

Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z uwzględnieniem bakteriologicznego badania płwociny

Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the role of sputum bacteriological examination

Krzysztof Noweta¹, Mirosława Frankowska², Iwona Grzelewska-Rzymowska¹

¹Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Katedry Pulmonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik – prof. dr hab. n. med. I. Grzelewska-Rzymowska

²WZZOZ Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi
Dyrektor – inż. J. Kazimierczak

Summary: Bacteriological examination of sputum is the simplest and widely accessible diagnostic method of respiratory infections. However its value in nonspecific respiratory infections, especially in exacerbations of COPD, is questionable because they can be caused by factors other than bacterial or by viral infections.

The evaluation of bacteriological examination of sputum in patients with exacerbations of COPD and the evaluation of interaction between clinical course, some laboratory markers and bacteriology of sputum was the aim of the study.

109 patients hospitalized with exacerbations of COPD were examined. Semi-quantitative bacteriological examination of sputum, total blood count, erythrocytes sedimentation rate, gasometry and spirometry were performed in each patient. The identification of pathogens was conducted by microtests API from Bio-Merieux.

In 39 patients (36%) pathogenic bacteria were cultured from sputum. The most prevalent organisms were: *A. baumannii* – 21% and *S. aureus* – 17%. Positive culture was seen most often in patients with severe and very severe COPD.

Bacterial infection as a cause of COPD exacerbation should be suspected especially in patients with severe-staged disease of long duration, when bacterial cells and predominant neutrophil-count are present in sputum. In patients with severe COPD, often treated in hospital and with antibiotics, Gram-negative flora should be considered as an etiologic agent.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006; 74: 396–402

Key words: exacerbation of COPD, bacteriological sputum examination, antibiotics

Bakteriologiczne badanie płwociny jest najprostszym i najszerzej dostępnym badaniem stosowanym w diagnostyce zakażeń układu oddechowego, takich jak zapalenie płuc i zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Pomimo postępu diagnostyki mikrobiologicznej zakażeń układu oddechowego i opracowania wielu nowych metod bakteriologicznych, mikroskopowe badanie płwociny i jej posiew są nadal najczęściej wykonywane w celu rozpoznania patogenu odpowiedzialnego za zakażenia. Jakkolwiek w nieswoistych zakażeniach układu oddechowego kliniczna wartość tego badania jest poddawana dyskusjom. Nawet w odniesieniu do zapalenia płuc będącego jednoznacznie chorobą o podłożu infekcyjnym przydatność badania płwociny budzi wątpliwości [3,20]. Kontrowersje wynikają przede wszystkim ze stosowania antybiotykoterapii zapaleń płuc niezależnie od wyniku badania bakteriologicznego i prowadzenia jej w sposób empiryczny, zgodnie z aktualnymi wytycznymi [21]. Szczególne wątpliwości rodzą się w odniesieniu do bakteriologicznego badania płwociny u chorych na POChP w okresie zaostrzeń. Za-

ostrzenia POChP mogą być bowiem spowodowane przez czynniki nieinfekcyjne, a także przez zakażenia wirusowe [10,11,14]. Sytuację bakteriologiczną u chorych na POChP komplikuje także fakt, że wielu z nich w okresie stabilnym jest nosicielami patogennych szczepów bakterii w dolnych drogach oddechowych. Ponadto szczepy stwierdzane w okresie stabilnym i w okresie zaostrzenia mogą być takie same [2,16,17], przy czym kolonizacja może być stała lub przejściowa, co jeszcze bardziej zaciera obraz choroby [6,18].

Podstawowym objawem zaostrzenia POChP, wskazującym na jego bakteryjny charakter, jest odkrztuszanie ropnej płwociny. Często jednak, nawet u chorych, u których występuje płwocina o charakterze śluzowym, obserwuje się nosicielstwo bakterii patogennych [6]. Aktualne wytyczne, zarówno GOLD, jak i ATS/ERS, jako główne kryterium zastosowania antybiotykoterapii podają objawy kliniczne i zalecają stosowanie antybiotyków w zaostrzeniach, w których występują wszystkie podstawowe objawy zaostrzenia POChP, tzn. nasilenie duszności i odkrztuszania oraz ropny charak-

ter płwociny lub dwa z nich, w tym ropny charakter płwociny [4,28].

