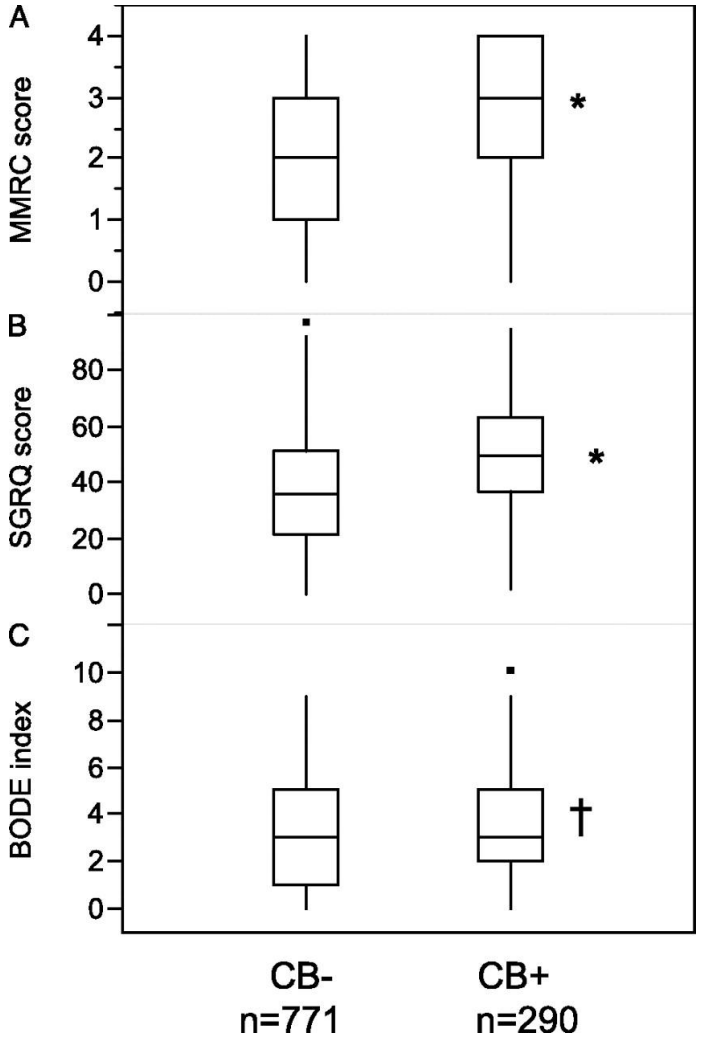
Wilkinson et al. AJRCCM 2006; 173: 871-876

Други инфекциозни агенти

- *Mycoplasma pneumoniae* - 14%
- *C pneumoniae* - 8.9%

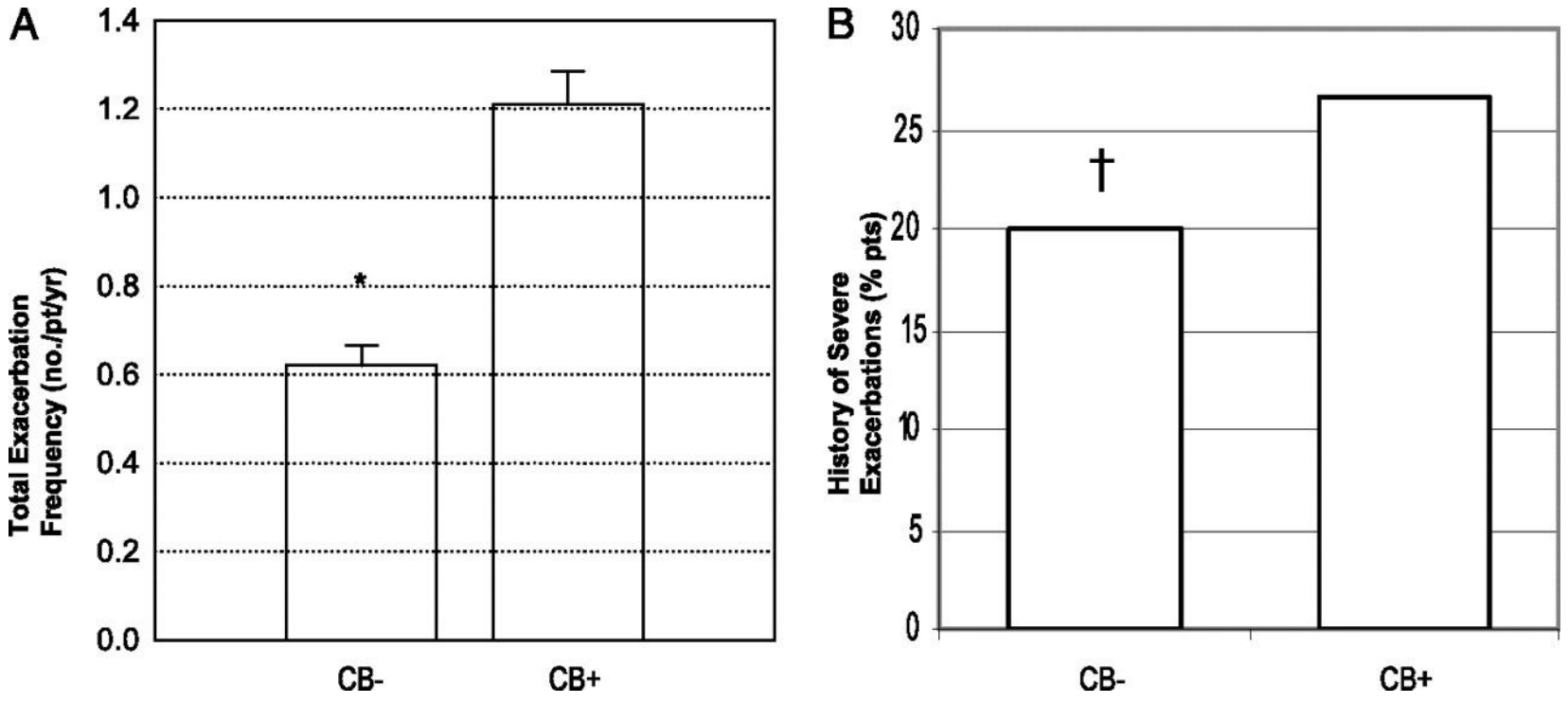
Sapey E , Stockley R A Thorax 2006;61:250-258

