

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ**  
**ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γ. ΡΟΥΣΣΟΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2005**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»**

Αριθ. Εισ.: 7737/1  
Ημερ. Εισ.: 14-11-2009  
Δωρεά: Π.Θ.  
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ  
616.330 14  
ΡΟΥ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083791

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ**  
**ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γ. ΡΟΥΣΣΟΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2005**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Μάιος 2002-Απρίλιος 2005, υπό την καθοδήγηση του Καθηγητή Κωνσταντίνου Γουργουλιάνη. Η μελέτη αυτή δε θα είχε ολοκληρωθεί χωρίς τη συμβολή δασκάλων, συνεργατών και φίλων. Τους αναφέρω όλους, εκφράζοντας τους τις ολόθερμες ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου.

Ευχαριστώ,

- τον Καθηγητή Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, επιστημονικό υπεύθυνο της διατριβής αυτής, για την πολύτιμη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράστασή του. Η καθοδήγησή του στο σχεδιασμό, στην υλοποίηση και στην παρουσίαση της μελέτης ήταν συνεχής, πολύπλευρη και πραγματικά ανεκτίμητη.
- Τον Αναπληρωτή Διευθυντή του ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» Νικηφόρο Φιλίππου για την πολύτιμη συμβολή του στο σχεδιασμό της μελέτης και για τη συνεχή υποστήριξή του στη συλλογή του υλικού.
- Τη Διευθύντρια του Ανοσολογικού εργαστηρίου του ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» Ευγενία Αναστασάκου, καθώς και τις Επιμελήτριες του ίδιου εργαστηρίου Σταυρούλα Μαυρέα και Δέσποινα Αλεποπούλου για την επεξεργασία των δειγμάτων αίματος και τον προσδιορισμό των ορολογικών παραμέτρων
- Τους συναδέλφους και φίλους Βασιλική Κριετσέπη και Παναγιώτη Κουρσαράκο για τη βοήθειά τους στη συλλογή του υλικού
- Τον Επιμελητή της Α΄ Γαστρεντερολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» Γεράσιμο Μάντζαρη για την επιστημονική βοήθειά του και τις παρατηρήσεις του στη συγγραφή της διατριβής
- Τους γονείς μου και τη σύζυγο μου για την ηθική τους συμπαράσταση

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

Καθηγητής Πνευμονολογίας

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ**

Καθηγητής Παθολογίας

**ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

Καθηγητής Πνευμονολογίας

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ**

Καθηγητής Παθολογίας

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΡΒΑΝΙΤΗΣ**

Καθηγητής Ανατομίας

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΑΛΕΚΟΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΑΤΖΗΘΕΟΦΙΛΟΥ**

Καθηγητής Χειρουργικής

**ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ**

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

**ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ**

Λέκτορας Γαστρεντερολογίας

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΟΝΟΜΑ:** Αναστάσιος  
**ΕΠΩΝΥΜΟ:** Ρούσσος  
**ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:** Γεώργιος  
**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:** 13 Σεπτεμβρίου 1971  
**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:** Αθήνα  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:** Νικηφόρου Λύτρα 50, Γκύζη, Αθήνα  
**ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ:** 11474  
**ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:** 210-6457072

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Απόφοιτος 41<sup>ου</sup> Λυκείου Αθηνων, 1989 (Βαθμός Απολυτηρίου: 19<sup>10/12</sup>, «Άριστα»)
- Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών μετά από Πανελλαδικές Εξετάσεις, 1989
- Αποφοίτηση από Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, 1995 (Βαθμός πτυχίου: 7.91, «Λίαν Καλώς»)
- Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής 2002 – σήμερα

## ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Υπηρεσία υπαίθρου: Περιφερικό Ιατρείο Ρούσσου Καρδίτσας, Κέντρο Υγείας Σοφάδων, Π.Ν.Νοσοκομείο Καρδίτσας(1995-1997)



- Στρατιωτική θητεία: Έφεδρος σμηνίας ιατρός στην Πολεμική Αεροπορία (1997-1998)
- Ειδικευόμενος Παθολογίας για την κύρια ειδικότητα της Γαστρεντερολογίας, 9<sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική και Παθολογική κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»(1998-2000)
- Ιατρός Παθολογικής Κλινικής Νοσηλευτικού ιδρύματος "Κυανούς Σταυρός"(2001-2003)
- Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας Α΄ Γαστρεντερολογική Κλινική, ΠΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"(2003- σήμερα)

#### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. A Roussos, I Lagogianni, A Gonis, I Ilias, D Kazi, D Patsopoulos, N Philippou "Hypercalcaemia in greek patients with tuberculosis before the initiation of anti-tuberculosis treatment" .Resp Med 2001;95:187-90
2. N Filippou, A. Roussos, F Tsimpoukas, A Tsimogianni, E Anastasakou, S Mavrea "Helicobacter pylori seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis" J Clin Gastroenterol 2002, 34:189-190
3. A Roussos, F. Tsimpoukas, E. Anastasakou, D. Alepopoulou, I. Paizis, N. Philippou "Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis" J Gastroenterol 2002, 37:332-335
4. A Roussos, P. Koursarakos, D Patsopoulos, I Gerogianni, N Philippou "Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma" Resp Med 2003;97:75-9.

5. A Roussos, N Philippou, K Gourgoulianis Helicobacter pylori infection and respiratory diseases: a review World Journal of Gastroenterology
6. A Roussos, N Philippou, V Krietsepi, E Anastasakou, D Alepoulou, P Koursarakos, I Iliopoulos, K Gourgoulianis Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease Respir Med. 2005 ;99:279-84 2003;9:5-8

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

- Α. Ρούσσοσ, Ν. Φιλίππου Γαστροισοφαγική παλινδρομική νόσος και βρογχικό άσθμα Ιατρική 2001, 80(5):387-92
- Α Ρούσσοσ, Γ Μάντζαρης Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου:κλινική εικόνα, δείκτες δραστηριότητας και διαφορική διάγνωση Νοσοκομειακά Χρονικά (υπό δημοσίευση)

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Αγγλικά (Πολύ καλά, κάτοχος "First Certificate")
- Γαλλικά (Πολύ καλά, κάτοχος Certificat, Superieure I)
- Αγγλική ιατρική ορολογία(1994, Certificate of attendance, Ελληνοαμερικανική Ένωση)

### **ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ**

- Άριστη γνώση Windows 98, Word 97, Excel 97, PowerPoint, Access, SPSS, Internet (1998,Πιστοποιητικό σεμιναρίων της Ελληνικής Τράπεζας Πληροφοριών)

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H pylori*) αποτελεί το κυριότερο αίτιο της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας και του πεπτικού έλκους, θεωρείται δε προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση γαστρικού καρκίνου και MALT-λεμφώματος στομάχου. Η, επιδημιολογική, παρατήρηση ότι ασθενείς με ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό λοίμωξης από *H pylori*, έθεσε το ερώτημα της επίδρασης της λοίμωξης σε άλλα συστήματα. Τα τελευταία έτη, η διερεύνηση της πιθανής συσχέτιση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με εξωγαστρεντερικά νοσήματα αποτελεί αντικείμενο πολλών ερευνητικών προσπαθειών.

Είναι πιθανό η, επαγόμενη από το ελικοβακτηρίδιο, χρόνια ενεργοποίηση των μεσολαβητών φλεγμονής, να συντελεί στην εμφάνιση μη ειδικών φλεγμονωδών αντιδράσεων. Έτσι, ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ροδόχρου πιτυρίαση, ενεργείς βρογχεκτασίες, αυτοάνοσες δερματοπάθειες και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα χαρακτηρίζονται από αυξημένο επιπολασμό λοίμωξης από *H pylori*.

Οι μελέτες συσχέτισης *H pylori* λοίμωξης και εξωγαστρεντερικών νοσημάτων θεωρείται ότι έχουν ιδιαίτερη σημασία, καθώς είναι πιθανό να ανοίξουν νέους νόμους στην κατανόηση της παθογένειας και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών πρόκλησης αυτών των νοσημάτων. Επίσης κανείς δεν μπορεί να αποκλείσει την περίπτωση τυχόν θετικές συσχετίσεις να έχουν επίδραση ακόμα και στον τομέα της αντιμετώπισης αυτών των νοσημάτων.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>5</b>
ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ	6
Ιστορική αναδρομή	6
Επιδημιολογία-μετάδοση της λοίμωξης	7
Παράγοντες λοιμογόνου δύναμης του H. Pylori	8
Κυτταροτοξίνη CagA	11
Λοίμωξη από H. pylori και νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος	12
Μέθοδοι για τη διάγνωση H. pylori λοίμωξης	17
Ορολογικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της λοίμωξης από H. pylori	19
<b>ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩΓΑΣΤΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b>	<b>22</b>
Γενικά στοιχεία	22
H pylori και ισχαιμική νόσος μυοκαρδίου	23
H pylori και δερματικά νοσήματα	29
H pylori και αυτοάνοσα νοσήματα	32
H pylori και νοσήματα ήπατος και χοληφόρων	34
H pylori και διάφορα εξωγαστρικά νοσήματα	36
<b>ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</b>	<b>38</b>
H pylori και χρόνια βρογχίτιδα	39
H pylori και πνευμονική φυματίωση	43
H pylori και βρογχεκτασίες	46
H Pylori και άλλα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος	48

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ	51
Γενικά-επιδημιολογία	51
Ορισμός – ταξινόμηση σοβαρότητας της ΧΑΠ	53
Παθογένεια	56
Παράγοντες κινδύνου	58
ΧΑΠ και συστηματική φλεγμονή	62
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	66
ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	67
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	70
Επιλογή ασθενών	70
Επιλογή μαρτύρων	73
Εκτίμηση πνευμονικής λειτουργίας και σοβαρότητας ΧΑΠ	75
Προσδιορισμός ορολογικών παραμέτρων	77
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	79
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	80
Δημογραφικά στοιχεία ασθενών- μαρτύρων	80
Στοιχεία ασθενών με ΧΑΠ τα οποία αφορούν στη νόσο	82
Λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού	84
Λοίμωξη με τα CagA θετικά H pylori στελέχη	86
Συσχέτιση λοίμωξης από H pylori και βαρύτητας ΧΑΠ	88
Συσχέτιση λοίμωξης από CagA θετικά H pylori στελέχη και βαρύτητας ΧΑΠ	91
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	94
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	106
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	108

SUMMARY

111

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

113

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) είναι ένα Gram-μικροαερόφιλο μικρόβιο το οποίο αποικίζει το γαστρικό βλεννογόνο. Η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* είναι εξαιρετικά συχνή, πιστεύεται δε ότι προσβάλλει περίπου το 50% του πληθυσμού της γης (1). Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί το κυριότερο αίτιο της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας και του πεπτικού έλκους, θεωρείται δε προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση γαστρικού καρκίνου και MALT-λεμφώματος στομάχου (6).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης με εξωγαστρεντερικά νοσήματα. Υψηλή *H. pylori* οροθετικότητα έχει ανιχνευθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (53), ροδόχρου πιτυρίαση (65) και ενεργές βρογχεκτασίες (111). Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί των συσχετίσεων αυτών παραμένουν άγνωστοι. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η προκαλούμενη από το ελικοβακτηρίδιο χρόνια ενεργοποίηση των μεσολαβητών φλεγμονής συντελεί στην εμφάνιση μη ειδικών φλεγμονωδών αντιδράσεων όπως είναι αυτές που παρατηρούνται στα νοσήματα που προαναφέρθηκαν.

Είναι γνωστό, εδώ και πολλά χρόνια, ότι ασθενείς με πεπτικό έλκος εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Το κάπνισμα το οποίο αποτελεί κοινό προδιαθετικό παράγοντα και για τα δύο αυτά νοσήματα έχει ενοχοποιηθεί για τη συσχέτιση αυτή (83). Όμως, μία πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα, σε Δανούς ενήλικες, έδειξε ότι η χρόνια βρογχίτιδα είναι συχνότερη σε anti-*H. pylori* IgG θετικές γυναίκες συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (90). Επίσης, σε δύο πρόσφατες μελέτες αποδείχθηκε ότι ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό *H. pylori*

λοίμωξης (89,91). Και οι δύο αυτές μελέτες αφορούσαν σχετικά περιορισμένο αριθμό ατόμων ενώ δε διερευνήθηκαν οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί της συσχέτισης *H. pylori*-χρόνιας βρογχίτιδας, ούτε συσχετίστηκε η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη με παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας σε βρογχιτιδικούς ασθενείς.

Οι πρόσφατες αυτές παρατηρήσεις, εάν εξετασθούν σε συνδυασμό με την αποδεδειγμένα υψηλή συχνότητα πεπτικού έλκους σε ασθενείς με ΧΑΠ, γεννούν το ερώτημα κατά πόσο ο αυξημένος επιπολασμός του *H. pylori* αφορά στο σύνολο των ασθενών με ΧΑΠ.

Πιθανή συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο και της ΧΑΠ θα μπορούσε είτε να οφείλεται σε κοινούς, και για τα δύο νοσήματα, προδιαθετικούς παράγοντες, είτε να αντανakλά κάποιας μορφής αιτιολογική σχέση μεταξύ των δύο αυτών παθήσεων. Μέχρι σήμερα, δεν είναι γνωστός κάποιος κοινός και για τα δύο αυτά νοσήματα αιτιολογικός παράγοντας. Το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα της χρόνιας βρογχίτιδας, στον οποίο έχει αποδοθεί και η παρατηρούμενη σε παλαιότερες μελέτες συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ και πεπτικού έλκους. Όμως τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης - καπνιστικών συνηθειών είναι αντιφατικά. Ο επιπολασμός του *H. pylori* σε καπνιστές έχει περιγραφεί ως χαμηλός (92), φυσιολογικός (93), και υψηλός (94). Με τα δεδομένα αυτά πιθανή συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης-χρόνιας βρογχίτιδας δε θα μπορούσε να αποδοθεί στις καπνιστικές συνήθειες.

Όσον αφορά στον δυνητικά αιτιοπαθογενετικό ρόλο της *H. pylori* λοίμωξης στην εμφάνιση ΧΑΠ, είναι πιθανό η προκαλούμενη από το ελικοβακτηρίδιο, χρόνια ενεργοποίηση μεσολαβητών φλεγμονής να οδηγεί



στην εμφάνιση μίας μη ειδικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως αυτή που παρατηρείται στη ΧΑΠ. Σε ορισμένους ασθενείς η λοίμωξη από *H. pylori* ενεργοποιεί την απελευθέρωση μίας σειράς προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1(IL-1), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (tumor necrosis factor-alpha) (95, 96). Αυξημένες συγκεντρώσεις των κυτοκινών αυτών έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη, η δε εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου οδηγεί στην επάνοδο των συγκεντρώσεων αυτών σε φυσιολογικά επίπεδα (97).Υπεύθυνα για την παραγωγή αυτών των κυτοκινών θεωρούνται τα ιδιαίτερα λοιμογόνα στελέχη *H. pylori* τα οποία παράγουν την πρωτεΐνη CagA. Πρόκειται για μία κυτταροτοξική πρωτεΐνη, η οποία παράγεται περίπου από το 60% των στελεχών *H. pylori*, σχετίζεται δε με αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση του ξενιστή (22, 23). Υψηλός επιπολασμός CagA θετικών στελεχών έχει βρεθεί στις εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις της λοίμωξης, οι οποίες προκαλούνται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης μηχανισμών φλεγμονής όπως, για παράδειγμα, η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου. (53-55).