Celem pracy była ocena bakteriologiczna płwociny u chorych na POChP w okresie zaostrzenia, z określeniem rodzaju bakterii oraz ich lekowrażliwości. Analizowano również przebieg kliniczny oraz niektóre parametry laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, badanie gazometryczne, badanie spirometryczne), a także ich związek z wynikiem badania bakteriologicznego. Wyniki tej pracy mogą być przydatne w rozpoznawaniu chorych, u których zaostrzenie ma podłoże bakteryjne i którzy odniosą największe korzyści z leczenia antybiotykiem, oraz mogą się przyczynić do bardziej racjonalnego stosowania antybiotyków w leczeniu zaostrzeń POChP.

Material i metody

Badaniami objęto 109 chorych na POChP leczonych szpitalnie z powodu zaostrzenia w Klinice Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc UM w Łodzi. Z badania wykluczono pacjentów z innymi chorobami układu oddechowego, szczególnie chorych na astmę, rozstrzenie oskrzeli, raka płuca czy czynną gruźlicę.

U wszystkich chorych przy przyjęciu do szpitala wykonano bakteriologiczne badanie płwociny metodą półilościową. Próbkę płwociny uzyskane od chorych w trakcie spontanicznego odrzutowania przeplukiwano jałowym fizjologicznym roztworem chlorku sodu. Z frakcji śluzowej uzyskanej płwociny wykonywano rozmaz barwiony metodą Grama oraz posiew na agar Columbia wzbogacony 5% krwinek owczych i agar czekoladowy z czynnikami wzbogacającymi V i X. Do dalszej analizy kwalifikowano próbki, w których stwierdzono <10 komórek nabłonka płaskiego i >25 leukocytów w 1 polu widzenia przy powiększeniu 100× [9,19].

Różnicowanie wyhodowanych szczepów wykonywano przy użyciu mikrotestów API firmy Bio-Merieux. Identyfikację gatunków z rodzaju *Staphylococcus* przeprowadzono za pomocą testów API Staph, rodzaju *Streptococcus* – API 20 Strep. W celu identyfikacji pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* użyto zestawów API 20 E, dla tlenowych

pałeczek Gram-ujemnych – API 20 NE, a dla rodzaju *Haemophilus* i *Moraxella* – API NH.

Wrażliwość szczepów chorobotwórczych na antybiotyki i chemioterapeutyki oznaczano metodą dyfuzyjno-krażkową. Wyboru zestawu badanych leków dokonywano zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, w zależności od rozpoznanego szczepu [12].

U każdego chorego wykonano także, z zastosowaniem rutynowych metod, morfologię krwi obwodowej, odczyn opadania krwinek czerwonych, badanie gazometryczne oraz, jeśli stan pacjenta na to pozwalał, badanie spirometryczne. W celu wykluczenia zapalenia płuc, odmy opłucnowej i zatorowości płucnej jako przyczyny nasilonej duszności wykonywano badanie obrazowe klatki piersiowej i oznaczano stężenie dimeru D fibryny we krwi. Choroby te wyłączały chorego z dalszych badań.

U wszystkich chorych po ustąpieniu zaostrzenia i przed wypisaniem ze szpitala wykonywano badanie spirometryczne, a w przypadku zmian we wstępnym badaniu morfologii krwi oraz badaniu gazometrycznym wykonywano badanie kontrolne. W okresie stabilizacji, czyli w okresie minimum 4 tygodni po wypisaniu ze szpitala, ponownie wykonywano badanie spirometryczne w celu określenia stopnia zaawansowania choroby.

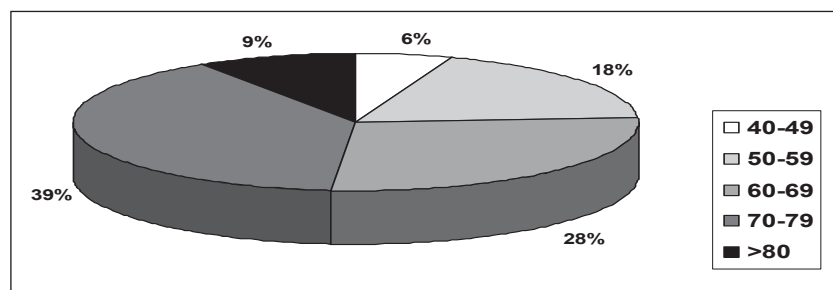
Wyniki badań przedstawiono jako wartości średnie ± odchylenie standardowe.