Задух, качество на живот и BODE index "бронхитен фенотип" на ХОББ



Kim V et al. Chest 2011;140:626-633

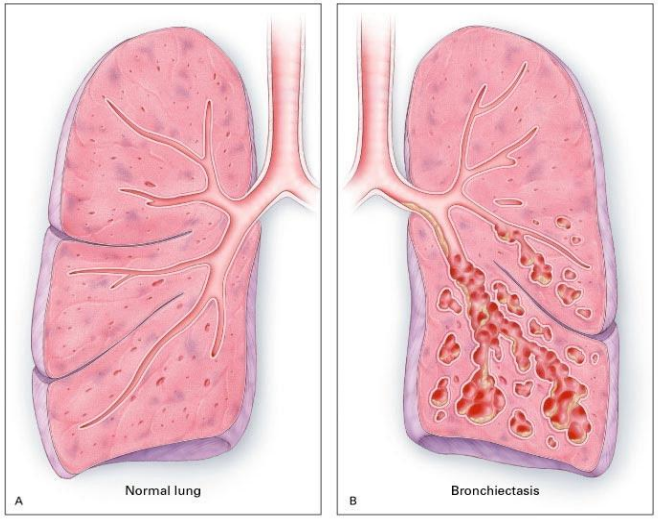
Екзацербации при “бронхитен фенотип” на ХОББ



Kim V et al. Chest 2011;140:626-633

ХОББ с бронхиектазии – различен фенотип?

- 57.6% - с бронхиектазии (HRCT)
- Тежка обструкция
- Патогенна флора в храчката
- Поне 1 хоспитализация заради Е в последната година

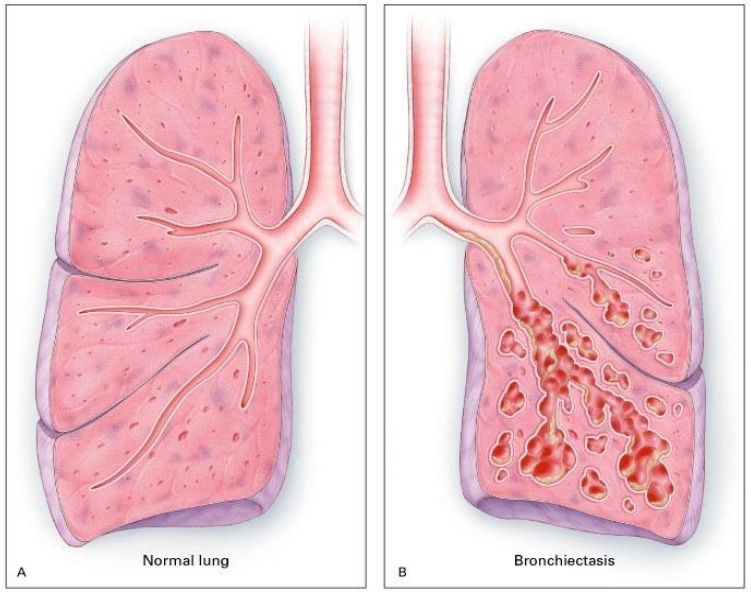


Martínez-García, *Chest 2011,140(5):1130–1137*

Barker AF. N Engl J Med 2002;346:1383-1393

ХОББ с бронхиектазии – различен фенотип?