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α ) εμπλέκονται και στην παθογένεια της ΧΑΠ, πιθανότατα προάγοντας τη μη ειδική φλεγμονή του βρογχικού δέντρου (99, 100). Έτσι είναι δυνατό να υποθέσει κανείς ότι η λοίμωξη από *H. pylori* μπορεί, μέσω της δράσης των παραγόμενων κυτοκινών, και σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς, γενετικούς και άγνωστους ακόμα παράγοντες να προκαλέσει τη ΧΑΠ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του επιπολασμού *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ο

έλεγχος του ρόλου των CagA θετικών στελεχών σε πιθανή συσχέτιση ΧΑΠ-Η. pylori και η συσχέτιση της οροθετικότητας για το H. pylori και για τα CagA θετικά στελέχη του με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους της ΧΑΠ (σπιρομετρικός έλεγχος και βαρύτητα της νόσου)

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

### Ιστορική αναδρομή

Το 1983, ανακοινώθηκε, για πρώτη φορά, η καλλιέργεια ενός σπειροειδούς μικροβίου σε βιοψίες γαστρικού βλεννογόνου προερχόμενες από ασθενείς με χρόνια ενεργό γαστρίτιδα. Δύο Αυστραλοί ερευνητές, οι Marshall και Warren, ήταν αυτοί οι οποίοι πρώτοι πραγματοποίησαν την καλλιέργεια (1). Το μικρόβιο, αρχικά, θεωρήθηκε ότι είχε τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του γένους *Campylobacter* και για το λόγο αυτό ονομάστηκε *Campylobacter pyloridis* (2). Αργότερα, αποφασίστηκε η μετονομασία του σε *Campylobacter pylori*. Με την πάροδο όμως των ετών και αφού η μορφολογική και γενετική ταυτοποίηση του μικροοργανισμού αυτού έδειξε ότι δεν μπορούσε να θεωρηθεί μέλος του γένους *Campylobacter* (3), επικράτησε η ονομασία *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ονομασία η οποία και χρησιμοποιείται διεθνώς και σήμερα.

Αμέσως μετά την απομόνωση του *H. pylori*, το ερώτημα το οποίο απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα ήταν, το κατά πόσο θα μπορούσε να θεωρηθεί αληθές παθογόνο για τον ανθρώπινο οργανισμό. Σε μια προσπάθεια να αποδείξει την παθογόνο δύναμη του *H. pylori*, ο Marshall υπέβαλε εθελοντικά τον εαυτό του στο ακόλουθο πείραμα (4). Αρχικά, υποβλήθηκε σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού με τυφλές βιοψίες άντρου. Τόσο η μακροσκοπική όσο και η ιστολογική εικόνα ήταν συμβατές με απόλυτα φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο. Στη συνέχεια, κατάπινε μεγάλο αριθμό αποικιών *H. pylori* οι οποίες προέρχονταν από καλλιεργητικό υλικό ασθενούς με χρόνια ενεργό γαστρίτιδα. Περίπου δέκα ημέρες μετά τον ενοφθαλμισμό του μικροβίου, εμφάνισε άτυπα επιγαστρικά ενοχλήματα (επιγαστρικό άλγος,

μετεωρισμό). Σε νέα ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού με βιοψίες άντρου τέθηκε η διάγνωση της ενεργού ουδετεροφιλικής γαστρίτιδας με θετική καλλιέργεια για *H. pylori*. Το πείραμα αυτό το οποίο επαναλήφθηκε στη συνέχεια από τον Morris, με τα ίδια αποτελέσματα **(5)**, ήταν καθοριστικό στο να τεκμηριωθεί ο παθογενετικός ρόλος του *H. pylori* σε μία σειρά από νοσήματα τα οποία προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό.

### **Επιδημιολογία-μετάδοση της λοίμωξης**

Η λοίμωξη από *H. pylori* έχει παγκόσμια κατανομή, όμως ο επιπολασμός της διαφέρει από χώρα και χώρα, αλλά και σε διαφορετικούς πληθυσμούς εντός της ίδιας χώρας. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από το ότι ο επιπολασμός της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε ένα πληθυσμό εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες που τον χαρακτηρίζουν**(6)**.

Η είσοδος του *H. pylori* στον οργανισμό γίνεται με κάθε τρόπο ο οποίος είναι δυνατό να φέρει σε επαφή το *H. pylori* με τη στοματική κοιλότητα και πιο συγκεκριμένα με τις ακόλουθες τρεις οδούς:

I) Στοματο-στοματική οδός. Ο τρόπος αυτός μετάδοσης αποδεικνύεται από το ότι το μικρόβιο έχει απομονωθεί τόσο στο σίελο όσο και στην οδοντική πλάκα **(7, 8)**

II) Κοπρανοστοματική οδός. Η ανίχνευση του *H. Pylori* σε ανθρώπινα κόπρανα με την αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης έχει επιτευχθεί εδώ και πολλά έτη **(9)**

III) Γαστροστοματική οδός. Ο επιπολασμός της λοίμωξης σε προσωπικό ενδοσκοπικών μονάδων υπερβαίνει αυτόν του γενικού πληθυσμού **(10)**.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η μετάδοσή του *H pylori* είναι, κατά κανόνα, ενδοοικογενειακή και λαμβάνει χώρα στην παιδική ηλικία. Οι συνθήκες πτωχής υγιεινής στην οικογένεια (μεγάλος αριθμός ατόμων στο ίδιο σπίτι, κοινό κρεβάτι για τα παιδιά, απουσία παροχής θερμού ύδατος) αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για μετάδοση της λοίμωξης (11).

Για το λόγο αυτό, το ετήσιο ποσοστό προσβολής από *H pylori* διαφέρει σημαντικά μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, με τη διαφορά αυτή να αφορά κυρίως την παιδική ηλικία. Έχει υπολογισθεί ότι σε αναπτυγμένες χώρες το ποσοστό ετήσιας λοίμωξης στην παιδική ηλικία είναι περίπου 0.5-1%. Το αντίστοιχο ποσοστό σε αναπτυσσόμενες χώρες αγγίζει το 5% ανά έτος. Μετά την ενηλικίωση το ποσοστό ετήσιας λοίμωξης πέφτει στο 1% για τις αναπτυσσόμενες και στο 0.5% για τις αναπτυγμένες χώρες (12). Όσον αφορά στην Ελλάδα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η σημαντική βελτίωση των συνθηκών υγιεινής στη χώρα μας έχει οδηγήσει σε δραματική μείωση της πρωτολοίμωξης στην παιδική ηλικία, γεγονός το οποίο κατατάσσει τη χώρα μας στις αναπτυγμένες, όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα της *H pylori* λοίμωξης (13).

### **Παράγοντες λοιμογόνου δύναμης του *H. Pylori***

Μετά την είσοδό του στον ανθρώπινο οργανισμό, το *H. pylori* για να μπορέσει τελικά να ασκήσει την παθογόνο δράση του είναι απαραίτητο κατ' αρχήν να επιβιώσει στο όξινο και μη φιλικό για τους μικροοργανισμούς, γαστρικό περιβάλλον. Στη συνέχεια πρέπει να διαπεράσει τον προστατευτικό για το στόμαχο φραγμό της γαστρικής βλέννης για να αποικίσει τελικά το

βλεννογόνο του στομάχου. Τέλος, για να πολλαπλασιασθεί εντός του βλεννογόνου πρέπει να διαφύγει από τους αμυντικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Για την επίτευξη των σκοπών οι οποίοι προαναφέρθηκαν το μικρόβιο διαθέτει ορισμένα ιδιαίτερα βιολογικά χαρακτηριστικά. Οι παράγοντες αυτοί είναι γνωστοί ως παράγοντες λοιμογόνου δύναμης του μικροβίου (virulence factors).

Οι παράγοντες λοιμογόνου δύναμης του *H. pylori* θα μπορούσαν, θεωρητικά, να διακριθούν σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν παράγοντες οι οποίοι είναι απαραίτητοι για τον αρχικό αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου. Οι παράγοντες αυτοί είναι κοινί για το σύνολο των στελεχών *H. pylori* με την εξαίρεση μόνο ορισμένων μεταλλαγμένων στελεχών. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

I) Μαστίγιο του μικροβίου. Έχει σπειροειδές σχήμα και επιτρέπει στο *H. pylori* να μετακινείται ταχύτατα από το γαστρικό αυλό, όπου το pH είναι όξινο, βαθιά στη βλέννα, όπου το pH είναι σχεδόν ουδέτερο, και επιτρέπει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του. **(14)**

II) Παράγοντες προσκολλησεως. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ορισμένες πρωτεΐνες οι οποίες είναι γνωστές με το γενικό όρο προσκολλητίνες (adhesines: hpa, babA1, HopZ, AlpA, AlpB). Οι προσκολλητίνες θεωρούνται απαραίτητες για τη στερεή προσκόλληση του *H. pylori* στα κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου **(15)**

III) Ουρεάση. Η παραγωγή ουρεάσης αποτελεί κυρίαρχο χαρακτηριστικό του *H. pylori*, καθώς είναι το μοναδικό γνωστό βακτήριο το οποίο παράγει το ένζυμο αυτό σε μεγάλες ποσότητες. Αρχικά, η ουρεάση είχε θεωρηθεί ως παράγοντας απαραίτητος για να ασκηθεί η λοιμογόνος δράση του μικροβίου.

Σήμερα, όμως, περιλαμβάνεται στους παράγοντες λοιμογόνου δύναμης για ιστορικούς και μόνο λόγους καθώς είναι γνωστό ότι μεταλλαγμένα στελέχη, τα οποία δεν παράγουν το ένζυμο ουρεάση, δε χάνουν τη λοιμογόνο δύναμή τους (12).

Στη δεύτερη κατηγορία λοιμογόνων παραγόντων του *H. pylori* ανήκουν παράγοντες οι οποίοι δεν θεωρούνται απαραίτητοι για τον αρχικό αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου. Έτσι, οι παράγοντες αυτοί δεν χαρακτηρίζουν το σύνολο, αλλά απαντώνται σε ορισμένα μόνο στελέχη *H. pylori* τα οποία και διαθέτουν ιδιαίτερη λοιμογόνο δύναμη. Η λοίμωξη με ένα τέτοιο λοιμογόνο στέλεχος φαίνεται ότι ασκεί ιδιαίτερα καταστροφική δράση στον ξενιστή και προάγει την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών από αυτόν. Στις παραγόμενες κυτταροκίνες ανήκουν οι ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νεκρώσεως του όγκου-α (tumor-necrosis-factor-α).

Στους παράγοντες της δεύτερης αυτής κατηγορίας συμπεριλαμβάνονται διάφορες λιποπολυσακχαριδάσες, η προσκολλητίνη bab A2, οι πρωτεΐνες oip A που κωδικοποιούνται από το γονίδιο HPO 638, οι πρωτεΐνες HspA και HspB, καθώς και μία πρωτεΐνη η οποία διεγείρει την παραγωγή κεντοπίνων στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή (vacuolating cytoxin-VacA) (16,17). Σημειώσα όμως θέση μεταξύ των λοιμογόνων παραγόντων του *H. pylori* φαίνεται ότι κατέχει η αντιγονική πρωτεΐνη CagA (cytotoxin-associated antigen, CagA), η οποία παράγεται από το σχετιζόμενο με την κυτταροτοξίνη γονίδιο (cytotoxin-associated Antigen gene – cagA gene).



## Κυτταροτοξίνη CagA

Η αντιγονική πρωτεΐνη CagA είναι μία εξωκυττάρια πρωτεΐνη η οποία έχει αναγνωρισθεί ως ανοσοκυριαρχικό αντιγόνο ορισμένων στελεχών *H. pylori*. Οι πρώτες ενδείξεις για την ύπαρξή της χρονολογούνται ήδη από το 1988, όταν οι Arrel και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι το 80% του συνόλου των πασχόντων από *H. pylori* λοίμωξη που μελέτησαν είχαν αντισώματα έναντι μίας, άγνωστης μέχρι τότε, πρωτεΐνης το μέγεθος της οποίας κυμαινόταν μεταξύ 120 και 140 kDa **(18)**.

Χρειάστηκε να περάσουν επτά χρόνια από τις πρώτες ενδείξεις για την ύπαρξη της πρωτεΐνης μέχρι την ταυτοποίηση του υπεύθυνου για την παραγωγή της γονιδίου. Έτσι, μόλις το 1996 ταυτοποιήθηκε η περιοχή *cag* του DNA του μικροβίου η οποία και χαρακτηρίστηκε ως *cag* νησίδιο παθογενετικότητας (*cag* pathogenicity island, *cag*-PAI) **(19)**. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι, η περιοχή αυτή ουσιαστικά φαίνεται να έχει ενσωματωθεί στο γενετικό υλικό ορισμένων στελεχών *H. pylori* σχετικά αργά στην εξέλιξη του μικροβίου. Ορισμένοι, μάλιστα, προσομοιάζουν την περιοχή *cag* με νησίδια παθογενετικότητας που συναντώνται στα ουροπαθογόνα στελέχη *E. coli* **(20, 21)**.

Η περιοχή *cag*-PAI θεωρείται υπεύθυνη για την κωδικοποίηση της πρωτεΐνης CagA, καθώς και τη μεταφορά της πρωτεΐνης αυτής και πιθανώς και άλλων, άγνωστων μέχρι σήμερα, πρωτεϊνών του ελικοβακτηριδίου, από το βακτήριο στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου **(22)**. Μετά την είσοδό της στο επιθηλιακό κύτταρο η πρωτεΐνη CagA φωσφορυλιώνεται. Η φωσφορυλιωμένη πλέον πρωτεΐνη CagA συνδέεται και απορρυθμίζει τη δράση πολλών ενδοκυττάρων ενζυμικών

συστημάτων, κυρίως του συστήματος των SHP-2 φωσφατασών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση μηχανισμών απόπτωσης του γαστρικού επιθηλίου και τελικά η διαταραχή του φυσιολογικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού (23).