Wyniki

W badanej grupie 109 chorych było 36 kobiet (33%) i 73 mężczyzn (67%). Średni wiek chorych wynosił $67,4 \pm 9,8$ roku, a średni czas trwania choroby $12,2 \pm 8,9$ roku. Prawie połowę chorych stanowiły osoby wieku ≥ 70 lat (ryc. 1). Intensywność palenia tytoniu w badanej grupie wynosiła $41,9 \pm 29,2$ paczkolet.

W badanej grupie 58 osób miało ciężki i bardzo ciężki stopień zaawansowania choroby (53%) (tab. 1). Średnia FEV₁ w badanej grupie wynosiła $1,28 \pm 0,57$ l ($49,5 \pm 18,8\%$ wartości należnej).

Z płwociny 39 chorych (36%) wyhodowano 47 szczepów bakterii patogennych, przy czym u 8 osób stwierdzono współistnienie 2 szczepów. U po-



Rycina 1. Rozkład wieku w badanej grupie chorych
Figure 1. Structure of age in the study group

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy na podstawie stopnia zaawansowania POChP w okresie stabilnym
Table 1. Characteristics of study group according to the severity of the stable disease

Stopień ciężkości choroby <i>Disease severity</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Średni wiek <i>Mean age</i>	Kobiety <i>Females</i>	Średni wiek <i>Mean age</i>	Mężczyźni <i>Males</i>	Średni wiek <i>Mean age</i>
Lekka <i>Mild</i>	4	66,75 ± 13,84	0	–	4	66,75 ± 13,84
Umiarkowana <i>Moderate</i>	47	67,15 ± 9,54	22	67,32 ± 10,57	25	67,00 ± 8,75
Ciężka <i>Severe</i>	32	67,65 ± 10,78	11	67,64 ± 10,18	21	67,65 ± 11,35
Bardzo ciężka <i>Very severe</i>	26	67,58 ± 8,95	3	61,00 ± 5,29	23	68,43 ± 9,04

zostałych chorych wyhodowano bakterie niepatogenne lub płwocina była jałowa. Wśród pacjentów, z płwociny których wyhodowano patogeny (grupa 1), 24 osoby były w wieku ponad 70 lat (62%) i aż 28 chorych (72%) miało POChP w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim. W grupie chorych, u których nie stwierdzono patogenów (grupa 2), 29 (41%) chorych było w wieku ponad 70 lat, a 30 (43%) chorowało na ciężką i bardzo ciężką postać POChP (tab. 2). Średni czas trwania choroby w grupie 1 był dłuższy niż w grupie 2 (14,26 ± 9,42 roku vs 11,32 ± 8,73 roku).

U 26 (67%) chorych z grupy 1 wystąpiły wszystkie 3 podstawowe objawy zaostrzenia POChP według Anthonisena [1], to jest nasilenie duszności i odkrztuszania oraz ropna płwocina. U kolejnych 4 osób stwierdzono 2 spośród tych objawów, co stanowiło łącznie 30 chorych (77%). W grupie 2 jedynie u 19 (27%) wystąpiły 3 główne objawy zaostrzenia POChP, a u kolejnych 17 – 2 objawy; łącznie u 36 chorych (51%).

Tabela 2. Badanie bakteriologiczne a stopień ciężkości POChP

Table 2. Bacteriological examination and the disease severity

Stopień ciężkości choroby <i>Disease severity</i>	Liczba chorych <i>Number of patient</i>	Dodatni wynik badania bakteriologicznego <i>Positive outcome of bacteriological examination</i>	%
Lekka <i>Mild</i>	4	1	25
Umiarkowana <i>Moderate</i>	47	10	21
Ciężka <i>Severe</i>	32	13	41
Bardzo ciężka <i>Very severe</i>	26	15	58

Występowanie ropnej płwociny jako jednego z objawów zaostrzenia POChP w całej badanej grupie zgłaszało 46 chorych (42%), znacznie częściej w grupie 1 – 26 chorych (67%) niż w grupie 2 – 20 chorych (29%). Również występowanie podwyższonej ciepłoty ciała >37,5°C stwierdzano częściej w grupie 1 – u 20/39 chorych (51%) niż w grupie 2 – u 23/70 (32%) chorych.