- 50%- с бронхиектазии (HRCT) – долен дял
- Високи нива на възпалителни цитокини
- Бактериална колонизация
- Удължена Е



Patel IS, *AJRCCM, 2004 170(4):400–407*

Barker AF. N Engl J Med 2002;346:1383-1393

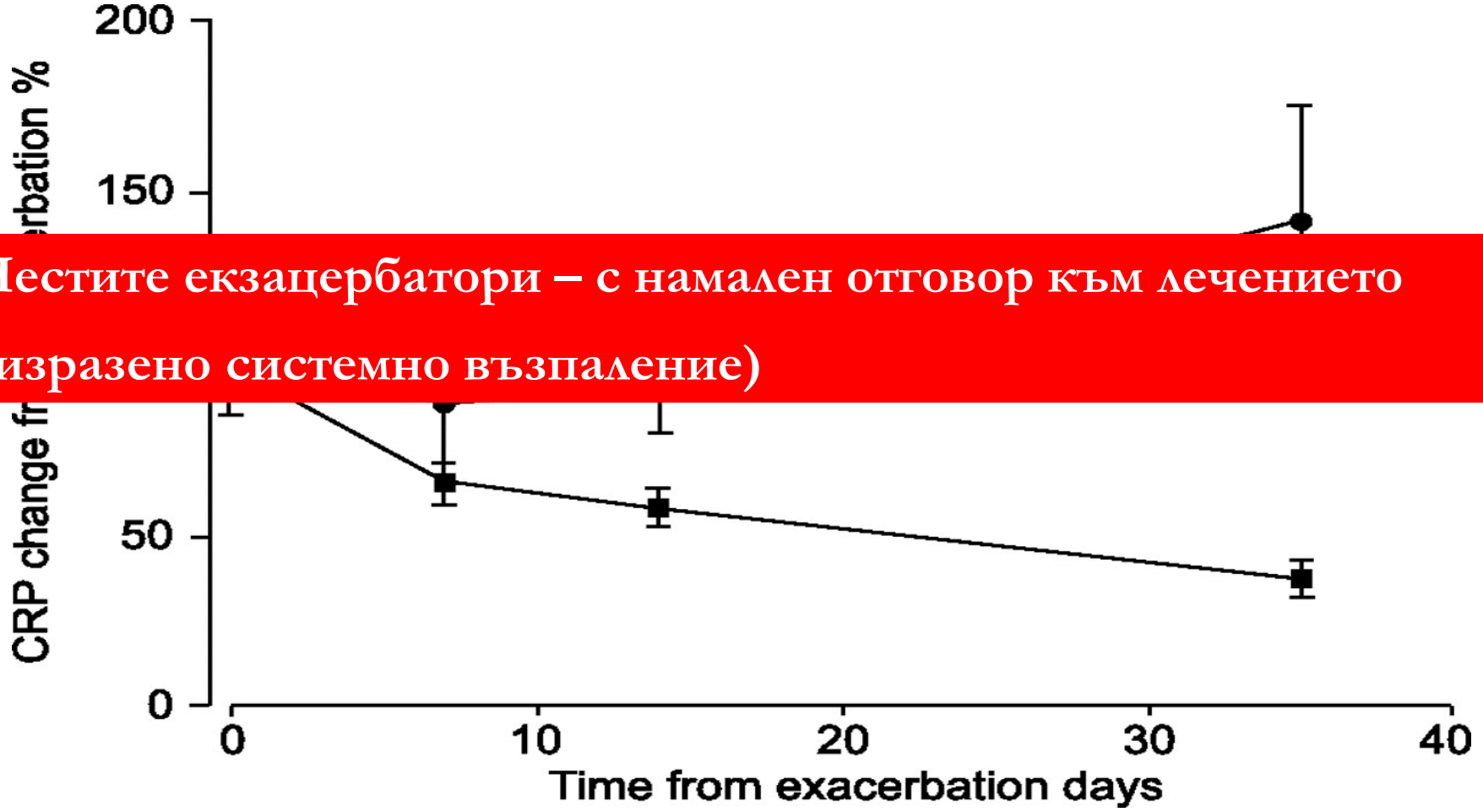
Биомаркери

- PCT – липсва значима корелация с E и изолиран от храчка бактериален агент
- CRP – голяма вариабилност
  - + критериите на Anthonisen
  - Корелация с PO_2a и изминато разстояние (6-мин. тест за ходене)

Stolz D, Chest 2007; 131: 9–19.