Ένα δεύτερο αποτέλεσμα της ενδοκυττάριας δράσης της πρωτεΐνης CagA, με αδιευκρίνιστη, ακόμα και σήμερα, σημασία, είναι η προαγωγή εντονότερης φλεγμονώδους απόκρισης από τον ξενιστή. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς μολυσμένους με CagA (+) *H. pylori* στελέχη έχουν βρεθεί ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (κυρίως ιντερλευκίνη 8- IL8 αλλά και IL6, IL1α, IL1β) στο στόμαχο (24,25)

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα CagA (+) *H. pylori* στελέχη έχουν ιδιαίτερα αυξημένη λοιμογόνο δύναμη, γεγονός το οποίο αποδίδεται σε δύο μηχανισμούς. Στην απορύθμιση του συστήματος πολλαπλασιασμού των κυττάρων του γαστρικού επιθηλίου από την πρωτεΐνη CagA, καθώς και στην, ιδιαίτερα υψηλού βαθμού, επαγωγή των ανοσιακών μηχανισμών φλεγμονής του ξενιστή.

### **Λοίμωξη από *H. pylori* και νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος**

Όπως είναι φυσικό, στην καθημερινή πράξη ο κλινικός ιατρός δεν έρχεται αντιμέτωπος με την οξεία ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη. Έτσι, τα μοναδικά στοιχεία τα οποία είναι γνωστά, όσον αφορά την οξεία φάση προέρχονται από πειράματα υγιών ερευνητών οι οποίοι εκτέθηκαν αυτοβούλως στη λοίμωξη (4, 5). Τα πτωχά πάντως πειραματικά αυτά δεδομένα συγκλίνουν στο ότι σε οξεία λοίμωξη σε ιστολογικό επίπεδο εμφανίζεται σοβαρού βαθμού ουδετεροφιλική γαστρίτιδα με παροδική

υποχλωροδρία. Κλινικά παρατηρείται επιγαστρικό άλγος, ναυτία και έμετοι. Η συμπτωματολογία διαρκεί 1-4 ημέρες, η δε ορομετατροπή συμβαίνει μετά δύο μήνες περίπου. Η ερευνητική υπόθεση είναι ότι σε ένα, άγνωστο μέχρι σήμερα, ποσοστό ασθενών ο οργανισμός αυτοκαθαίρει το μικρόβιο. Βέβαιο όμως είναι ότι ασθενείς στους οποίους δεν έγινε αυτοκάθαρση θα παραμείνουν διά βίου φορείς του μικροβίου (χρόνια λοίμωξη) εκτός αν λάβουν θεραπεία εκρίζωσης. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα νοσήματα του ανώτερου πεπτικού τα οποία σχετίζονται με την *H. pylori* λοίμωξη.

---

## **ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΑ ΣΤΟ *H. PYLORI***

---

Χρόνια μη ατροφική γαστρίτιδα καθ' υπεροχή του άντρου

Ατροφική πολυεστιακή γαστρίτιδα

Έλκος στομάχου

Έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

MALT –λέμφωμα στομάχου

---

**Πίνακας 1:** Νοσήματα ανώτερου πεπτικού σχετιζόμενα με τη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο

Η πλειοψηφία των ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη εμφανίζουν από την πρώτη σχεδόν στιγμή της λοίμωξης χρόνια μη ατροφική γαστρίτιδα καθ' υπεροχήν του άντρου (diffuse antral predominant gastritis with *H. pylori*) ή αλλιώς επιφανειακή γαστρίτιδα (superficial gastritis). Ιστολογικά παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση του τοιχώματος εντός της οποίας γίνονται ορατά τα ελικοβακτηρίδια. Η φλεγμονώδης διήθηση είναι περιορισμένη στο άντρο, ενώ

στο σώμα είτε υπάρχουν περιορισμένες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις είτε, συνηθέστατα, δεν παρατηρούνται βλάβες (6). Η ίδια η γαστρίτιδα από μόνη της είναι ασυμπτωματική. Όμως έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς χαρακτηρίζεται από υπερχλωρυδρία και αυξημένο επιπολασμό γαστρικής μεταπλασίας βολβού δωδεκαδακτύλου, δωδεκαδακτυλίτιδας και έλκους βολβού. Η μη ατροφική γαστρίτιδα καθ' υπεροχή του άντρου, σε ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό περιπτώσεων (1-3% ανά έτος), και μέσα από μία σειρά μεταβατικών σταδίων εξελίσσεται στην ατροφική πολυεστιακή γαστρίτιδα. (26, 27)

Η ατροφική πολυεστιακή γαστρίτιδα (multifocal atrophic gastritis) επεκτείνεται σε ολόκληρη την έκταση του στομάχου (πανγαστρίτιδα) ενώ χαρακτηριστικά παρατηρείται ατροφία του βλεννογόνου και εντερική μεταπλασία. Οι ιστολογικές αυτές αλλοιώσεις αρχικά παρατηρούνται στο βλεννογόνο του άντρου για να επεκταθούν στη συνέχεια και σε αυτόν του σώματος, όπου και είναι ιδιαίτερα έντονες (6). Όταν οι ατροφικές αλλοιώσεις και η εντερική μεταπλασία είναι εκσεσημασμένες η συγκέντρωση του *H. pylori* στις βλάβες είναι μειωμένη, καθώς το υποχλωρυδρικό περιβάλλον δεν είναι ευνοϊκό για την επιβίωσή του. (27). Η ίδια η ατροφική πολυεστιακή γαστρίτιδα δεν προκαλεί συμπτώματα. Χαρακτηρίζεται όμως από υποχλωρυδρία, αυξημένο επιπολασμό γαστρικού έλκους και αδενοκαρκινώματος στομάχου. Ο επιπολασμός δωδεκαδακτυλικού έλκους, όπως είναι φυσικό, δεν είναι μεγαλύτερος του αναμενόμενου. (28, 29)

Οι δύο μορφές *H. pylori* γαστρίτιδας οι οποίες περιγράφηκαν αποτελούν τα δύο άκρα ενός ευρέος κλινικού φάσματος. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη βρίσκονται μεταξύ των δύο αυτών άκρων. Είναι πιθανό σε ορισμένους ασθενείς να παρατηρείται μόνο ατροφική

γαστρίτιδα άντρου, ενώ το σώμα του στομάχου δεν παρουσιάζει αλλοιώσεις. Η ατροφική αυτή γαστρίτιδα είτε παραμένει, δια βίου, εντοπισμένη στο άντρο του στομάχου, είτε επεκτείνεται, ακόμα και μετά από πολλά έτη, στο σώμα. Από ορισμένους μάλιστα έχει προταθεί, η ατροφική γαστρίτιδα του άντρου να ταξινομηθεί ως διακριτή μορφή ελικοβακτηριδιακής γαστρίτιδας. (6)

Όσον αφορά στη συσχέτιση της λοίμωξης από *H. pylori* με το πεπτικό έλκος σήμερα είναι περισσότερο βέβαιη από ποτέ. Το ελικοβακτηρίδιο και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα θεωρούνται σήμερα, σε αντίθεση με παρελθούσες αντιλήψεις, οι δύο κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες του πεπτικού έλκους. Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί ότι το 80% των ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος και το 60% αυτών με γαστρικό έλκος εμφανίζουν *H. pylori* λοίμωξη. Από την άλλη πλευρά, μόνο το 20% των ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη θα αναπτύξουν στη διάρκεια του βίου τους πεπτικό έλκος (30). Οι λόγοι για τους οποίους ορισμένοι ασθενείς θα εμφανίσουν έλκος και άλλοι όχι, καθώς και το πότε θα γίνει αυτό, παραμένουν άγνωστοι.

Ένα ακόμα νόσημα του οποίου η συσχέτιση με το *H. pylori* θεωρείται σήμερα αναμφισβήτητη είναι το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. Το 1994, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ταξινόμησε το *H. pylori* ως καρκινογόνο τύπου I, δηλαδή ως παράγοντα με αναμφίβολη καρκινογόνο δράση. Είναι βέβαιο ότι κυρίως ο καρκίνος εντερικού τύπου, και σε μικρότερο βαθμό αυτός του διάχυτου τύπου, είναι συχνότερος σε ασθενείς με λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο (31, 32). Αντίθετα, η ιδιαίτερη μορφή καρκίνου της καρδιακής μοίρας του στομάχου δε σχετίζεται με το *H. pylori*. Όπως προαναφέρθηκε, ασθενείς με ατροφική πολυεστιακή γαστρίτιδα και συνοδό εντερική

μεταπλασία είναι εκείνοι οι οποίοι παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο για καρκινογένεση στο στομάχο.

Τέλος, ένα σχετικά σπάνιο, αλλά με ιδιαίτερη ερευνητική σημασία, νόσημα του στομάχου το οποίο σχετίζεται με το *H. pylori* είναι το λέμφωμα το οποίο προέρχεται από το σχετιζόμενο με το βλεννογόνο λεμφικό ιστό (Mucosa-associated lymphoid tissue, MALT-λέμφωμα). Τα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι:

- Ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος στερείται λεμφικού ιστού, όμως μετά από *H. pylori* λοίμωξη ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζει σχετιζόμενο με τον βλεννογόνο λεμφικό ιστό. Ο ιστός αυτός είναι προϊόν κλωνικής υπερπλασίας Β-λεμφοκυττάρων **(33)**
- Ο MALT ιστός είναι πιθανό σε ορισμένο αριθμό ασθενών (άγνωστο σε ποιους και για ποιο λόγο) να υποστεί κακοήγη εξαλλαγή και να δώσει γένεση στο MALT λέμφωμα. Το 72-98% ασθενών με MALT λέμφωμα είναι φορείς του ελικοβακτηριδίου **(34)**
- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η εκρίζωση και μόνο του *H. pylori* αρκεί για την πλήρη υποστροφή του χαμηλής κακοήθειας MALT-λεμφώματος **(35)**

Τα προαναφερθέντα δεδομένα αποδεικνύουν ότι δεν πρέπει να υπάρχει καμία αμφιβολία για την αιτιολογική σχέση *H. pylori* λοίμωξης και MALT-λεμφώματος.

## Μέθοδοι για τη διάγνωση *H. pylori* λοίμωξης

Οι μέθοδοι για τη διάγνωση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης διακρίνονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές. Στον πίνακα 2 αναγράφονται οι κυριότερες διαγνωστικές μέθοδοι

---

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ Η PYLORI

---

#### Επεμβατικές

Ταχεία δοκιμασία ουρεάσης

Ιστολογική εξέταση μετά βιοψία

Καλλιέργεια βιοπτικού υλικού

#### Μη επεμβατικές

Ταχεία δοκιμασία αναπνοής

Ανίχνευση ελικοβακτηριδιακού αντιγόνου στα κόπρανα

PCR στα κόπρανα

Καλλιέργεια κοπράνων

Ορολογικές δοκιμασίες

---

**Πίνακας 2** Οι κυριότερες μέθοδοι για τη διάγνωση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης.

Η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης (Campylobacter like organisms – test, CLO-test) στηρίζεται στην ιδιότητα του *H. pylori* να παράγει ουρεάση, ένα ένζυμο το οποίο διασπά την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Για την εκτέλεση του CLO- test λαμβάνεται από το στόμαχο βιοπτικό υλικό το οποίο και εμβαπτίζεται σε υπόστρωμα ουρίας. Σε περίπτωση ύπαρξης ελικοβακτηριδίων στο βιοπτικό υλικό το υπόστρωμα διασπάται με



αποτέλεσμα την παραγωγή αμμωνίας και διοξειδίου και τη συνακόλουθη μεταβολή του pH. Η μεταβολή αυτή ανιχνεύεται με ένα δείκτη, το ερυθρό της φαινόλης, που αλλάζει το χρώμα του **(36)**

Η ιστολογική διάγνωση μετά ενδοσκόπηση και βιοψία αποτελεί άριστη μέθοδο με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Για να τεκμηριωθεί η διάγνωση, κατά κανόνα απαιτούνται 4 βιοψίες (2 από το άντρο και 2 από το σώμα). Η χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της παρουσίας *H. pylori* στο ιστολογικό παρασκεύασμα.

Η καλλιέργεια από βιοπτικό υλικό είναι η μία μη επεμβατική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται εξαιρετικά σπάνια στην κλινική πράξη. Έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, είναι όμως δαπανηρή και χρονοβόρα. Για το λόγο αυτό στην πράξη εφαρμόζεται μόνο για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά *H. pylori* στελεχών **(37)**.

Η ταχεία δοκιμασία αναπνοής (breath – test) είναι μία μη επεμβατική δοκιμασία, η οποία χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της επιτυχούς εκρίζωσης της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης. Και η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην ιδιότητα του *H. pylori* να παράγει ουρεάση, ένα ένζυμο το οποίο διασπά την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Συγκεκριμένα, χορηγείται στον εξεταζόμενο με την τροφή ουρία σεσημασμένη με  $^{14}\text{C}$ . Στη συνέχεια μετράται η συγκέντρωση  $^{14}\text{C}$  στο εκπνεόμενο διοξείδιο. Δυστυχώς, η ευαισθησία της μεθόδου αυτής είναι χαμηλή καθώς δεν ανιχνεύονται μικρές συγκεντρώσεις *H. pylori* **(38)**.

Από τις υπόλοιπες μη επεμβατικές μεθόδους (πλην των ορολογικών δοκιμασιών) η ανίχνευση ελικοβακτηριδιακού αντιγόνου στα κόπρανα, η



αντίδραση PCR στα κόπρανα και η καλλιέργεια κοπράνων χρησιμοποιούνται σε πειραματικό κυρίως επίπεδο και σπανιότατα στην κλινική πράξη (39).

### **Ορολογικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori***

Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 εμφανίστηκαν οι πρώτες ορολογικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori*. Οι δοκιμασίες αυτές έγιναν πολύ γρήγορα ιδιαίτερα δημοφιλείς, καθώς συνδύαζαν την απλότητα στην εκτέλεση και την ταχύτητα στη λήψη των αποτελεσμάτων με το ιδιαίτερα χαμηλό κόστος.