Analizując obraz cytologiczny płwociny, stwierdzono, że ropny charakter płwociny występował w badaniu mikroskopowym (ponad 50% granulocytów obojętnochłonnych) u 38 chorych, którzy wcześniej zgłaszali występowanie ropnej płwociny, oraz u 38 chorych, którzy nie podawali takiego charakteru płwociny. Łącznie dotyczyło to 76 (70%) chorych. Występowanie ropnej płwociny w badaniu mikroskopowym stwierdzono u 33/39 chorych (85%) z grupy 1 i u 43/70 osób (61%) z grupy 2. W okresie zaostrzenia przed hospitalizacją podobny odsetek chorych w obu grupach (1 – 49%; 2 – 50%) przyjmował antybiotyki. W grupie 1 jedynie u 3 chorych, którzy nie zgłaszali ropnego charakteru płwociny w okresie zaostrzenia, potwierdzono to w badaniu mikroskopowym płwociny (< 50% neutrofilów). U pozostałych 10 chorych płwocina była ropna.

W badanej grupie u 34 (31%) chorych stwierdzono obecność komórek drobnoustrojów w preparacie płwociny barwionym metodą Grama. U 5 chorych występowały 2 różne formy bakterii. W 21 przypadkach wykryto bakterie Gram-dodatnie, w 18 – Gram-ujemne. W grupie 1 komórki bakteryjne w preparacie barwionym metodą Grama stwierdzono u 24 chorych (62%), podczas gdy w grupie 2 – jedynie u 10 (14%). Średnia leukocytoza przy przyjęciu do szpitala wynosiła w grupie 1 $11,82 \pm 11,33 \times 10^3/\text{mm}^3$ i była większa niż w grupie 2 – $9,40 \pm 4,48 \times 10^3/\text{mm}^3$. U 17 pacjentów (44%) z grupy 1 i 18 (26%) z grupy 2 stwierdzono liczbę

Tabela 3. Średnie wyniki badania równowagi kwasowo-zasadowej (RKZ)**Table 3.** Mean values of acid-base balance

Parametr RKZ <i>Acid-base balance parameter</i>	Dodatni wynik badania bakteriologicznego <i>Positive outcome of bacteriological examination</i>	Ujemny wynik badania bakteriologicznego <i>Negative outcome of bacteriological examination</i>
pH	7,42 ± 0,05	7,42 ± 0,04
pCO ₂	42,08 ± 14,35	40,33 ± 8,42
pO ₂	52,59 ± 8,6	56,82 ± 9,93
HCO ₃ ⁻	25,98 ± 6,79	25,55 ± 3,97
BE	1,30 ± 5,09	1,10 ± 3,07
SaO ₂	85,84 ± 8,15	88,76 ± 6,08

Tabela 4. Wyhodowane szczepy patogenne**Table 4.** Pathogens from culture

	Szczep bakteryjny <i>Bacterial species</i>	Liczba przypadków (%) <i>Number of patients (%)</i>
Bakterie Gram-ujemne <i>Gram-negative bacteria</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (21%)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (13%)
	<i>Enterobacter</i> spp.	4 (9%)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (9%)
	<i>Escherichia coli</i>	3 (6%)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (4%)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (4%)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (2%)
	<i>Serratia marcescens</i>	1 (2%)
Bakterie Gram-dodatnie <i>Gram-positive bacteria</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (17%)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (11%)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (2%)

krwinek białych ponad $10 \times 10^3/\text{mm}^3$. Wyniki badania równowagi kwasowo-zasadowej były podobne w obu grupach (tab. 3).

Spośród wszystkich wyhodowanych w okresie zaostrzenia szczepów (n=47) 33 (70%) stanowiły bakterie Gram-ujemne, a 14 (30%) – bakterie Gram-dodatnie. Najczęściej stwierdzano obecność *Acinetobacter baumannii* (tab. 4). Antybiotyko-wrażliwość wyhodowanych szczepów Gram-ujemnych i Gram-dodatnich przedstawiono w tabelach 5 i 6. Najliczniejsze szczepy *Acinetobacter baumannii* były wrażliwe

Tabela 5. Wrażliwość na antybiotyki szczepów Gram-ujemnych (n=33)**Table 5.** Antibiotic sensitivity of Gram-negative bacteria (n=33)