Hurst JR, AJRCCM 2006; 174: 867–874.

CRP и овладяване на симптомите



Честите екзацербатори – с намален отговор към лечението (изразено системно възпаление)

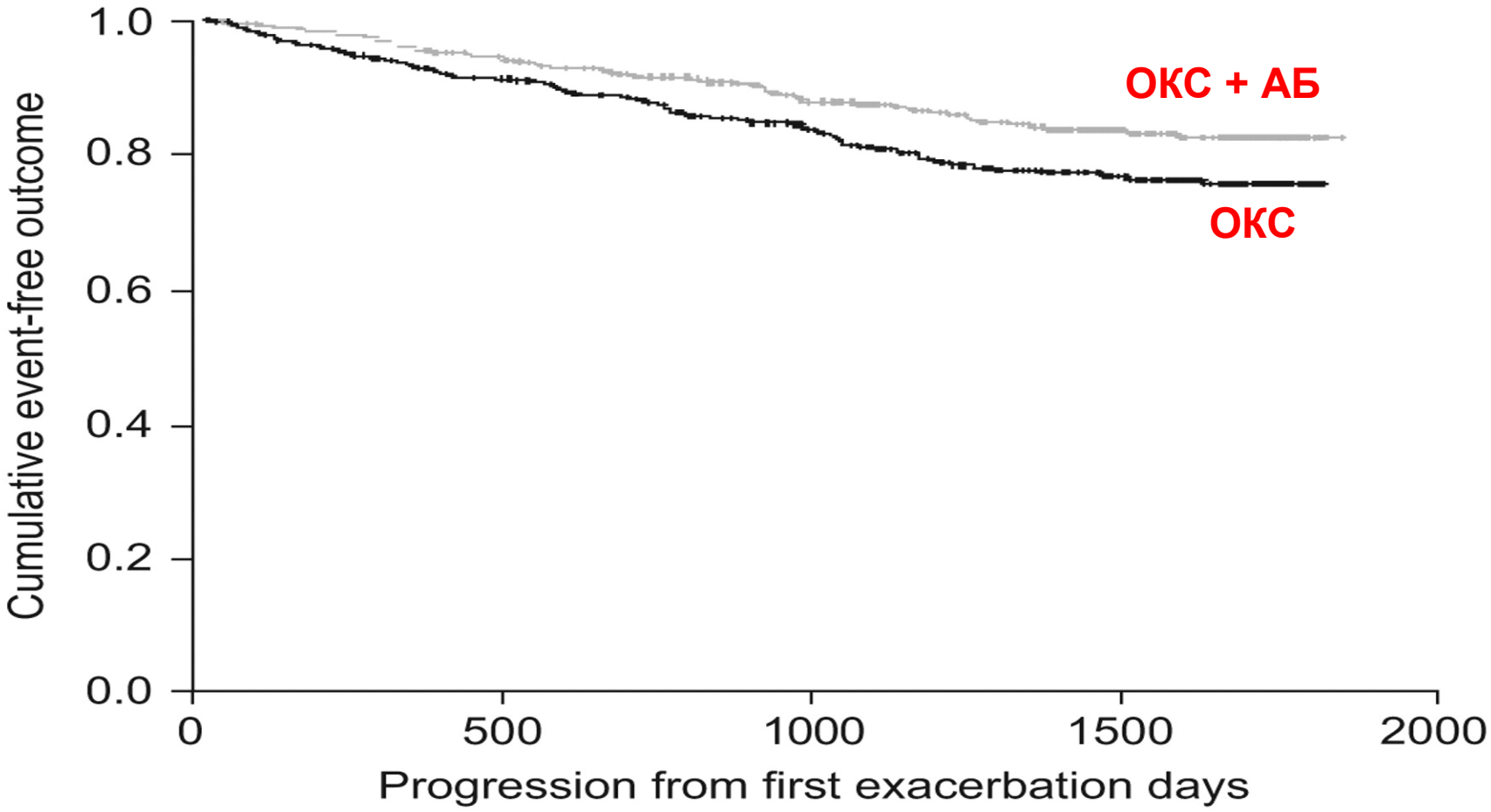
W Perera, *ERJ March 1, 2007 vol. 29 no. 3 527-534*