Οι ορολογικές δοκιμασίες διακρίνονται σε ποιοτικές και σε ποσοτικές. Στις ποιοτικές δοκιμασίες ή δοκιμασίες γραφείου (*office-tests*) χρησιμοποιείται πλήρες αίμα και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός λίγων λεπτών. Όμως, οι δοκιμασίες αυτές χαρακτηρίζονται από χαμηλή ευαισθησία και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ούτε στην κλινική πράξη ούτε σε ερευνητικά πρωτόκολλα (40). Οι ποσοτικές δοκιμασίες στηρίζονται στην ενζυμική ανοσοπροσοροφητική μέθοδο προσδιορισμού [*enzyme-linked immunosorbent assay (elisa)*]. Με τη μέθοδο αυτή ανιχνεύεται η συγκέντρωση αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου σε ορό αίματος, και όχι σε πλήρες αίμα. Αν και με την *elisa* είναι εφικτό να προσδιορισθούν συγκεντρώσεις IgG, IgM και IgA αντισωμάτων, ο τίτλος εκείνος ο οποίος αξιολογείται ως ενδεικτικός της ύπαρξης ή όχι λοίμωξης είναι αυτός των IgG αντισωμάτων. Επίσης, με τη μέθοδο *elisa* παρέχεται η δυνατότητα ανίχνευσης των CagA (+) *H. pylori* στελεχών (39).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ορολογικών δοκιμασιών είναι εξαιρετικά υψηλή, θεωρείται δε συγκρίσιμη με αυτή των επεμβατικών

μεθόδων που στηρίζονται στη λήψη βιοψιών. Για το λόγο αυτό είναι χρήσιμες στην αρχική διάγνωση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης. Η αξία τους γίνεται αντιληπτή αν αναλογισθεί κανείς τη δυσκολία ανεύρεσης του *H. pylori* σε βιοπτικό υλικό προερχόμενο από περιοχές με ατροφική γαστρίτιδα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει την υπεροχή των ορολογικών δοκιμασιών συγκριτικά με την παθολογοανατομική εξέταση για τη διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης στον υποπληθυσμό των ασθενών με ατροφική γαστρίτιδα **(39, 41)**.

Ο κυριότερος παράγοντας ο οποίος επηρεάζει την αξιοπιστία των ορολογικών δοκιμασιών είναι η προηγούμενη θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*. Έτσι, οι δοκιμασίες αυτές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της επιτυχούς εκρίζωσης. Αν και έχει αναφερθεί ότι η ελάττωση του τίτλου των αντισωμάτων κατά 20% σε χρονικό διάστημα έξι μηνών από τη συμπλήρωση της θεραπείας εκρίζωσης είναι αξιόπιστος δείκτης επιτυχούς θεραπείας **(42)**, η μέθοδος αυτή δε χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Τέλος, σχετικά πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί εργαστηριακές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης IgG αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου και σε άλλα βιολογικά υγρά (ούρα, σίελο, επίχρισμα στοματικής κοιλότητας). Αν και η μεθοδολογία είναι ελκυστική καθώς δεν απαιτείται αιμοληψία, τα πρώτα αποτελέσματα σχετικά με τις νέες αυτές τεχνικές είναι μάλλον αποθαρρυντικά. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι μέθοδοι αυτοί έχουν ιδιαίτερα χαμηλή ευαισθησία **(39, 43)**.

Συμπερασματικά, οι ορολογικές δοκιμασίες στις οποίες χρησιμοποιείται ορός αίματος και γίνεται ποσοτικός προσδιορισμός IgG αντισωμάτων έναντι του *H.*

ργιορί με τη μέθοδο Elisa αποτελούν έναν ευαίσθητο και ειδικό δείκτη για την αρχική διάγνωση της Η.ργιορί λοιμώξεως.

## ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩΓΑΣΤΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### Γενικά στοιχεία

Ο ρόλος του *H pylori* ως αιτιολογικού παράγοντα σε μία σειρά από νοσήματα του ανώτερου πεπτικού (πεπτικό έλκος, αδενοκαρκίνωμα στομάχου, MALT λέμφωμα στομάχου) είναι, όπως προαναφέρθηκε, αναμφισβήτητος. Τα τελευταία έτη εμφανίζονται, με αυξανόμενη συχνότητα, στη βιβλιογραφία μελέτες οι οποίες υποδηλώνουν μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο και ορισμένων εξωγαστρικών νοσημάτων όπως καρδιαγγειακών, δερματικών, αιματολογικών και ηπατικών παθήσεων (44, 45). Στον **πίνακα 3** παρουσιάζονται τα κυριότερα νοσήματα τα οποία έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με το *H pylori*.

---

### ΕΞΩΓΑΣΤΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΙΘΑΝΩΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ Η PYLORI

---

Ισχαιμική νόσος μυοκαρδίου  
Δερματικά νοσήματα  
Αυτοάνοσα νοσήματα  
Νοσήματα ήπατος και χοληφόρων  
Διάφορα εξωγαστρικά νοσήματα

---

**Πίνακας 3:** Εξωγαστρικά νοσήματα τα οποία έχουν συσχετισθεί με το *H pylori*

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα είναι μελέτες περίπτωσης-μάρτυρα (case-control studies). Είναι γνωστό ότι τα

αποτελέσματα σε μελέτες αυτής της κατηγορίας επηρεάζονται εύκολα από μία σειρά από συγχυτικούς παράγοντες. Τέτοιοι παράγοντες στην περίπτωση του *H pylori* θα μπορούσαν να είναι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ασθενών και μαρτύρων, ο χρόνος μετάδοσης της λοίμωξης, η παρουσία διαφορετικών μικροβιακών στελεχών, καθώς και η πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας. Όμως, ακόμα και σε μελέτες στις οποίες ελήφθησαν υπ' όψη οι προαναφερθέντες συγχυτικοί παράγοντες οι συσχετίσεις εξακολουθούν να υφίστανται. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει πλήθος ερευνητών στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για αληθείς συσχετίσεις οι οποίες οφείλονται στο ρόλο του *H pylori* στην παθογένεση ορισμένων εξωγαστρικών νοσημάτων.

Είναι γνωστό ότι ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου με ελικοβακτηρίδια διεγείρει την παραγωγή από τον ξενιστή μίας ποικιλίας προφλεγμονωδών παραγόντων όπως είναι οι κυτοκίνες, τα εικοσανοειδή και οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως (46). Επίσης, αντιγόνα του μικροβίου είναι πιθανό να μιμηθούν αυτά του ξενιστή με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της αυτοανοσίας (47). Οι δύο αυτοί μηχανισμοί, ο καθένας ξεχωριστά ή και σε συνδυασμό, θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τις παρατηρούμενες συσχετίσεις του *H pylori* με ορισμένα εξωγαστρικά νοσήματα.

### ***H pylori* και ισχαιμική νόσος μυοκαρδίου**

Η συσχέτιση ανάμεσα στο πεπτικό έλκος και στις ισχαιμικής αιτιολογίας αθηρωματικές βλάβες ήταν γνωστή πολλά έτη πριν την απομόνωση του *H pylori*. Η συσχέτιση αυτή βασίσθηκε σε νεκροτομικές ή χειρουργικές μελέτες, στις οποίες και διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός πεπτικού έλκους σε

ασθενείς με αρτηριοσκληρυντικές βλάβες (44). Η εξήγηση η οποία είχε δοθεί ήταν ότι η, πλούσια σε γαλακτομικά προϊόντα διαιτητική αγωγή για την αντιμετώπιση του έλκους οδηγούσε στις αθηρωματικές αλλοιώσεις.

Από την άλλη πλευρά, η θεωρία ότι λοιμώδη αίτια είναι πιθανό να εμπλέκονται στην παθογένεση της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου έχει διατυπωθεί από πολλούς ερευνητές, καθώς η επιδημιολογία των ήδη γνωστών προδιαθετικών παραγόντων δεν ερμηνεύει απόλυτα την εθνική και γεωγραφική κατανομή της νόσου. Έτσι, μικρόβια (β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος, *Haemophilus influenzae*, εντεροβακτηριοειδή), παράσιτα (χλαμύδια πνευμονίας) και ιοί (κυτταρομεγαλιός, ερπητοιοί) έχουν, κατά καιρούς, ενοχοποιηθεί ως επιβαρυντικοί παράγοντες αθηροσκλήρυνσης (48, 49).

Η πρώτη μελέτη στην οποία συσχετίσθηκε το *H pylori* με τη στεφανιαία νόσο ήταν αυτή των Mendall et al το 1994 (50). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι άρρενες ασθενείς με διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια παρουσίαζαν υψηλότερη οροθετικότητα για την *H pylori* λοίμωξη, συγκριτικά με προτυποποιημένους ως προς την ηλικία και το φύλο υγιείς μάρτυρες. Την τελευταία δεκαετία πλήθος επιδημιολογικών μελετών έχουν επιβεβαιώσει την προηγούμενη παρατήρηση (44, 45, 47). Σε πολλές από τις μελέτες αυτές οι πληθυσμοί ασθενών και μαρτύρων έχουν προτυποποιηθεί με βάση κάθε πιθανό συγχυτικό παράγοντα όπως είναι η παρουσία συλλοιμώξεων, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού, η προηγούμενη λήψη αγωγής εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου. Ο αριθμός των επιδημιολογικών μελετών στις οποίες δεν ανιχνεύθηκε αυξημένος επιπολασμός αντισωμάτων έναντι του *H pylori* σε ασθενείς με στεφανιαία

νόσο είναι πολύ μικρότερος (44, 45, 47). Αυξημένη Η pylori οροθετικότητα σε στεφανιαίους ασθενείς διαπιστώθηκε και στην πρώτη προοπτική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε το 1996 (51). Όμως, στην περίπτωση αυτή, όταν έγινε προτυποποίηση ασθενών - μαρτύρων ως προς το κοινωνικό επίπεδο και τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο η διαφορά εξαλείφθηκε. Διαφορά δεν παρατηρήθηκε και σε μεταγενέστερη μελέτη προοπτικής παρακολούθησης 1600 ασθενών σε διάρκεια μίας εικοσαετίας (52).

Το 1999, οι Pasceri et al (53) διαπίστωσαν, για πρώτη φορά, αυξημένο επιπολασμό CagA (+) Η. pylori στελεχών σε στεφανιαίους ασθενείς. Μεταγενέστερες προοπτικές μελέτες σε μεγάλους αριθμούς ασθενών επιβεβαίωσαν αυτό το εύρημα (54, 55). Στις περισσότερες περιπτώσεις η διαφορά σε CagA (+) Η. pylori στελέχη μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ήταν στατιστικά σημαντική, σε επίπεδο  $p < 0.001$ . Σε ορισμένες μάλιστα μελέτες παρατηρήθηκε διαφορά μόνο των CagA (+) και όχι του συνόλου των στελεχών Η pylori.

Συμπερασματικά, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υφίσταται μία, κάποιου βαθμού, συσχέτιση μεταξύ Η pylori λοίμωξης και ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου. Είναι σημαντικό βέβαια να τονισθεί η έλλειψη, μεγάλου αριθμού, προοπτικών μελετών που θα επιβεβαιώνουν αυτά τα δεδομένα. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα θεωρείται η ύπαρξη προοπτικών μελετών στις οποίες διαφαίνεται αυξημένος επιπολασμός των ιδιαίτερα λοιμογόνων CagA (+) Η. pylori στελεχών σε στεφανιαίους ασθενείς. Το ερώτημα επομένως το οποίο διερευνάται στη βιβλιογραφία είναι η ύπαρξη ή μη παθογενετικών μηχανισμών οι οποίοι θα

αιτιολογούσαν μία συσχέτιση του Η pylori, ιδιαίτερα των στελεχών του με μεγάλη λοιμογόνο δύναμη, και της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου

Από τότε που συσχετίσθηκε η Η pylori λοίμωξη με την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις σχετικά με το ρόλο του Η pylori ως παθογενετικού παράγοντα της νόσου. Στον **πίνακα 4** αναφέρονται συνοπτικά οι υποθέσεις οι οποίες έχουν διατυπωθεί μέχρι σήμερα.

---

#### ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ Η PYLORI-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

---

Λοιμώδης υπόθεση

Μειωμένη απορρόφηση κοβαλαμίνης - υπερομοκυστειναιμία

Διασταυρούμενη αντίδραση - αυτοανοσία

Πρόδρομη υπερπηκτικότητα - αθηρογένεση

Μείωση HDL πλάσματος

Μείωση αντιοξειδωτικών ουσιών πλάσματος

---

**Πίνακας 4** Θεωρίες οι οποίες έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία της επιδημιολογικής συσχέτισης στεφαναϊας νόσου και Η pylori λοίμωξης. Η επικρατέστερη θεωρείται η λοιμώδης υπόθεση

Η επικρατούσα σήμερα θεωρία είναι αυτή της λοιμώδους υπόθεσης (infectious hypothesis) για την πρόκληση της στεφαναϊας νόσου. Είναι γνωστό ότι υψηλές συγκεντρώσεις κυτοκινών ή μεσολαβητών φλεγμονής (ινερλευκινών και αντι- TNF-a) συνδέονται, με κάποιο αδιευκρίνιστο μέχρι



σήμερα παθοφυσιολογικό μηχανισμό, με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων (56, 57). Όπως έχει προαναφερθεί, ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου από *H pylori* έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντικού βαθμού φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή. Έτσι, μία πληθώρα προφλεγμονωδών κυτοκινών, κυρίως ιντερλευκινών (IL8, IL6, IL1α, IL1β) και αντι- TNF-α, απελευθερώνονται στο στόμαχο των ασθενών με *H pylori* λοίμωξη (6). Είναι πλέον γεγονός αναμφισβήτητο ότι η αντίδραση του ξενιστή δεν είναι μόνο τοπική αλλά συστηματική, καθώς αυξημένες συγκεντρώσεις των μεσολαβητών αυτών φλεγμονής έχουν βρεθεί και στον ορό των ασθενών (58, 59). Η εκρίζωση, μάλιστα, του μικροβίου οδηγεί στην επάνοδο της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών στο αίμα των ασθενών σε φυσιολογικά επίπεδα (60).

Με βάση τα προαναφερθέντα ερευνητικά δεδομένα θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι η υψηλή συγκέντρωση μεσολαβητών φλεγμονής, η οποία είναι ταυτόχρονα αποτέλεσμα της *H pylori* λοίμωξης και εκλυτικό αίτιο στεφανιαίας νόσου, ερμηνεύει τη συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών νοσημάτων.

Τέλος, η υπόθεση αυτή ενισχύεται περαιτέρω από τον αυξημένο επιπολασμό *CagA* (+) *H pylori* στελεχών σε στεφανιαίους ασθενείς. Είναι γνωστό ότι η ενδοκυττάρια δράση της πρωτεΐνης *CagA* των λοιμογόνων στελεχών *H pylori* προκαλεί εντονότερη φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή. Σε ασθενείς μολυσμένους με *CagA* (+) στελέχη έχουν βρεθεί υψηλότερες συγκεντρώσεις προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκινών και αντι- TNF-α) στο στόμαχο και στο περιφερικό αίμα (24,25).