Antybiotyk <i>Antibiotic</i>	Liczba szczepów wrażliwych <i>Number of sensitive bacteria</i>	Antybiotyk <i>Antibiotic</i>	Liczba szczepów wrażliwych <i>Number of sensitive bacteria</i>
ampicylina <i>ampicillin</i>	3	cefotaksym <i>cefotaxime</i>	16
tykarcylina <i>ticarcillin</i>	11	ceftazydim <i>ceftazidime</i>	28
piperacylina <i>piperacillin</i>	19	sulperazon <i>sulperazon</i>	31
augmentin <i>augmentin</i>	16	imipenem <i>imipenem</i>	30
unasym <i>unasym</i>	22	gentamycyna <i>gentamicin</i>	22
timentin <i>timentin</i>	21	tobramycyna <i>tobramycin</i>	23
tazocin <i>tazocin</i>	27	amikacyna <i>amikacin</i>	25
cefazolina <i>cefazoline</i>	8	netylmycyna <i>netilmicin</i>	26
cefaklor <i>cefaclore</i>	12	ciprofloksacyna <i>ciprofloxacin</i>	25
cefuroksym <i>ceftazidime</i>	11	kotrimoksazol <i>co-trimoxazole</i>	25
cefoperazon <i>cefoperazone</i>	15		

liwie głównie na unasym, sulperazon, imipenem (10/10 szczepów), netylmycynę (9), amikacynę, tobramycynę, timentin (8), tykarcylinę, ceftazydim (7), gentamycynę i tazocin (6), ciprofloksacynę (5), piperacylinę i augmentin (4), kotrimoksazol (3) i cefoperazon (1).

Omówienie

W dotychczas opublikowanych badaniach podejmowano próby określenia znaczenia różnych wskaźników klinicznych i laboratoryjnych, takich jak częstość zaostrzeń choroby, stężenie prokalcytoniny i inne, w rozpoznawaniu bakteryjnej etiologii zaostrzenia POChP [5]. W naszych badaniach wykazaliśmy, że bakteriologiczne badanie płwociny nadal stanowi cenną składową oceny chorego hospitalizowanego z powodu zaostrzenia POChP. U chorych, u których istnieją wątpliwości co do konieczności leczenia antybiotykiem, wynik badania mikrobiologicznego może być szczególnie ważny. Chociaż czas oczekiwania na ostateczny wynik jest na tyle długi, że decyzyjnie o podjęciu antybiotykote-

Tabela 6. Wrażliwość na antybiotyki szczepów Gram-dodatnich (n=14)**Table 6.** Antibiotic sensitivity of Gram-positive bacteria (n=14)

Antybiotyk <i>Antibiotic</i>	Liczba szczepów wrażliwych <i>Number of sensitive bacteria</i>	Antybiotyk <i>Antibiotic</i>	Liczba szczepów wrażliwych <i>Number of sensitive bacteria</i>
penicylina <i>penicillin</i>	8	doksycyklina <i>doxycycline</i>	11
ampicylina <i>ampicillin</i>	8	ofloksacyna <i>ofloxacin</i>	13
augmentin <i>augmentin</i>	12	ciprofloksacyna <i>ciprofloxacin</i>	13
cefalotyna <i>cefalotine</i>	12	linkomycyna <i>lincomycin</i>	10
cefotaksym <i>cefotaxime</i>	12	kotrimoksazol <i>co-trimoxazole</i>	12
ceftriakson <i>ceftriaxone</i>	12	erytromycyna <i>erythromycin</i>	10

rapii podejmuje się zwykle przed jego uzyskaniem, to jednak już wstępna ocena płwociny pod kątem składu komórkowego oraz obecności bakterii w badaniu bezpośrednim może przyczynić się do prawidłowego wyboru antybiotykoterapii.