ХОББ – екзацербация: антибиотично лечение

- Тип I по Anthonisen
- Тип II по Anthonisen – само при гнойни храчки!
- При нужда от вентилация (инвазивна или неинвазивна)

M.Woodhead, CMI, 2011

Подобрена преживяемост при лечение с ОКС + АБ

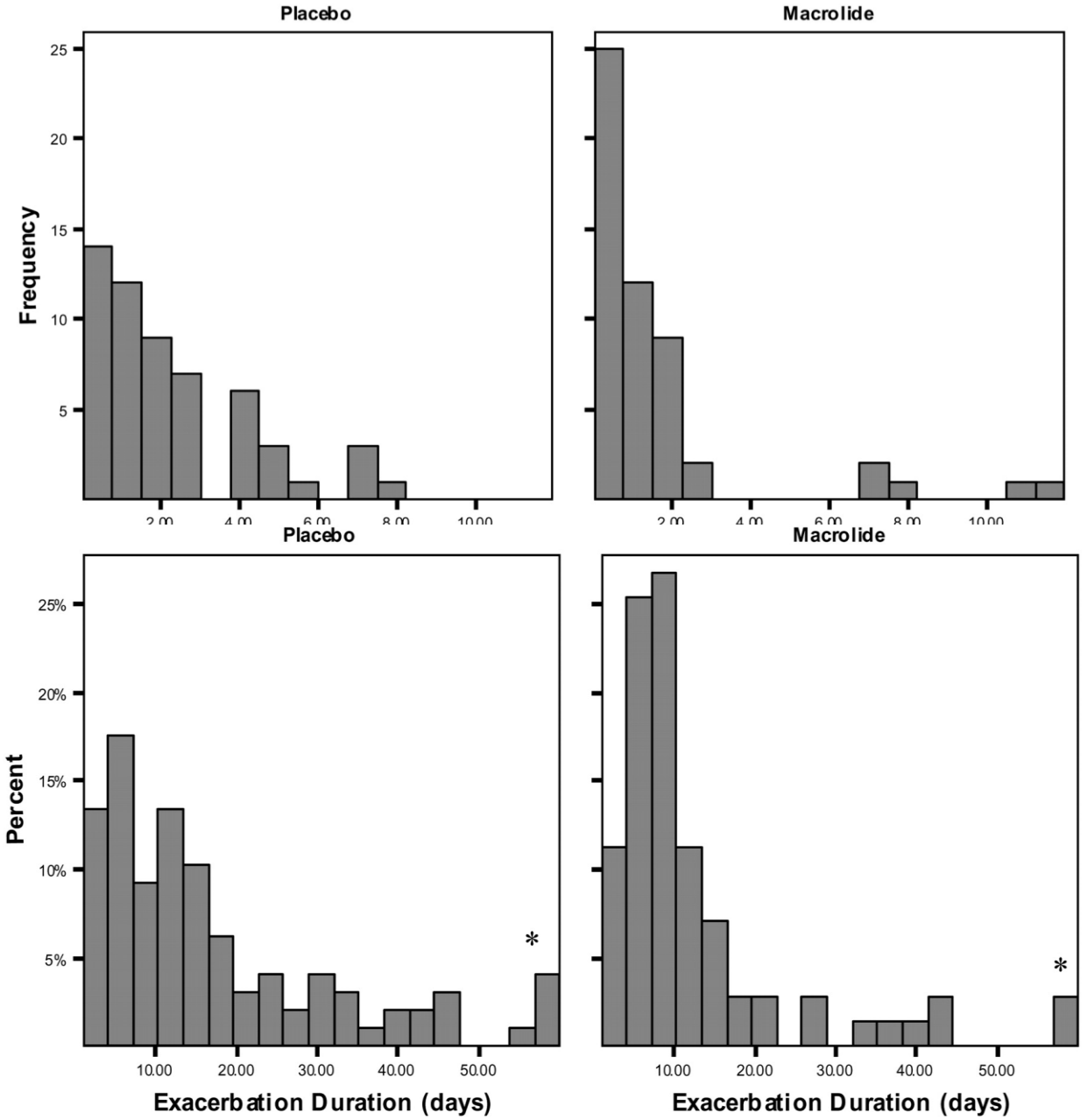


B Roede, *ERJ February 1, 2009 vol. 33 no. 2 282-288*

ХОББ – стабилна: антибиотично лечение като превенция?