. Εκτός όμως από επαγωγή συστηματικής φλεγμονής από την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη έχουν διατυπωθεί και ορισμένες άλλες υποθέσεις για την ερμηνεία της σχέσης μεταξύ *H pylori* και ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Τα βιβλιογραφικά βέβαια δεδομένα τα οποία τις στηρίζουν είναι σαφώς πιο περιορισμένα. Στις υποθέσεις αυτές περιλαμβάνονται:

- Η μειωμένη απορρόφηση κοβαλαμίνης σε ασθενείς με *H pylori* γαστρίτιδα οδηγεί σε μείωση της συγκεντρώσεως της κοβαλαμίνης στο αίμα και σε συνακόλουθη υπερομοκυστεϊναιμία. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη αίματος αποτελεί γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα στεφανιαίας νόσου**(61)**
- Στις πρωτεΐνες του *H pylori* συμπεριλαμβάνονται μόρια που προσομοιάζουν αντιγονικά με την ενδογενή πρωτεΐνη θερμής φάσεως 60 (heat-shock protein 60, hsp60) Η hsp60 είναι γνωστό αντιγόνο του αγγειακού ενδοθηλίου. Με το δεδομένο αυτό η περίπτωση διασταυρούμενης αντίδρασης, με την παράγωγή αυτοαντισωμάτων τα οποία καταστρέφουν το αγγειακό ενδοθήλιο σε ασθενείς με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η υπόθεση αυτή είναι καθαρά θεωρητική καθώς, μέχρι σήμερα τουλάχιστον, δεν έχουν ανιχνευθεί τέτοιου είδους αντισώματα στο αίμα των ασθενών.  
**(62)**
- Η *H pylori* λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε μία κατάσταση πρόδρομης «υπερπηκτικότητας» (procoagulant status) με αποτέλεσμα την αθηρογένεση **(63)**
- Οι φορείς του ελικοβακτηριδίου παρουσιάζουν, για άγνωστο λόγο, μειωμένη HDL πλάσματος. Η μείωση της HDL από το *H pylori*, η οποία

πάντως έχει παρατηρηθεί σε μία μόνο μελέτη, μπορεί να οδηγήσει σε αθηρογένεση (64).

- Η μειωμένη συγκέντρωση των αντιοξειδωτικών ουσιών πλάσματος αποτελεί μια περισσότερο θεωρητική υπόθεση, καθώς τα χαμηλά επίπεδα αυτών των ουσιών δεν έχουν σαφώς συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (44)

Συμπερασματικά, αν και έχουν διατυπωθεί αρκετές θεωρίες για το ρόλο του *H pylori* ως πιθανού παθογενετικού παράγοντα στεφανιαίας νόσου, καμία από αυτές δε φαίνεται να ερμηνεύει απόλυτα τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις. Η επαγωγή συστηματικής φλεγμονής από την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη αποτελεί την επικρατέστερη, μέχρι σήμερα τουλάχιστον, θεωρία για την ερμηνεία της σχέσης μεταξύ *H pylori* και ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σίγουρα, απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο μέλλον για τη διερεύνηση της ορθότητάς της.

### **Η *pylori* και δερματικά νοσήματα**

Η συσχέτιση μεταξύ *H pylori* και δερματικών νοσημάτων έχει διαπιστωθεί εδώ και πολλά έτη. Η συσχέτιση αυτή αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς πολλά είναι τα δερματικά εκείνα νοσήματα τα οποία έχουν αδιευκρίνιστη παθογένεια, αποδίδονται σε μηχανισμούς αυτοανοσίας και για τα οποία, μέχρι σήμερα τουλάχιστον, υπάρχει μόνο συμπτωματική και όχι αιτιολογική θεραπεία

Στον **πίνακα 5** αναφέρονται συνοπτικά τα δερματικά νοσήματα τα οποία έχουν, κατά καιρούς, συνδεθεί με την *H pylori* λοίμωξη.

---

#### ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΙΘΑΝΩΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ Η PYLORI

---

Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση

Ροδόχρους ακμή

Γυροειδής αλωπεκία

Οζώδης κνήφη

Ψωρίαση

Ατοπική δερματίτιδα

Ομαλός λειχήνας

---

**Πίνακας 5:** Δερματικά νοσήματα τα οποία έχουν, κατά καιρούς, συσχετισθεί με την *H pylori* λοίμωξη. Οι πιο αξιόπιστες συσχετίσεις φαίνεται να είναι αυτές με τη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και τη ροδόχρου ακμή.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τις παρατηρούμενες επιδημιολογικές συσχετίσεις είναι κοινοί για το σύνολο σχεδόν των νοσημάτων. Συγκεκριμένα, η αύξηση της διαπερατότητας των γαστρικών αγγείων που προκαλείται από την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη είναι πιθανό να οδηγήσει σε μεγαλύτερου βαθμού έκθεση του ξενιστή σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος. Μία εναλλακτική υπόθεση είναι ότι η παρατεινόμενη ανοσολογική απόκριση σε μία χρόνια λοίμωξη, όπως είναι η προκαλούμενη από το *H pylori*, μπορεί να προκαλέσει, μέσω απελευθέρωσης μεσολαβητών φλεγμονής, αυξημένη ευαισθησία του

δερματικού αγγειακού δικτύου στη δράση, ενδογενών ή εξωγενών, αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (44, 47).

Η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση είναι το δερματικό εκείνο νόσημα του οποίου η πιθανή σχέση με το *H pylori* έχει διερευνηθεί περισσότερο από κάθε άλλο. Οι περισσότερες μελέτες συνηγορούν υπέρ κάποιας επιδημιολογικής σχέσης αν και δεν απουσιάζουν και οι περί του αντιθέτου, αναφορές (65). Δύο πρόσφατες, άριστα οργανωμένες, μελέτες δεν έδειξαν επίδραση της αγωγής εκκρίωσης του μικροβίου στη φυσική εξέλιξη της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης (66, 67). Το γεγονός αυτό δημιούργησε αμφιβολίες για το κατά πόσο η παρατηρούμενη συσχέτιση οφείλεται σε κάποιο, άγνωστο ακόμα, ρόλο στην παθογένεση της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης ή είναι προϊόν συγχυτικών παραγόντων.

Η ροδόχρους ακμή είναι μία, σχετικά συχνή, φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος της οποίας η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Αρχικά, είχε αναφερθεί ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός *H pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με ροδόχρου ακμή. Ο επιπολασμός αυτός, σε ορισμένες περιπτώσεις, έφτανε και το 95% (65, 68), έτσι ώστε από ορισμένους να προταθεί ακόμα και η εκκρίωση του μικροβίου ως θεραπεία εκλογής της ροδόχρου ακμής. Όμως, οι μελέτες αυτές αφορούσαν περιορισμένο αριθμό ασθενών. Μελέτες, σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, δεν επιβεβαίωσαν τα αρχικά δεδομένα (65, 69). Τέλος, η παρατηρηθείσα ύφεση της νόσου μετά εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου δεν αξιολογείται, καθώς τα αντιβιοτικά τα οποία δίνονται ως αγωγή εκκρίωσης είναι, ταυτόχρονα, και αποτελεσματικά φάρμακα εναντίον της ροδόχρου ακμής.

Εκτός των δύο προαναφερθέντων νοσημάτων έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με το *H pylori* και άλλα δερματικά νοσήματα όπως είναι η γυροειδής αλωπεκία, η οζώδης κνήφη, η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα και ο ομαλός λειχήνας. Συνήθως πρόκειται για συσχετίσεις οι οποίες στηρίζονται σε αναφορές περιστατικών (case reports) ή μελέτες σε μικρούς αριθμούς ασθενών (65). Με τα υπάρχοντα αυτά δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την ορθότητα ή μη των συσχετίσεων.

### ***H pylori* και αυτοάνοσα νοσήματα**

Η συσχέτιση ανάμεσα σε νοσήματα αυτοάνοσης αιτιολογίας και σε οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις ήταν γνωστή πολλά έτη πριν την απομόνωση του *H pylori*. Το χαρακτηριστικότερο ίσως παράδειγμα θεωρείται η, οφειλόμενη σε β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας α φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, η οποία και ενοχοποιείται για την εμφάνιση σπειραματονεφρίτιδας.

Η υπόθεση ότι η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη είναι πιθανό να αποτελεί εκλυτικό παράγοντα αυτοανοσίας διατυπώθηκε σχεδόν ταυτόχρονα με την απομόνωση του *H pylori*. Μελέτες οι οποίες συσχετίζουν το ελικοβακτηρίδιο με αυτοάνοσα νοσήματα χρονολογούνται εδώ και περίπου μία δεκαετία.

Το σύνδρομο Sjogren, μία αυτοάνοση πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται και ξηροφθαλμία, ξηροστομία και λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων, ήταν από τα πρώτα εξωγαστρικά νοσήματα τα οποία συσχετίστηκαν με την *H pylori* λοίμωξη. Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί αυξημένος επιπολασμός *H pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren (70), ενώ έχει περιγραφεί και μία περίπτωση υποστροφής του συνδρόμου

μετά από επιτυχή θεραπεία εκκρίζωσης του μικροβίου (44). Αν και οι μελέτες αυτές αφορούν μικρούς αριθμούς ασθενών, πιθανώς και εξαιτίας της σπανιότητας του συνδρόμου, φαίνεται ότι υπάρχει κάποιας μορφής συσχέτιση μεταξύ των δύο νοσημάτων. Φυσικά, μένει η συσχέτιση αυτή να επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών

Η πορφύρα Henoch-Schonlein είναι ένα σπάνιο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από ψηλαφητή πορφύρα, κοιλιακό άλγος, αιμορραγία ΓΣ, αρθραλγίες και νεφρική ανεπάρκεια. Αν και η αιτιολογία της πάθησης αυτής είναι άγνωστη, οι βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανά εκλυτικά αίτια. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν δύο αναφορές περιπτώσεων στις οποίες διαπιστώθηκε πλήρης υποστροφή της συμπτωματολογίας μετά την εκκρίζωση του μικροβίου (71, 72). Σίγουρα, απαιτούνται οργανωμένες μελέτες στο μέλλον για τη διερεύνηση της ύπαρξης ή μη συσχέτισης.

Εκτός των δύο προαναφερθέντων νοσημάτων έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με το *Hygloxi* και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως είναι η αυτοάνοση θρομβοπενία, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και η οξεία αυτοάνοση πολυνευροπάθεια. Συνήθως, πρόκειται για συσχετίσεις οι οποίες στηρίζονται σε αναφορές περιστατικών (case reports) ή μελέτες σε μικρούς αριθμούς ασθενών (73). Με τα υπάρχοντα αυτά δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την ορθότητα ή μη των συσχετίσεων.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τις παρατηρούμενες επιδημιολογικές συσχετίσεις είναι κοινοί για το σύνολο των αυτοάνοσων νοσημάτων. Συγκεκριμένα, έχουν διατυπωθεί δύο διαφορετικές υποθέσεις. Σύμφωνα με την πρώτη, ότι η υψηλή συγκέντρωση



μεσολαβητών φλεγμονής, η οποία είναι ταυτόχρονα αποτέλεσμα της *H pylori* λοίμωξης και εκλυτικό αίτιο αυτοανοσίας, ερμηνεύει τις υπάρχουσες συσχετίσεις. Σύμφωνα με τη δεύτερη υπόθεση αντιγόνα του ίδιου του μικροβίου προκαλούν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων μέσω ενός μηχανισμού διασταυρούμενης αντίδρασης. Αναμένονται πειραματικές μελέτες για την επιβεβαίωση μίας ή και των δύο υποθέσεων.

### **Η *pylori* και νοσήματα ήπατος και χοληφόρων**

Η υπόθεση ότι η *H pylori* λοίμωξη μπορεί, σε κάποιο βαθμό, να συσχετίζεται με νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων βασίστηκε σε πειραματικά δεδομένα σε επίμυς στους οποίους προκλήθηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα μετά τη μόλυνση με το ελικοβακτηριδιακό στέλεχος *Helicobacter hepaticus* (74). Επίσης, σε εξέταση ιστολογικών παρασκευασμάτων από ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (75) και χρόνια χολοκυστίτιδα ανιχνεύθηκε, με μεθόδους PCR, γενετικό υλικό του *H pylori* (76).

Οι πρώτες κλινικές μελέτες διερεύνησαν το ρόλο του *H pylori* στην ηπατική κίρρωση, καθώς είναι γνωστό, εδώ και πολλά έτη, ότι ο κίνδυνος εμφάνισης πεπτικού έλκους στους κίρρωτικούς είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό. Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο επιπολασμό *H pylori* λοίμωξης σε κίρρωτικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την αιτιολογία της κίρρωσης. Τα αποτελέσματα όμως αυτά ελέγχονται αφού οι εξεταζόμενες ομάδες (κίρρωτικοί ασθενείς και μάρτυρες) δεν είχαν προτυποποιηθεί για μία σειρά συγχυτικών παραγόντων. Ορισμένοι από τους



παράγοντες αυτούς ήταν το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ασθενών και μαρτύρων, ο χρόνος μετάδοσης της λοίμωξης, η παρουσία διαφορετικών μικροβιακών στελεχών και η πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας για την εκρίζωση του μικροβίου (77).

Η συσχέτιση Η pylori κίρρωσης παραμένει αμφιλεγόμενη. Σημαντικά, όμως, είναι τα στοιχεία τα οποία φαίνεται να συσχετίζουν το μικρόβιο αυτό με μία επιπλοκή της κίρρωσης, την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Πράγματι, οι περισσότερες μελέτες συνηγορούν στο ότι κίρρωτικοί ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια έχουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό Η pylori λοίμωξης συγκριτικά με κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αν και δεν απουσιάζουν από τη βιβλιογραφία και οι περί του αντιθέτου αναφορές (78). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μία αναφορά σύμφωνα με την οποία η εκρίζωση του μικροβίου σε Η pylori θετικούς ασθενείς βελτίωσε σημαντικά το βαθμό της εγκεφαλοπάθειας (79). Ο παθογενετικός μηχανισμός ο οποίος έχει προταθεί για τη ερμηνεία της σχέσης Η pylori λοίμωξης και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι η παραγωγή αμμωνίας ως αποτέλεσμα της αυξημένης δραστηριότητας ουρεάσης την οποία εμφανίζει το ελικοβακτηρίδιο . Η αμμωνία, η οποία δεν μπορεί εύκολα να καταβολισθεί στο πάσχον ήπαρ, εμπλέκεται στην παθογένεση της εγκεφαλοπάθειας(78).

Τα ερευνητικά δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με το ρόλο του Η pylori στις παθήσεις των χοληφόρων είναι, σαφώς, λιγότερο πειστικά καθώς ορισμένα μόνο στελέχη Η pylori μπορούν να επιβιώσουν στη χοληδόχο κύστη (Η hepaticus, Η pullorum, Η billis, Η garrini) (76). Έτσι, αν και μερικά από αυτά τα στελέχη έχουν απομονωθεί από ιστολογικά παρασκευάσματα ασθενών με χρόνια χολοκυστίτιδα, η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος

παραμένει άγνωστη. Τέλος, λείπουν οι αξιόπιστες μελέτες οι οποίες να δείχνουν αυξημένο επιπολασμό Η pylori λοίμωξης σε ασθενείς με άλλες παθήσεις του χοληφόρου δέντρου

### **Η pylori και διάφορα εξωγαστρικά νοσήματα**

Τα τελευταία έτη εμφανίζονται στη βιβλιογραφία, με αυξανόμενη συχνότητα, μελέτες οι οποίες υποδηλώνουν μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο και ορισμένων άλλων εξωγαστρικών νοσημάτων εκτός από τα προαναφερθέντα (44, 45, 73). Νοσήματα τα οποία έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με το Η pylori είναι το σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου των νεογνών, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, η χρόνια παγκρεατίτιδα, το γλαύκωμα, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η σιδηροπενική αναιμία και το αγγειονευρωτικό οίδημα (.