W badaniach Patel i wsp. [22] wykazano obecność w drogach oddechowych patogennych szczepów bakterii w okresie stabilnym choroby u prawie 52% chorych. Jest to zdecydowanie większy odsetek chorych niż w naszym badaniu, pomimo że nasze badania dotyczyły chorych w okresie zaostrzenia. W cytowanych badaniach materiałem była jednak płwocina indukowana, która jest lepszym materiałem do badania zakażenia dolnych dróg oddechowych. Poza tym w naszych badaniach znaczna część chorych otrzymywała antybiotyki przed hospitalizacją, co mogło zdecydowanie wpłynąć na zmniejszenie odsetka dodatnich wyników badania bakteriologicznego. Zastosowana w naszych badaniach metodyka nie pozwala na wyraźne zróznicowanie czynnej infekcji będącej powodem zaostrzenia POChP od nosicielstwa towarzyszącego zaostrzeniu wywołanemu przez inną przyczynę. W przeprowadzonych dotąd badaniach nad mikroflorą dolnych dróg oddechowych u chorych na POChP w okresie stabilnym [2,6,16,22] nie wykazano kolonizacji *Acinetobacter spp.* oraz jedynie pojedyncze przypadki kolonizacji *S. aureus*. Może to przemawiać za czynnym zakażeniem tymi patogenami jako przyczyną zaostrzenia POChP w badanej grupie. Bez odpowiedzi pozostaje także pytanie, czy stwierdzana u niektórych chorych flora miesza-

na jest wynikiem mieszanej infekcji czy też nałożeniem infekcji jednym patogenem na kolonizację inną.

Wykazaliśmy, że wiek chorych ma mniejsze znaczenie dla prognozowania infekcyjnego zaostrzenia POChP, w przeciwieństwie do stopnia zaawansowania i czasu trwania choroby. Stwierdziliśmy także, że chorzy, u których uzyskano dodatni posiew płwociny, częściej zgłaszają łączne występowanie głównych objawów zaostrzenia POChP, to jest duszności, odkrztuszania i ropnego charakteru płwociny, niż chorzy z ujemnym wynikiem posiewu płwociny. Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami, w których wykazano skuteczność antybiotyków przy występowaniu tych objawów [1]. Dodatkowo wykazaliśmy, że u znacznego odsetka chorych, którzy nie zgłaszają występowania ropy w płwocinie w okresie zaostrzenia, stwierdza się jednak jej ropny charakter w badaniu mikroskopowym, co także może dowodzić bakteryjnego tła zaostrzenia.

W badanym materiale stwierdzono występowanie głównie bakterii Gram-ujemnych. Ta grupa drobnoustrojów była obecna szczególnie u chorych w wieku starszym. Jest to zgodne z obserwacjami poczynionymi wcześniej w odniesieniu do chorych na POChP, ale także na zapalenia płuc leczone szpitalnie, gdzie zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi stwierdza się częściej u osób w wieku podeszłym [25].

W naszych badaniach ropny charakter płwociny obserwowano u 42% chorych. Wykazaliśmy, że ropną płwociną w czasie zaostrzeń POChP stwierdza się znacznie częściej u chorych z dodatnim posiewem płwociny. W badaniach Stockleya i wsp. [16,27] wykazano ropne zaostrzenia POChP u 72% badanych (87/121 chorych). W badaniach tych, podobnie jak w naszych, autorzy stwierdzili, że w znacznym odsetku tzw. śluzowych zaostrzeń, czyli zaostrzeń, w których płwocina oceniana makroskopowo nie ma charakteru ropnego, w badaniu mikroskopowym w składzie cytologicznym płwociny dominujący jest udział neutrofilów (26/34; 76% zaostrzeń). Autorzy ci wykazali silną korelację między zabarwieniem płwociny a liczbą neutrofilów i makrofagów w płwocinie. Badania te prowadzono jednak wyłącznie wśród chorych, u których występowały objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli – codzienne odkrztuszanie przez co najmniej 3 miesiące w 2 kolejnych latach, co nie było warunkiem koniecznym w naszych badaniach.

W przeprowadzonych dotąd badaniach stwierdzono, że niezależnie od charakteru zaostrzenia najczęstszymi bakteriami stwierdzanymi w płwocinie są: *H. influenzae* (39-56%), *H. parainfluenzae* (14-39%), *M. catarrhalis* (15%), *Str. pneumoniae* (10%) i inne (6-7%) [15,26,27]. W naszych badaniach