- 1,157 болни със стабилна ХОББ:
  - моксифлоксацин 400 mg po × 5 дни
  - placebo po × 5 дни
- Лечението се повтаря всеки 2 месеца за 6 курса
- Лекуваните с моксифлоксацин – 5,5% намаление на броя Е (14,4% при тези с гнойни храчки при рандомизиране)
- Без данни за новопоявила се резистентност

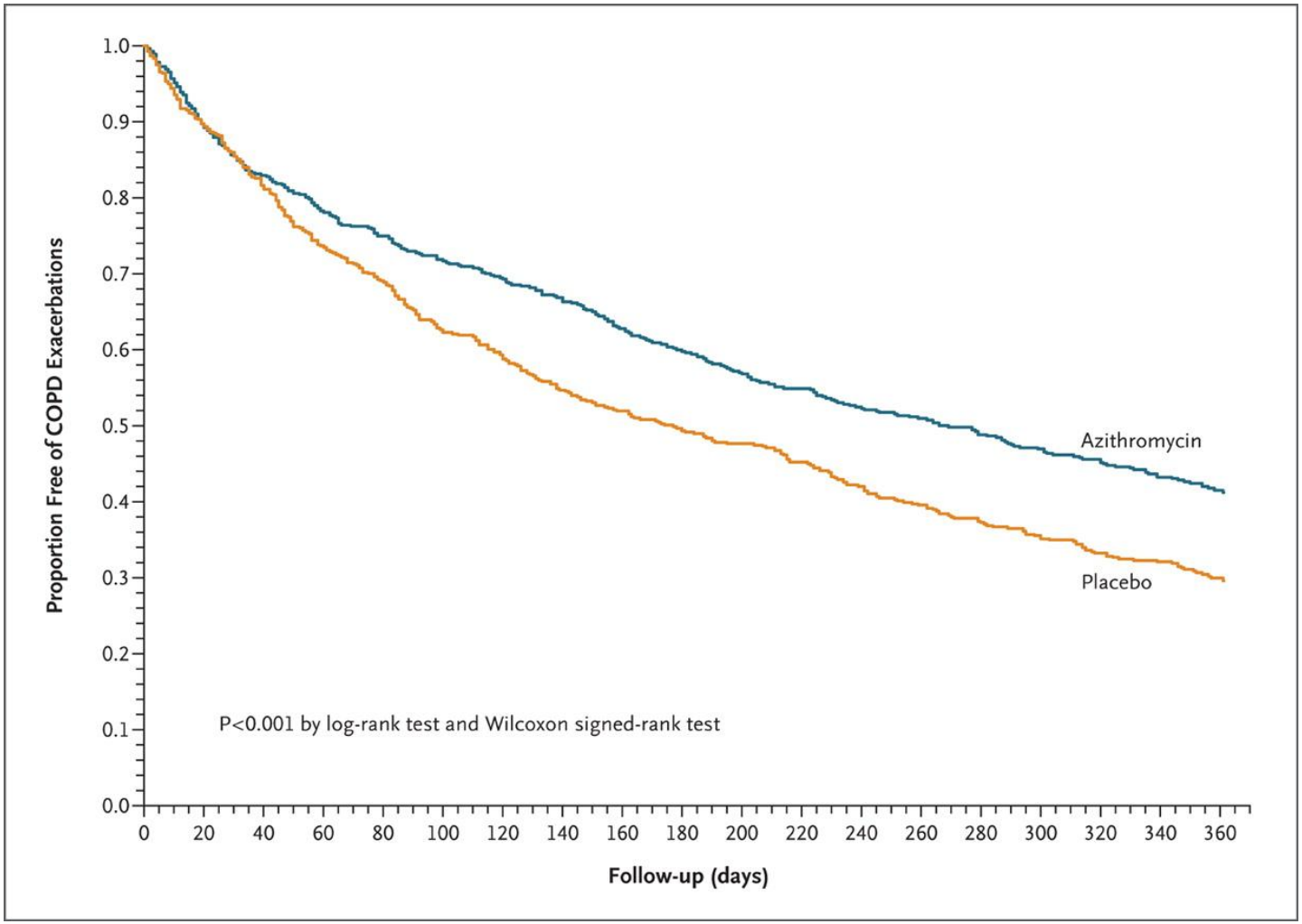
Sethi, Resp Res 2010



T Seemungal, AJRCCM,

178. pp. 1139-1147, 2008

Пациенти без екзацербация на ХОББ за 1 година



Albert RK et al. N Engl J Med 2011;365:689-698.