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες στηρίχθηκαν οι προαναφερόμενες συσχετίσεις είναι μελέτες περίπτωσης-μάρτυρα (case-control studies). Όμως, είτε πρόκειται για παρατηρήσεις σε πολύ μικρούς αριθμούς ασθενών, είτε οι πληθυσμοί ασθενών μαρτύρων δεν έχουν προτυποποιηθεί για έναν ή περισσότερους από τους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες. Τέτοιοι παράγοντες είναι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ασθενών και μαρτύρων, ο χρόνος μετάδοσης της λοίμωξης, η παρουσία διαφορετικών μικροβιακών στελεχών, καθώς και η πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακής θεραπείας. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για συσχετίσεις οι οποίες παραμένουν ουσιαστικά αναπόδεικτες. Για

την περαιτέρω διερεύνησή τους απαιτούνται καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

## ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Όπως προαναφέρθηκε, δύο παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τις εξωγαστρικές εκδηλώσεις της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης. Ο πρώτος συνίσταται στην επαγωγή από το *H pylori* της έκλυσης μίας σειράς προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως είναι οι κυτοκίνες, τα εικοσανοειδή και οι πρωτεΐνες οξειάς φάσεως. Ο δεύτερος αφορά στο ενδεχόμενο αντιγόνα του μικροβίου να μιμούνται αυτά του ξενιστή με αποτέλεσμα ενεργοποίηση της αυτοανοσίας. Συμπερασματικά, η κινητοποίηση μηχανισμών φλεγμονής ή / και της αυτοανοσίας του ξενιστή θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τις παρατηρούμενες συσχετίσεις του *H pylori* με ορισμένα εξωγαστρικά νοσήματα.

Τόσο η χρόνια φλεγμονή, όσο και η ενεργοποίηση αυτοανόσων αντιδράσεων έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση πολλών νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος, με πιο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα τη χρόνια βρογχίτιδα (80, 81) και τις βρογχεκτασίες (82). Επίσης, είναι γνωστό από χρόνια ότι πάσχοντες από πεπτικό έλκος παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) (83, 84) και ενεργού πνευμονικής φυματίωσης (85) συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.

Με βάση τα προαναφερθέντα δεδομένα, σε αρκετές μελέτες έχει διερευνηθεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ *H pylori* λοίμωξης και παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. Στον **πίνακα 6** αναφέρονται τα αναπνευστικά νοσήματα των οποίων έχει, κατά καιρούς, διερευνηθεί η συσχέτιση με την *H pylori* λοίμωξη.

Χρόνια βρογχίτιδα

Ενεργός πνευμονική φυματίωση

Βρογχεκτασίες

Καρκίνος του πνεύμονα

---

**Πίνακας 7:** : Αναπνευστικά νοσήματα τα οποία έχουν, κατά καιρούς, συσχετισθεί με την Η pylori λοίμωξη

### **Η pylori και χρόνια βρογχίτιδα**

Η χρόνια βρογχίτιδα είναι μία πάθηση του αναπνευστικού συστήματος της οποίας το κύριο χαρακτηριστικό είναι η μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Η απόφραξη αυτή αποδίδεται στη χρόνια φλεγμονή των μικρών αεραγωγών. Η απουσία αναστρεψιμότητας της απόφραξης επιβεβαιώνεται από το σπιρομετρικό έλεγχο στον οποίο ο ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV1) μετά βρογχοδιαστολή δεν υπερβαίνει το 80% της προβλεπόμενης τιμής. Ταυτόχρονα ο μετά βρογχοδιαστολή, λόγος του FEV1 προς την ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC) δεν υπερβαίνει το 70% της προβλεπόμενης τιμής. Ο αληθής επιπολασμός της νόσου παραμένει άγνωστος, καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστα επιδημιολογικά στοιχεία για τις περισσότερες χώρες του πλανήτη μας. Εκτιμάται πάντως ότι μόνο στις ΗΠΑ περίπου 12.500.000 άνθρωποι πάσχουν από χρόνια βρογχίτιδα (86).

Η χρόνια βρογχίτιδα είχε συσχετισθεί με το πεπτικό έλκος πολλά έτη πριν την ταυτοποίηση του *H. pylori*. Συγκεκριμένα, τρεις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν ανάμεσα στο 1968 και στο 1986, έδειξαν ότι ο επιπολασμός της χρόνιας βρογχίτιδας σε πάσχοντες από πεπτικό έλκος ήταν 2-3 φορές υψηλότερος συγκριτικά με τον αντίστοιχο επιπολασμό σε υγιείς μάρτυρες (83, 84, 87). Τέλος, μία ιδιαίτερα σημαντική μελέτη προοπτικής παρακολούθησης ελκοπαθών έδειξε ότι η χρόνια βρογχίτιδα ήταν μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου σε αυτή την ομάδα ασθενών (88).

Η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ χρόνιας βρογχίτιδας και πεπτικού έλκους αρχικά αποδόθηκε στο γνωστό ρόλο του καπνίσματος ως ανεξάρτητου παράγοντα για την ελκογένεση και την εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδας.

Το 1998, οι Gaseli και συνεργάτες σχεδίασαν μία προοπτική, πιλοτική μελέτη σε ένα δείγμα 60 Ιταλών ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα (89). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι βρογχιτιδικοί παρουσίαζαν αυξημένο επιπολασμό ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης συγκριτικά με τον αντίστοιχο επιπολασμό των υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν, για πρώτη φορά, ότι η ίδια η λοίμωξη από *H. pylori* μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας βρογχίτιδας. Δύο έτη μετά, μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη σε 3608 ενήλικες από τη Δανία έδειξε ότι οι *H. pylori* IgG οροθετικές γυναίκες εμφάνιζαν ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό χρόνιας βρογχίτιδας (90). Σε μία προσπάθεια να διερευνήσουμε περισσότερο την αναφερόμενη σε προηγούμενες μελέτες σχέση μεταξύ *H. pylori* και χρόνιας βρογχίτιδας, πραγματοποιήσαμε μία μελέτη ασθενούς – μάρτυρα σε έναν

πληθυσμό 144 Ελλήνων πασχόντων από χρόνια βρογχίτιδα και 120 υγιών μαρτύρων (91). Τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν αυτά των Gaselli και συνεργατών, καθώς διαπιστώθηκε ότι οι βρογχιτιδικοί ασθενείς εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερη *H. pylori* συγκριτικά με την αντίστοιχη των υγιών μαρτύρων (83.3% έναντι 60% αντίστοιχα).

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν την παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* και χρόνιας βρογχίτιδας παραμένουν άγνωστοι. Όπως είναι λογικό, η σχέση αυτή θα μπορούσε να αντανακλά είτε κοινούς παράγοντες σχετιζόμενους και με τα δύο νοσήματα, είτε μία μορφή αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ χρόνιας βρογχίτιδας και *H. pylori* λοίμωξης. Είναι γνωστό ότι η ηλικία, το φύλο και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζονται τόσο με την πιθανότητα αποικισμού του γαστρικού βλεννογόνου από ελικοβακτηρίδιο, όσο και με τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας βρογχίτιδας. Όμως, σε όλες τις προαναφερόμενες μελέτες οι βρογχιτιδικοί ασθενείς ήταν προτυποποιημένοι με τους υγιείς μάρτυρες και για τις τρεις αυτές παραμέτρους.

Το κάπνισμα θα μπορούσε να αποτελέσει έναν ακόμα συγχυτικό παράγοντα. Το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα της χρόνιας βρογχίτιδας, στον οποίο έχει αποδοθεί και η παρατηρούμενη σε παλαιότερες μελέτες συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ και πεπτικού έλκους. Όμως τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης - καπνιστικών συνηθειών είναι αντιφατικά. Ο επιπολασμός του *H. pylori* σε καπνιστές έχει περιγραφεί ως χαμηλός (92), φυσιολογικός (93), και υψηλός (94). Όσο η σχέση μεταξύ των καπνιστικών συνηθειών και της *H. pylori* λοίμωξης παραμένει αδιευκρίνιστη η πιθανή επίδραση του καπνίσματος τόσο στην

εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδας όσο και στον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου από το *H. pylori* δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Όσον αφορά στον δυνητικά αιτιοπαθογενετικό ρόλο της *H. pylori* λοίμωξης στην εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδας, είναι πιθανό η, προκαλούμενη από το ελικοβακτηρίδιο χρόνια ενεργοποίηση μεσολαβητών φλεγμονής να οδηγεί στην εμφάνιση μίας μη ειδικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως αυτή που παρατηρείται στη χρόνια βρογχίτιδα.. Σε ορισμένους ασθενείς η λοίμωξη από *H. pylori* ενεργοποιεί την απελευθέρωση μίας σειράς προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1(IL-1), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (tumor necrosis factor-alpha) (95, 96). Αυξημένες συγκεντρώσεις των κυτοκινών αυτών έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη, η δε εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου οδηγεί στην επάνοδο των συγκεντρώσεων αυτών σε φυσιολογικά επίπεδα (97).Υπεύθυνα για την παραγωγή αυτών των κυτοκινών θεωρούνται τα ιδιαίτερα λοιμογόνα στελέχη *H. pylori* τα οποία παράγουν την πρωτεΐνη CagA. Όπως προαναφέρθηκε, υψηλός επιπολασμός CagA θετικών στελεχών έχει βρεθεί στις εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις της λοίμωξης, οι οποίες προκαλούνται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης μηχανισμών φλεγμονής όπως, για παράδειγμα, η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου. (98).

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α ) εμπλέκονται και στην παθογένεια της χρόνιας βρογχίτιδας, πιθανότατα προάγοντας τη μη ειδική φλεγμονή του βρογχικού δέντρου (99, 100). Έτσι είναι δυνατό να υποθέσει κανείς ότι η λοίμωξη από *H. pylori* μπορεί, μέσω της δράσης των παραγόμενων κυτοκινών, και σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς,



γενετικούς και άγνωστους ακόμα παράγοντες να προκαλέσει τη χρόνια βρογχίτιδα.

Συμπερασματικά, οι ενδείξεις για μία πιθανή σχέση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και χρόνιας βρογχίτιδας περιορίζονται σε αποτελέσματα μελετών ασθενών-μαρτύρων. Είναι βέβαιο ότι απαιτούνται μελέτες στις οποίες να προσδιορίζεται τόσο ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης χρόνιας βρογχίτιδας σε *H. pylori* οροθετικούς ασθενείς όσο και η επίδραση της εκρίζωσης του *H. pylori* eradication στη φυσική ιστορία της χρόνιας βρογχίτιδας. Επίσης, οι υπεύθυνοι για αυτή τη συσχέτιση παθογενετικοί μηχανισμοί χρήζουν διερεύνησης. Τέλος, είναι βέβαιο ότι οι μελλοντικές έρευνες πρέπει να επικεντρώνονται στον επιπολασμό τόσο των *cagA* θετικών στελεχών ελικοβακτηριδίου όσο και των προφλεγμονωδών παραγόντων που επάγονται από αυτά σε βρογχιτιδικούς ασθενείς.

### ***H. pylori* και πνευμονική φυματίωση**

Η φυματίωση είναι μία λοίμωξη η οποία προκαλείται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κοκκιωμάτων στους προσβληθέντες ιστούς, αλλά και από την πρόκληση κυτταρικής υπερευαισθησίας. Αν και πρωτοπαθώς προσβάλλονται οι πνεύμονες, κάθε όργανο του ανθρωπίνου σώματος είναι πιθανό να προσβληθεί από τη νόσο. Η ίδια η νόσος θεωρείται ότι μπορεί κλινικά να μιμηθεί οποιοδήποτε άλλο νόσημα. Όσον αφορά στον επιπολασμό της φυματίωσης, δυστυχώς, υπάρχει ένδεια αξιόπιστων επιδημιολογικών δεδομένων. Οι εκτιμήσεις συνηγορούν στο ότι το 1/3 του ανθρωπίνου πληθυσμού έχει έρθει, σε κάποια στιγμή της ζωής του, σε επαφή

με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Επίσης, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου δέκα εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ενεργού πνευμονικής φυματίωσης ετησίως. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών διαγιγνώσκονται σε αναπτυσσόμενες χώρες, εκεί όπου η πνευμονική φυματίωση παραμένει, ακόμα και στη σημερινή εποχή, ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας **(101)**.

Το 1992, οι Mitchell και συνεργάτες, πραγματοποίησαν μία μεγάλη, επιδημιολογική μελέτη σχετικά με την επιδημιολογία της *H. pylori* λοίμωξης σε ένα πληθυσμό της νότιας Κίνας. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ένας από τους παράγοντες εκείνους οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό *H. pylori* λοίμωξης ήταν το ιστορικό πνευμονικής φυματίωσης **(102)**. Πιο πρόσφατα, οι Woeltje et al προσδιόρισαν τον επιπολασμό της θετικής δερματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας στη φυματίνη σε ένα πληθυσμό 346 ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομείο για διάφορους λόγους. Το ιστορικό πεπτικού έλκους ήταν ένας από τους αδιαμφισβήτητους παράγοντες κινδύνου για θετική δερματινοαντίδραση **(103)**.

Η πρώτη, πάντως, μελέτη για πιθανή συσχέτιση μεταξύ πνευμονικής φυματίωσης και *H. pylori* λοίμωξης πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία το 1998. Συγκεκριμένα, οι Sanaka και συνεργάτες εξέτασαν έναν αμιγώς νοσοκομειακό πληθυσμό. Οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαφορά όσον αφορά την *H. pylori* οροθετικότητα μεταξύ 40 ασθενών που λάμβαναν αντι-TB αγωγή για διάστημα μικρότερο των τριών μηνών, 43 ασθενών που λάμβαναν αντι-TB αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών και 60 μαρτύρων **(104)**. Όμως, σε αυτή τη μελέτη, όπως είναι λογικό δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εκρίζωσης του μικροβίου από τη χορηγούμενη αντιφυματική

αγωγή. Είναι γνωστό ότι, τόσο η ριφαμπικίνη όσο και η στρεπτομυκίνη, δύο φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά στην αντιμετώπιση της φυματίωσης, είναι αποτελεσματικά έναντι του *H pylori* (105). Άλλωστε, έχει αναφερθεί, ελάττωση του επιπολασμού της *H pylori* οροθετικότητας μετά από αντιφυματική θεραπεία (106).