dominowały Gram-ujemne pałeczki niefermentujące, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz *Staphylococcus aureus*. Tylko w 1 przypadku zaostrzenia POChP stwierdziliśmy występowanie *H. influenzae*. Różnica ta wynika prawdopodobnie z tego, że badania Stockley'a i wsp. obejmowały osoby z mniej zaawansowaną chorobą (FEV₁ śr. 1,57 l – 60%) oraz miały łagodniejszy przebieg pozwalający na leczenie ambulatoryjne. Niewątpliwy wpływ na mikroflorę dróg oddechowych w naszych badaniach miały także, stosowane przed przyjęciem do szpitala, antybiotyki – u blisko 50% chorych. W badaniach nad zaostrzeniami ciężkiej POChP [5,7,8] wykonanych u chorych ze średnią FEV₁ 1,1 l (42–44% wartości należnej) lub zaostrzeniami wymagającymi mechanicznej wentylacji wyniki badania bakteriologicznego były zbliżone do uzyskanych przez nas. Dodatni wynik posiewu uzyskano w cytowanych badaniach u 50–55% chorych, ale u części chorych wykonywano bakteriologiczne badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych lub materiału ze szczoteczki oskrzeli (PSB, *protected specimen brush*), ponadto chorzy ci nie przyjmowali wcześniej antybiotyków. W jednych badaniach [5], podobnie jak w naszych, dominowały *Enterobacteriaceae* – 36% (w naszych badaniach 30%), Gram-ujemne pałeczki niefermentujące – 21% (u nas 34%), *H. influenzae* – 27% (2%), *Str. pneumoniae* – 12% (11%), *S. aureus* – 3% (17%), w innych [8] przeważały jednak *Haemophilus spp.* i *Streptococcus spp.* Stwierdzenie *H. influenzae* jedynie u 1 chorego w naszych badaniach można tłumaczyć wcześniej stosowaną antybiotykoterapią. Wyniki naszych badań są również zbliżone do wyników uzyskanych u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP na oddziałach intensywnej opieki medycznej i wymagających sztucznej wentylacji [24], u których w znacznym odsetku (44%) stwierdza się zakażenie pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz Gram-ujemnymi pałeczkami niefermentującymi z rodzaju *Pseudomonas* i *Stenotrophomonas*.

W badaniach Liebermana i wsp. [14] wykazano zakażenie bakteriami klasycznymi jako przyczynę zaostrzenia leczonego w szpitalu w prawie 25% przypadków (w naszych badaniach 34%), natomiast zakażenie wirusowe – aż w blisko 50% zaostrzeń, a zakażenie bakteriami atypowymi – w 30%. Spośród bakterii klasycznych najczęściej stwierdzano zakażenie *Str. pneumoniae* (20,0% zaostrzeń), *H. influenzae* (4,2%) i *M. catarrhalis* (3,8%). W blisko 4% zaostrzeń stwierdzano współistnienie 2 szczepów bakterii. Różnice w ilości dodatnich wyników badania bakteriologicznego i rodzaju stwierdzanych drobnoustrojów między tym badaniem a naszym wynikają z tego, że w cytowanych badaniach zaka-

żenie potwierdzono metodą serologiczną, przyjmując jako kryterium wzrost miana przeciwciał przeciwko określonym patogenom. Spośród bakterii klasycznych oznaczano jedynie przeciwciała przeciwko wymienionym wyżej 3 patogenom.

Według polskich rekomendacji dotyczących zastosowania antybiotyków w bakteryjnych zaostrzeniach POChP [21], lekiem pierwszego wyboru, jeśli nie stosowano go w poprzednim zaostrzeniu, jest amoksycylina. U chorych leczonych uprzednio tym antybiotykiem należy zastosować aksetyl cefuroksymu lub amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ewentualnie makrolid, moksyflokscynę lub lewofloksacynę. Mniej polecane, szczególnie przy podejrzeniu zakażenia *Str. pneumoniae*, są ciprofloksacyna i doksycyklina. W naszych badaniach wrażliwość na amoksycylinę z kwasem klawulanowym wykazywało 12/14 szczepów Gram-dodatnich, ale tylko 16/33 szczepów Gram-ujemnych. Jedynie 11/33 szczepy Gram-ujemne były wrażliwe na aksetyl cefuroksymu. Najwięcej spośród wszystkich wyhodowanych szczepów miało zachowaną wrażliwość na ciprofloksacynę (38/47) oraz kotrimoksazol (37/47), a w przypadku szczepów Gram-ujemnych – także na sulperazon, imipenem, ceftazydim, tazocin, netylmocynę i amikacynę. Obowiązujące rekomendacje dotyczą jednak wszystkich chorych na POChP, a grupę badaną stanowili chorzy z najcięższą postacią choroby, wymagający częstego leczenia szpitalnego oraz często leczenia antybiotykami.