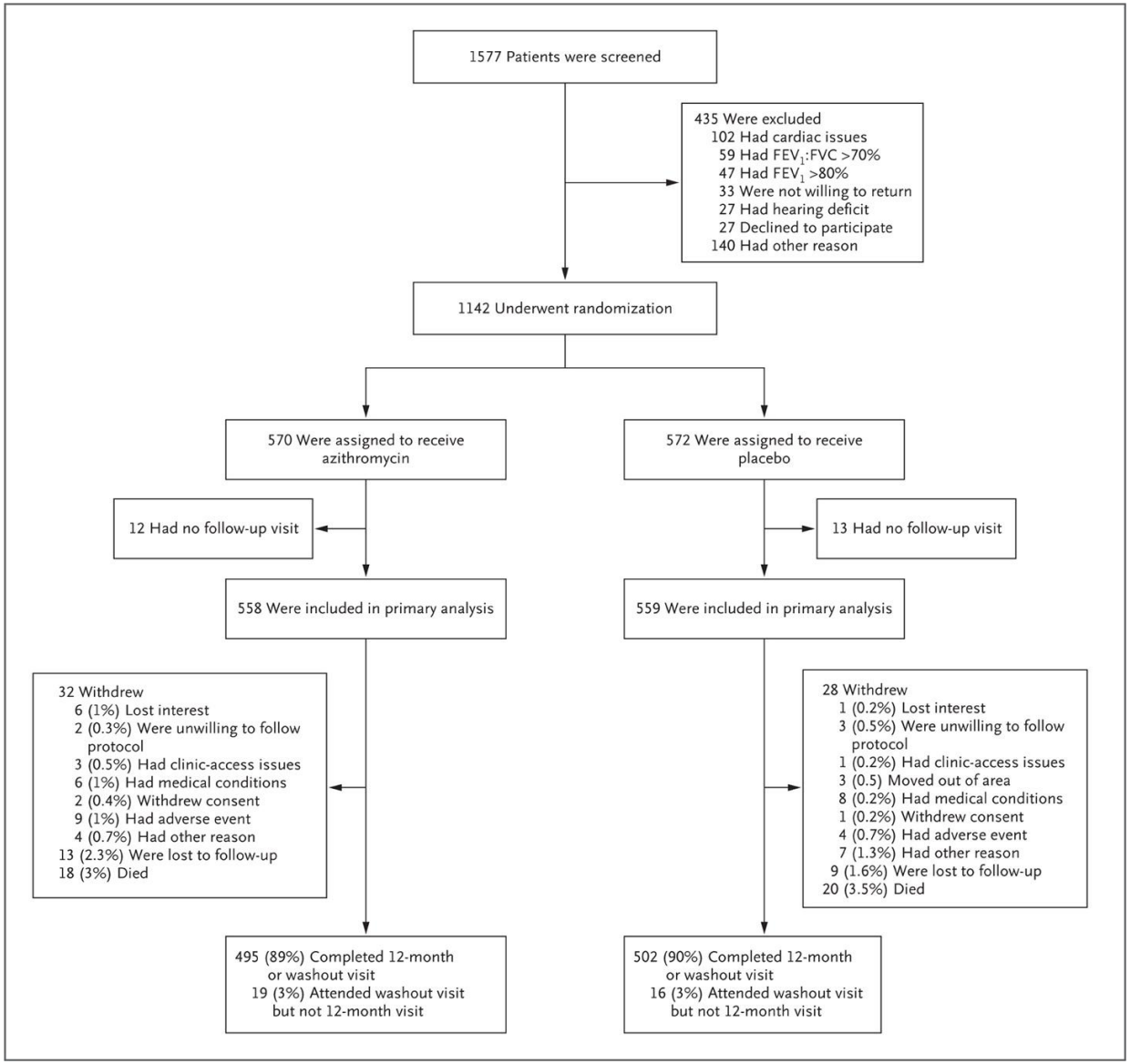
Колонизиране на назофаринкс и екзацербации

	Брой/% колонизирани в	% резистентни на макролиди в	Брой/% новоколонизирани	% резистентни на макролиди
Azithromycin	79/14%	52%	66/12%	81%
Placebo	83/15%	57%	172/31%	41%

Няма връзка между колонизирането и настъпването на екзацербация!