Για να διερευνήσουμε περαιτέρω πιθανή συσχέτιση μεταξύ *H pylori* λοίμωξης και πνευμονικής φυματίωσης, πραγματοποιήσαμε, πρόσφατα, μία μελέτη σχετικά με τον επιπολασμό της λοίμωξης σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση πριν την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής. Ένα σύνολο 80 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα πνευμονική φυματίωση και 70 υγιών μαρτύρων, προτυποποιήθηκαν ως προς το φύλο, την ηλικία και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η *H. pylori* οροθετικότητα στην ομάδα των ασθενών με πνευμονική φυματίωση ήταν, σημαντικά, υψηλότερη σε σύγκριση με αυτήν των υγιών μαρτύρων. (87.5% έναντι 61.4%,  $p=0.02$ ). Η μέση συγκέντρωση των IgG αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* ήταν επίσης, σημαντικά, υψηλότερη στους ασθενείς με φυματίωση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. ( $39.0 \pm 25.2$  U/ml έναντι  $26.1 \pm 21.2$  U/ml,  $p=0.001$ ) (107).

Συμπερασματικά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα στη βιβλιογραφία για τη σχέση μεταξύ *H pylori* λοίμωξης και πνευμονικής φυματίωσης είναι ακόμα ανεπαρκή. Είναι βέβαιο ότι απαιτούνται μελέτες στις οποίες να προσδιορίζεται τόσο ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικής φυματίωσης σε *H. pylori* οροθετικούς ασθενείς, όσο και η επίδραση της εκρίζωσης του *H. pylori* eradication στη φυσική ιστορία της φυματίωσης. Τέλος, οι παρατηρούμενες

συσχετίσεις είναι βέβαιο ότι πρέπει να ταξινομηθούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Η παρατηρούμενη συσχέτιση θα μπορούσε να αποδοθεί σε κάποιες μορφής κοινή γενετική προδιάθεση σε λοίμωξη, τόσο από *H. pylori* όσο και από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί ότι ο HLA-DQ ορότυπος μπορεί να προδιαθέσει σε αυξημένη επιβίωση και πολλαπλασιασμό του μυκοβακτηριδίου (108). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο ίδιος ορότυπος σχετίζεται, επίσης, με αυξημένη προδιάθεση για ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη. Οι κακές συνθήκες διαβίωσης κατά την παιδική ηλικία θα μπορούσαν να είναι ένας άλλος παράγοντας υπεύθυνος για τη συσχέτιση μεταξύ των δύο λοιμώξεων (109). Είναι άλλωστε γνωστό ότι στις αναπτυσσόμενες και υπανάπτυκτες χώρες η αρχική λοίμωξη τόσο με το ελικοβακτηρίδιο όσο και με το μυκοβακτηρίδιο λαμβάνει χώρα στην παιδική ηλικία.

Είναι γεγονός αναμφισβήτητο ότι περισσότερες μελέτες σχετικά με τους κοινούς προδιαθετικούς παράγοντες, είτε γενετικούς είτε περιβαλλοντικούς, για τη λοίμωξη και από τα δύο αυτά μικρόβια είναι απαραίτητες.

### **Η *pylori* και βρογχεκτασίες**

Οι βρογχεκτασίες είναι μόνιμες και παθολογικές διατάξεις των βρόγχων οφειλόμενες σε χρόνια φλεγμονή και συνακόλουθη καταστροφή των δομικών στοιχείων του τοιχώματός τους. Τα κυριότερα συμπτώματα στους πάσχοντες από βρογχεκτασίες είναι ο χρόνιος ή παροξυσμικός βήχας, η πυώδης απόχρεμψη και η αιμόπτυση. Είναι γνωστό ότι πολλά νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος (κυρίως η πνευμονική φυματίωση), καθώς και

σπάνια οικογενή σύνδρομα προδιαθέτουν στην εμφάνιση βρογχεκτασιών. Όμως σε ένα μεγάλο αριθμό περιπτώσεων η ακριβής αιτία των βρογχεκτασιών παραμένει άγνωστη.(110) .

Το 1998 οι Tsang και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης σε έναν πληθυσμό 100 ασθενών με βρογχεκτασίες ήταν σημαντικά υψηλότερος από τον αντίστοιχο των υγιών μαρτύρων (76% έναντι 54.3% αντίστοιχα) Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι περαιτέρω στατιστική ανάλυση έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* οροθετικότητας και ημερήσιου ποσού απόχρεμψης. (111)

Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι πιθανή εισρόφηση των *H. pylori* μικροβίων στο αναπνευστικό δέντρο θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία χρόνια, μη ειδική φλεγμονώδη αντίδραση, όπως είναι οι βρογχεκτασίες. Πράγματι, πρόσφατα το μικρόβιο καλλιεργήθηκε από τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις ασθενών οι οποίοι βρίσκονταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (112). Όμως, μέχρι σήμερα δεν κατέστη δυνατή ούτε η ανίχνευση του μικροβίου σε ιστολογικά παρασκευάσματα από βρογχικό ιστό, ούτε η απομόνωσή του από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η φλεγμονώδης αντίδραση η οποία οδηγεί στην εμφάνιση βρογχεκτασιών είναι, κατά κύριο λόγο, ελεγχόμενη από τις κυτοκίνες (113). Έτσι, η ενεργοποίηση συστηματικών μεσολαβητών φλεγμονής από την χρόνια *H. pylori* λοίμωξη θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν πιθανό παθογενετικό μηχανισμό που θα ερμήνευε τη συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών νοσημάτων.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης σε μικρό σχετικά αριθμό αρρένων ασθενών με βρογχεκτασίες. Στους ασθενείς αυτούς

έγιναν ορολογικές εξετάσεις για το ελικοβακτηρίδιο, αλλά και έλεγχος ιστολογικού παρασκευάσματος ληφθέντος με βρογχοσκόπηση από το τμήμα εκείνο του πνεύμονα στο οποίο υπήρχαν βρογχεκτασίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ούτε οι ασθενείς εμφάνιζαν υψηλό επιπολασμό *H pylori* λοίμωξης, ούτε ανιχνεύθηκε το μικρόβιο στο βιοπτικό υλικό (114).

Συμπερασματικά, η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ *H pylori* και βρογχεκτασιών, αν και δεν απουσιάζουν οι περί του αντιθέτου αναφορές, μοιάζει γοητευτική και πιθανότατα έχει και κάποιο παθογενετικό υπόβαθρο. Είναι βέβαιο όμως ότι απαιτούνται μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών τόσο για την τεκμηρίωση της συσχέτισης, όσο και για τη διερεύνηση των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών. Το γεγονός εκείνο το οποίο πρέπει να εκτιμηθεί σοβαρά κατά το σχεδιασμό μελλοντικών μελετών είναι ο αναφερόμενος αυξημένος επιπολασμός *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση. Όπως προαναφέρθηκε, η φυματίωση αποτελεί το συχνότερο αίτιο βρογχεκτασιών.

### **Η *Pylori* και άλλα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος**

**Η *Pylori* και καρκίνος του πνεύμονα** Μία πολύ πρόσφατη μελέτη έδειξε υψηλό επιπολασμό λοίμωξης από *H pylori* (89,5%) σε πληθυσμό 50 ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, διάφορων ιστολογικών τύπων. Ο αντίστοιχος επιπολασμός στους υγιείς μάρτυρες ήταν πολύ μικρότερος (64%) και η διαφορά στατιστικά σημαντική. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, η CagA οροθετικότητα ήταν περίπου τριπλάσια από την αντίστοιχη των υγιών μαρτύρων. (63% έναντι 21.5% αντίστοιχα  $p < 0.05$ ). Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα χαρακτηρίζονταν επίσης από σημαντικό βαθμό αύξηση της

συγκέντρωσης γαστρίνης, τόσο στον ορό, όσο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL). Τέλος, διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση του m-RNA για τη γαστρίνη και τους υποδοχείς της, αλλά και για την κυκλοοξυγενάση-2 (COX)-2 στο βιοπτικό υλικό από τα ιστολογικά παρασκευάσματα (115).

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το *H. pylori* θα μπορούσε να συμβάλει στη καρκινογένεση, μέσω διέγερσης της παραγωγής γαστρίνης. Η γαστρίνη θεωρητικά θα μπορούσε να διεγείρει την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των βρόγχων και να οδηγήσει σε ατροφία και επαγωγή της COX-2, με τον ίδιο μηχανισμό με τον οποίο αυτό συμβαίνει στο γαστρικό καρκίνο. Οι συγγραφείς προτείνουν την εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Έτσι, αναστέλλεται η προκαλούμενη από το *H. pylori* υπεργαστριναιμία, και η συνακόλουθη έκφραση της COX-2.

Η χρόνια βρογχίτιδα η οποία σχετίζεται τόσο με τον καρκίνο του πνεύμονα όσο και με την *H. pylori* λοίμωξη θα μπορούσε να είναι ένας συγχυτικός παράγοντας της μελέτης. Επίσης, αν και σε ορισμένες αναφορές έχει παρατηρηθεί υψηλή συγκέντρωση γαστρίνης στον ορό και το BAL σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα(116, 117), σε άλλες δεν έχει επιβεβαιωθεί αυτό το εύρημα (118).

Συμπερασματικά, είναι βέβαιο ότι απαιτούνται μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών τόσο για την τεκμηρίωση της συσχέτισης καρκίνου πνεύμονα- *H. pylori* λοίμωξης, όσο και για τη διερεύνηση των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών

**Η *Pylori* και βρογχικό άσθμα.** Το 2000, οι Tsang και συνεργάτες εκτίμησαν τον επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης σε ένα πληθυσμό 90 ασθενών με βρογχικό άσθμα. Ο επιπολασμός της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης δε διέφερε



σημαντικά μεταξύ ασθματικών ασθενών και υγιών μαρτύρων (47.3% έναντι 38.1%,  $p>0.05$ ). Επίσης, η συγκέντρωση στον ορό των IgG αντισωμάτων ενάντια στο *H. pylori* δε συσχετιζόταν ούτε με τις σπιρομετρικές παραμέτρους ούτε με τη χρονική διάρκεια του βρογχικού άσθματος. Οι συγγραφείς, έπειτα από αυτό, συμπέραναν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ άσθματος και *H. pylori* λοίμωξης (119).

Με δεδομένο το ότι δεν υπάρχει κάποια θεωρητική υπόθεση η οποία θα μπορούσε να ερμηνεύσει πιθανή σχέση μεταξύ των δύο αυτών είναι βέβαιο ότι, στην περίπτωση του βρογχικού άσθματος, δεν απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, καθώς η περίπτωση ύπαρξης κάποιας μορφής σχέσης θεωρείται πολύ απομακρυσμένη.



## ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

### Γενικά-επιδημιολογία

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία χρόνια πάθηση του αναπνευστικού συστήματος, με κύριο χαρακτηριστικό της την απόφραξη των αεραγωγών η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Ο χρόνιος βήχας, η προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού αποτελούν τα κύρια κλινικά στοιχεία της νόσου. Η αναπνευστική ανεπάρκεια, καθώς και η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια θεωρούνται ως οι σημαντικότερες επιπλοκές της.

Αν και είναι κοινά αποδεκτό ότι η ΧΑΠ αποτελεί ένα από τα πιο σοβαρά υγειονομικά προβλήματα παγκοσμίως, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη νόσο είναι εξαιρετικά πτωχά. Το γεγονός αυτό αποδίδεται σε πολλούς παράγοντες, σημαντικότεροι των οποίων θεωρούνται οι εξής (120, 121):

- Στις υπανάπτυκτες κυρίως, αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες δεν υπάρχουν αναπτυγμένα αξιόπιστα εθνικά δίκτυα επιδημιολογικής παρατήρησης. Το αποτέλεσμα είναι να ελλείπουν στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της ΧΑΠ σε αυτά τα κράτη.
- Ακόμα και στις αναπτυγμένες χώρες, από τις οποίες και προέρχονται τα πιο αξιόπιστα δεδομένα, η απουσία ενός, κοινού για όλους, ορισμού της νόσου καθιστά προβληματική την επιδημιολογική παρατήρηση. Μέχρι πολύ πρόσφατα υπήρχε πληθώρα ορισμών της ΧΑΠ οι οποίοι βασίζονταν σε άλλοτε άλλα, κλινικά και σπιρομετρικά ευρήματα.

- Είναι βέβαιο ότι ο επιπολασμός της νόσου υποεκτιμάται. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η νόσος διαγιγνώσκεται, κατά κύριο λόγο, σε προχωρημένα στάδια οπότε και προκαλεί σοβαρή συμπτωματολογία. Η πλειοψηφία των ασθενών με ήπια ΧΑΠ φαίνεται ότι δεν αναζητούν καν την ιατρική συμβουλή.
- Η, οφειλόμενη στη ΧΑΠ, θνησιμότητα επίσης υποεκτιμάται αφού είναι κοινή πρακτική η νόσος πολύ σπάνια να αναφέρεται ως κύρια αιτία θανάτου. Συνηθέστερα, είτε αναφέρεται ως υποκείμενη νόσος είτε δεν καταγράφεται στα πιστοποιητικά θανάτου.

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα πρέπει να αξιολογηθούν με βάση τις παραμέτρους οι οποίες προαναφέρθηκαν.

*Επιπολασμός* Ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι υψηλότερος σε χώρες στις οποίες παρατηρείται υψηλή χρήση καπνού ανά κάτοικο. Το 1990, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO) εκτίμησε τον επιπολασμό της νόσου παγκοσμίως σε 9.34/ 1000 άντρες και 7.33/1000 γυναίκες **(122)**

*Νοσηρότητα* Η νοσηρότητα αυξάνεται με την ηλικία. Η νόσος προσβάλλει συνηθέστερα άντρες. Είναι όμως κοινή πεποίθηση ότι η νοσηρότητα στις γυναίκες βαίνει διαρκώς αυξανόμενη, γεγονός το οποίο αποδίδεται στην υιοθέτηση καπνιστικών συνηθειών από υψηλό ποσοστό του γυναικείου πληθυσμού. Το οικονομικό κόστος της νόσου είναι τεράστιο. Σε ένα έτος (1993), μόνο στις ΗΠΑ, υπολογίσθηκε σε 23,9 εκατομμύρια δολάρια. Αντίστοιχα υψηλό είναι και το θεωρητικό κόστος σε έτη αναπηρίας (χρόνος απουσίας από την εργασία οφειλόμενος στην υποκείμενη νόσο). Η ΧΑΠ το 1990 ήταν η δωδέκατη νόσος παγκοσμίως σε έτη αναπηρίας. **(120, 121)**

*Θνητότητα* Η ΧΑΠ είναι σήμερα η τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Είναι κοινά αποδεκτό ότι η οφειλόμενη στη ΧΑΠ θνητότητα βαίνει προοδευτικά αυξανόμενη.(122)

### **Ορισμος – ταξινόμηση σοβαρότητας της ΧΑΠ**

Όπως προαναφέρθηκε ένα σημαντικό πρόβλημα για την εκτέλεση κλινικών και επιδημιολογικών μελετών σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν, μέχρι πρόσφατα, η ανυπαρξία ενός, κοινού και αποδεκτού από όλους, ορισμού της νόσου. Επίσης, σε τέτοιου είδους μελέτες, απαραίτητη θεωρείται και η χρησιμοποίηση ενός, όσο το δυνατόν πιο αντικειμενικού, συστήματος ταξινόμησης της νόσου ανάλογα με τη σοβαρότητά της.