W dotychczasowych badaniach oceniających etiologię zaostrzeń POChP nie wykazano zakażenia bakteriami z rodzaju *Acinetobacter* jako czynnika etiologicznego. W naszych badaniach ten rodzaj bakterii był głównym czynnikiem etiologicznym. Według danych z piśmiennictwa [23], POChP jest istotnym czynnikiem ryzyka zakażeń wewnątrzszpitalnych, w tym zakażeń związanych z wentylacją mechaniczną, a częstą ich przyczyną jest *Acinetobacter baumannii*. Ostatnio wykazano także, że może on być także stwierdzany w pozaszpitalnych zapaleniach płuc. W tej grupie bardzo często (63%) stwierdzano u chorych współistnienie POChP, a także wykazano, że pozaszpitalne zapalenia płuc wywołane *Acinetobacter* mają często piorunujący i niepomyślny przebieg, nawet bardziej niepomyślny niż szpitalne zapalenia płuc [13]. Dane te, w powiązaniu z naszymi wynikami, mogą wskazywać na niedoceniany dotychczas czynnik etiologiczny zaostrzeń POChP.

Wnioski

1. Dodatni wynik badania bakteriologicznego płwociny uzyskano u 36% chorych leczonych szpitalnie z powodu zaostrzenia POChP.

2. Dodatni wynik badania bakteriologicznego płwociny stwierdzano częściej u chorych w ciężkim i bardzo ciężkim stadium POChP niż w stadium lekkim i umiarkowanym (72 vs 43%).
3. Bakterie Gram-ujemne stanowiły 70% wyhodowanych w okresie zaostrzenia szczepów, a bakterie Gram-dodatnie – 30%.

4. Najwięcej szczepów Gram-ujemnych miało zachowaną wrażliwość na sulperazon, imipenem, ceftazydym i tazocin, a bakterii Gram-dodatnich – na fluorochinolony, augmentin, cefalosporyny i kotrimoksazol.

Praca finansowana z funduszu statutowego UM nr 503-1095-2

Piśmiennictwo

1. Anthonisen NR i wsp. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
2. Cabello H i wsp. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997;10:1137-1144.
3. Carrol KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol* 2002;40:3115-3120.
4. Celli BR, MacNee W. 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.
5. Christ-Crain M i wsp. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-607.
6. Crooks SW i wsp. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000;15:274-280.
7. Eller J i wsp. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-1548.
8. Fagon JY i wsp. 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 Respir Dis* 1990;142:1004-1008.
9. Gal-Oz A i wsp. Correlation between rapid strip test and the quality of sputum. *Chest* 2004;126:1667-1671.
10. Glezen WP i wsp. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499-505.
11. Greenberg SB i wsp. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167-173.
12. Hryniewicz W i wsp. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki. *Mikrobiol Med* 2004;3:3-28.
13. Leung WS i wsp. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006;129:102-109.
14. Lieberman D i wsp. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:95-102.
15. Mogulkoc N i wsp. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:349-353.
16. Monso E i wsp. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13:338-342.
17. Monso E i wsp. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-1320.
18. Murphy TF i wsp. *Moraxella Catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:195-199.
19. Murray PR, Washington II JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50:339-344.
20. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39:165-169.
21. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Rekomendacje '2003. Zakażenia układu oddechowego. Etiologia. Rozpoznawanie. Leczenie. Hryniewicz W, Grzesiowski P (red). Fundacja Centrum Mikrobiologii Klinicznej, Warszawa 2002.
22. Patel IS i wsp. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759-764.
23. Pawar M i wsp. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:22-28.
24. Soler N, Torres A, Ewig S i wsp. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-1505.
25. Sosnowski W i wsp. Zapalenia płuc wywołane bakteriami Gram-ujemnymi. Aspekty diagnostyczne i prognostyczne. *Pneum Pol* 1984;52:265-270.
26. Stockley RA i wsp. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001;56:366-372.
27. Stockley RA i wsp. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-1645.
28. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Raport NHLBI/WHO wersja skrócona. *Med Prakt* 2001;supl do nr 5. Aktualizacja 2003. *Med Prakt* 2003;10:73-119.

Wpłynęła: 1.12.2006 r.

Adres: K. Noweta, Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc UM,
ul. Okólna 181, 91-520 Łódź,
tel./faks: 042 61 77 295, e-mail: krzysnoweta@wp.pl