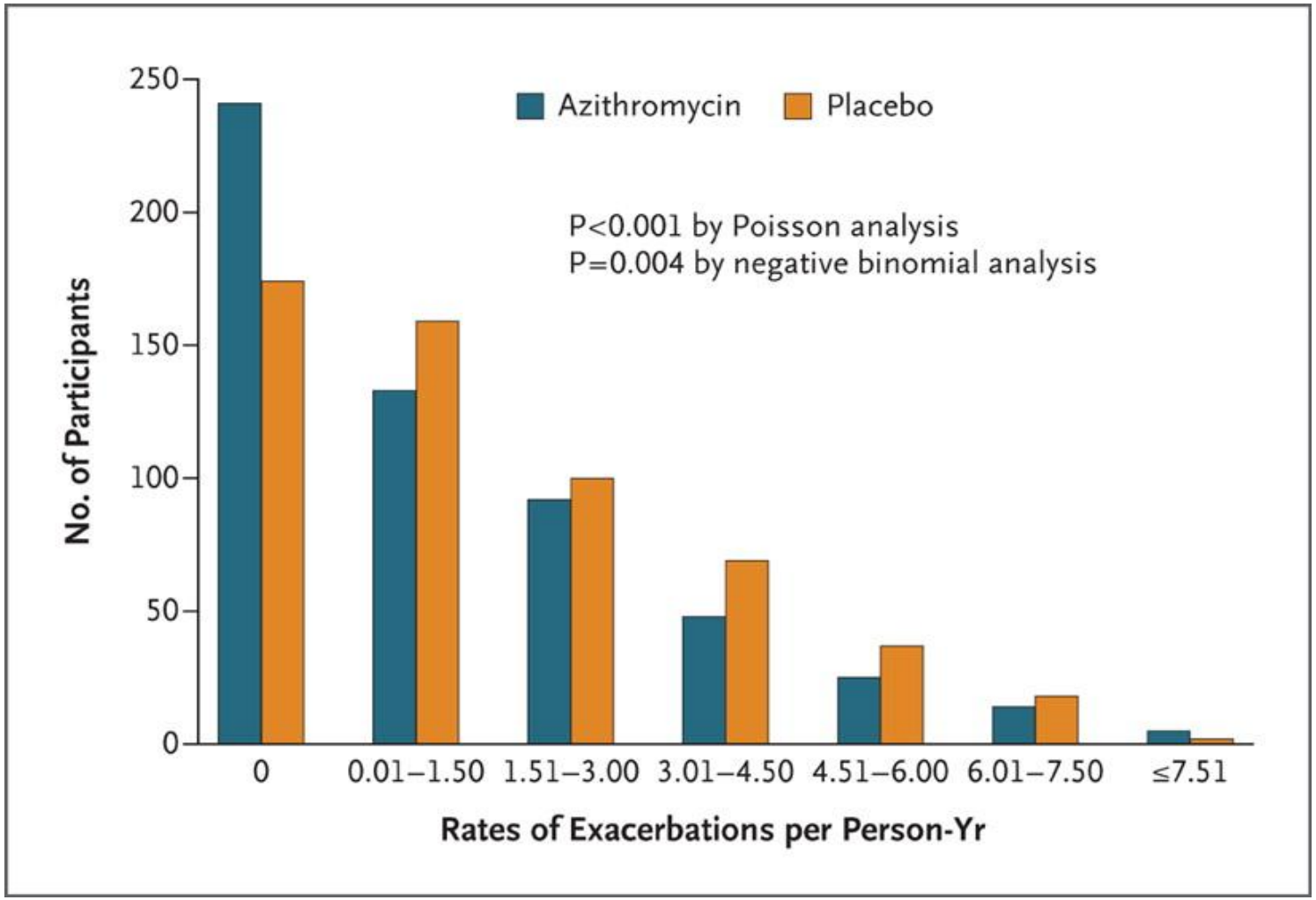
Albert RK et al. N Engl J Med 2011;365:689-698.

Azythromycin при пациенти с ХОББ



Albert RK et al. N Engl J Med 2011;365:689-698.

Честота на екзацзербации при пациенти с ХОББ



Albert RK et al. N Engl J Med 2011;365:689-698.

ХОББ – екзацербация: антибиотично лечение

- Амбулаторно:
  - Амоксицилин, Тетрациклин, Макролиди
  - При вероятна резистентност: левофлоксацин или моксифлоксацин

- Болнично:
  - Без риск за PsAer – A/C; левофлоксацин или моксифлоксацин
  - Риск за PsAer – ципрофлоксацин, левофлоксацин, антипсевдомонасен β-лактам

M.Woodhead, CMI, 2011

ХОББ – стабилна: антибиотично лечение като превенция

- Орални или парентерални АБ не трябва да се дават при пациенти с ХОББ (ХБ) като превенция!

M.Woodhead, CMI, 2011

ИКС и екзацербации на ХОББ

- ИКС повишават риска от инфекции на ДДП и пневмония при пациенти с ХОББ

M.Woodhead, CMI, 2011

ХОББ и имунизации

- Противогрипна – ежегодно!

- Пневмококова
  - 23-валентна полизахаридна
  - 13-валентна конюгатна

M.Woodhead, CMI, 2011