Με αυτά τα δεδομένα και με τη συνεργασία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization, WHO) και του εθνικού ινστιτούτου των ΗΠΑ για τις παθήσεις καρδιάς, πνευμόνων και αίματος (U.S. National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) ανακοινώθηκαν το 2001 οι βασικές αρχές για τη Χρόνια Αποφρακτική Νόσο των Πνευμόνων (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD). Ο στόχος των GOLD ήταν ο περιορισμός της, οφειλόμενης στη ΧΑΠ νοσηρότητας και θνητότητας. Ο ορισμός και η ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου, που θα αναφερθούν στη συνέχεια, προέρχονται από τα στοιχεία GOLD.(122)

Έτσι, η ΧΑΠ ορίζεται ως μία νόσος που χαρακτηρίζεται από, μη πλήρως αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Η απόφραξη αυτή έχει στις περισσότερες περιπτώσεις εξελικτική πορεία και αποδίδεται σε μία παθολογική φλεγμονώδη απόκριση των πνευμόνων σε επιβλαβή στερεά σωματίδια και αέρια.

Η υποψία ΧΑΠ πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει παραγωγικό βήχα ή δύσπνοια ή/και ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου για τη νόσο. Η διάγνωση τεκμηριώνεται με τη σπιρομέτρηση. Η παρουσία  $FEV1 < 80\%$  της προβλεπόμενης τιμής μετά βρογχοδιαστολή και  $FEV1/FVC < 70\%$  της προβλεπόμενης τιμής αποδεικνύει την παρουσία απόφραξης των αεραγωγών η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Ο χρόνιος παραγωγικός βήχας συχνά προηγείται πολλά έτη της απόφραξης των αεραγωγών. Όμως, σε καμία περίπτωση αυτό δε σημαίνει ότι το σύνολο των ασθενών με χρόνια παραγωγικό βήχα θα εμφανίσει στη συνέχεια ΧΑΠ.

Η νόσος ταξινομείται, ανάλογα με τη σοβαρότητά της, στα ακόλουθα στάδια:

*Στάδιο 0* Στο στάδιο αυτό, το οποίο δε θεωρείται αληθές στάδιο της νόσου, περιλαμβάνονται ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται, θεωρητικά, σε κίνδυνο για εμφάνιση στο μέλλον ΧΑΠ. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χρόνια παραγωγικό βήχα, ενώ οι σπιρομετρικές παράμετροι βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων

*Στάδιο I Ήπια βαρύτητας ΧΑΠ.* Στο στάδιο αυτό περιλαμβάνονται ασθενείς με ήπια απόφραξη αεραγωγών ( $FEV1/FVC < 70\%$  της προβλεπόμενης τιμής και  $FEV1 > 80\%$  της προβλεπόμενης τιμής). Η ύπαρξη χρόνιου παραγωγικού βήχα αν και θεωρείται ενισχυτική δεν είναι απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση. Συχνά, οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο ανακαλύπτονται στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου, ενώ οι ίδιοι αγνοούν το πρόβλημά τους

*Στάδιο II Μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ.* Στο στάδιο αυτό περιλαμβάνονται ασθενείς με ικανού βαθμού απόφραξη των αεραγωγών ( $30\% < FEV1 < 80\%$ ).

Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν δύσπνοια προσπάθειας, γεγονός το οποίο τους αναγκάζει να ζητήσουν και την ιατρική βοήθεια. Το στάδιο αυτό υποδιαιρείται περαιτέρω στα στάδια IIA ( $50\% < FEV1 < 80\%$ ) και IIB ( $30\% < FEV1 < 50\%$ ). Η κλινική σημασία της υποδιαίρεσης αυτής έγκειται στο ότι ασθενείς σταδίου IIB παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό εξάρσεων της νόσου

*Στάδιο III Σοβαρή ΧΑΠ* . Στο στάδιο αυτό περιλαμβάνονται ασθενείς με σοβαρού βαθμού απόφραξη των αεραγωγών ( $FEV1 < 30\%$ ) ή παρουσία αναπνευστικής ανεπάρκειας - ή κλινικών ευρημάτων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Πρόκειται για το τελικό στάδιο της νόσου στο οποίο παρατηρούνται συνεχείς, απειλητικές για τη ζωή, εξάρσεις.

Στον πίνακα 8 αναφέρεται συνοπτικά η ταξινόμηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ κατά GOLD

ΣΤΑΔΙΟ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
0: Σε κίνδυνο	Φυσιολογική σπιρομέτρηση Χρόνια συμπτωματολογία
I Ήπιας βαρύτητας ΧΑΠ	$FEV1/FVC < 70\%$ , $FEV1 > 80\%$ Με ή χωρίς χρόνια συμπτωματολογία
II Μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ	$FEV1/FVC < 70\%$ , $30\% < FEV1 < 80\%$ Με ή χωρίς χρόνια συμπτωματολογία
III Σοβαρή ΧΑΠ	$FEV1/FVC < 70\%$ , $FEV1 < 30\%$ Ή αναπνευστική ανεπάρκεια ή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

**Πίνακας 8:** Ταξινόμηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ κατά GOLD

## Παθογένεια

Όπως προαναφέρθηκε, το κύριο χαρακτηριστικό της ΧΑΠ είναι η, μη αναστρέψιμη, απόφραξη των αεραγωγών, η οποία γίνεται περισσότερο εμφανής κατά τη βίαιη εκπνοή, οπότε και καταμετράται με τη σπιρομέτρηση. Σήμερα, είναι κοινή πεποίθηση ότι η μη αναστρέψιμη αυτή απόφραξη οφείλεται είτε σε αυξημένη αντίσταση των μικρών αεραγωγών, είτε σε αύξηση της ενδοτικότητας των πνευμόνων εξ' αιτίας της εμφυσηματώδους καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, στην παθογένεση της ΧΑΠ συμμετέχουν και οι δύο προαναφερθέντες μηχανισμοί (123)

Το ερώτημα το οποίο τίθεται είναι ποιοι είναι οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι οδηγούν στην αυξημένη αντίσταση των αεραγωγών και στην εμφυσηματώδη καταστροφή των πνευμόνων. Τα τελευταία έτη έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στην απάντηση αυτού του ερωτήματος. Η χρόνια φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος φαίνεται να είναι ο κυριότερος παθογενετικός παράγοντας της ΧΑΠ. Σε μικρότερο βαθμό, και μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, στην πρόκληση της νόσου φαίνεται να συντελούν το οξειδωτικό stress και μία ανισορροπία πρωτεϊνών – αντιπρωτεϊνών στον πνευμονικό ιστό (122).

Σήμερα η ΧΑΠ θεωρείται, ουσιαστικά, ως μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος των πνευμόνων. Πράγματι, σε πάσχοντες από ΧΑΠ παρατηρείται χρόνιζουσα φλεγμονή στους μικρούς και μεγάλους αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα, ακόμα και στο αγγειακό δίκτυο των πνευμόνων. Τα φλεγμονώδη κύτταρα τα οποία κυριαρχούν στον πνεύμονα ασθενών με ΧΑΠ είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα (κυρίως η υποκατηγορία CD8+), τα μακροφάγα και,

σε μικρότερο βαθμό, τα ουδετερόφιλα. Οι κυτταρικοί αυτοί πληθυσμοί παρουσιάζονται ιδιαίτερα αυξημένοι σε εξάρσεις, καθώς και σε πνευμονικές λοιμώξεις οι οποίες συμβαίνουν επί του εδάφους της νόσου. Όμως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το ότι παθολογικοί πληθυσμοί παρατηρούνται και στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των εξάρσεων. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι η χρόνια φλεγμονή και η συνακόλουθη καταστρεπτική δράση των φλεγμονωδών κυττάρων επί του πνευμονικού παρεγχύματος είναι συνεχές φαινόμενο. Με τον τρόπο αυτό ερμηνεύεται και η απουσία πλήρους αναστρεψιμότητας των βλαβών, η οποία αποτελεί προϋπόθεση για να τεθεί η διάγνωση της νόσου. Επίσης έτσι αντιδιαστέλλεται η νόσος από το βρογχικό άσθμα το οποίο έχει διαφορετική παθογένεια και στο οποίο, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, οι βλάβες θεωρούνται πλήρως αναστρέψιμες **(124,125)**.

Τα τελευταία έτη ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει ο ρόλος των μεσολαβητών φλεγμονής στην παθογένεση της ΧΑΠ. Σήμερα, γνωρίζουμε ότι οι ενεργοποιημένοι κυτταρικοί πληθυσμοί που προαναφέρθηκαν (Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα) απελευθερώνουν μία ποικιλία μεσολαβητών φλεγμονής. Στους μεσολαβητές αυτούς περιλαμβάνονται οι λευκοτριένες, η ιντερλευκίνη-8, η ιντερλευκίνη-6, η ιντερλευκίνη-1β και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α **(126)**. Υπάρχουν φυσικά και άλλα μόρια τα οποία παράγονται σε μικρότερες όμως συγκεντρώσεις. Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν με θέρμη την άποψη ότι κάποιοι μεσολαβητές φλεγμονής που, πιθανώς, εκκρίνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος δεν έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα.



Ο ρόλος των μεσολαβητών φλεγμονής δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί πλήρως. Η επικρατούσα, πάντως, άποψη είναι ότι τα μόρια αυτά συμμετέχουν, εμμέσως, στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος διατηρώντας και ενισχύοντας την ουδετεροφιλική φλεγμονή και συνακόλουθα την καταστροφική δράση των ουδετεροφίλων επί του πνευμονικού ιστού. Το γεγονός αυτό θεωρείται απόλυτα λογικό καθώς ουσιαστικά πρόκειται για χημειοτακτικούς παράγοντες . Επίσης, φαίνεται να είναι τα μόρια εκείνα τα οποία καθοδηγούν την παθολογική ανάπτυξη και αναγέννηση του πνευμονικού ιστού που παρατηρείται σε σοβαρού βαθμού ΧΑΠ.. Η σύνθετη αυτή διεργασία ακολουθεί τη φλεγμονή και επιδεινώνει, σε μεγάλο βαθμό, τις ιστικές βλάβες (126).

Τέλος, ακόμα και σήμερα πολλά ερωτήματα σχετικά με την παθογένεση της ΧΑΠ παραμένουν αναπάντητα. Σε πειραματικό επίπεδο, έχουν πάντως ήδη αρχίσει οι πρώτες προσπάθειες θεραπευτικής παρέμβασης στη ΧΑΠ με αναστολή της δράσης των φλεγμονωδών παραγόντων.

## **ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

**Γενικά στοιχεία:** Αν και, όπως προαναφέρθηκε, πολλά σημεία σχετικά με την παθογένεια της ΧΑΠ παραμένουν ακόμα και σήμερα αδιευκρίνιστα, οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου είναι περισσότερο ξεκαθαρισμένοι. Μία αδρή ταξινόμηση των παραγόντων αυτών, η οποία χρησιμοποιήθηκε και στις, προσφάτως διατυπωμένες, αρχές GOLD, είναι σε «ενδογενείς» και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (122). Ως



«ενδογενείς» χαρακτηρίζονται παράγοντες οι οποίοι αφορούν στον ίδιο τον δυνητικά φορέα της νόσου, ενώ ως περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με επιδράσεις του περιβάλλοντος.

Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται συνοπτικά οι, μέχρι σήμερα γνωστοί, ενδογενείς και περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΧΑΠ.

---

## ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΧΑΠ

---

### Ενδογενείς

Γονιδιακοί

Διαταραχές ανάπτυξης πνευμόνων

### Περιβαλλοντικοί

Κάπνισμα

Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

Περιβαλλοντική μόλυνση

Εισπνεόμενες επαγγελματικές χημικές ουσίες

---

## Πίνακας 9 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΧΑΠ

**Γονιδιακοί παράγοντες.** Στη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών σχετικά με γονιδιακούς παράγοντες οι οποίοι πιθανώς προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΧΑΠ. Όμως, για κανέναν από αυτούς δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση. Μοναδική εξαίρεση είναι η συγγενής έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης. Πάντως, η, εξαιρετικά σπάνια αυτή πάθηση, η οποία

κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, οδηγεί σε πανλοβιώδες εμφύσημα (127)

**Διαταραχές αύξησης των πνευμόνων** Οι συγγενείς διαταραχές της αύξησης των πνευμόνων μπορεί να οφείλονται σε περιγεννητικές βλάβες άλλα και στην επίδραση τοξικών παραγόντων κατά την παιδική ηλικία. Επίσης φαίνεται ότι αρνητική επίδραση στην ομαλή ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου ασκούν οι καπνιστικές συνήθειες της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι διαταραχές αυτές φαίνεται ότι προδιαθέτουν στην εκδήλωση ΧΑΠ στην ενήλικη ζωή (122).

**Κάπνισμα** Το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΑΠ, αλλά και παράγοντα ο οποίος οδηγεί σε ταχεία εξέλιξη της νόσου. Οι καπνιστές έχουν υψηλότερο επιπολασμό ΧΑΠ και υψηλότερη θνητότητα οφειλόμενη στη ΧΑΠ και τις επιπλοκές της συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Επίσης, η παθητική έκθεση στον καπνό φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ΧΑΠ (128, 129).

Ιδιαίτερη πάντως σημασία έχει το ότι ποσοστό λιγότερο από 25% των καπνιστών θα εμφανίσει ΧΑΠ. Αν και από ορισμένους πιστεύεται ότι η πιθανή γενετική προδιάθεση ερμηνεύει αυτό το φαινόμενο, ο λόγος για τον οποίον ορισμένοι καπνιστές θα εμφανίσουν ΧΑΠ και άλλοι όχι παραμένει, ακόμα και σήμερα, άγνωστος (130). Από την άλλη μεριά, αν και το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο επιβαρυντικό παράγοντα, ένα ποσοστό 15% των ασθενών που καταλήγουν από ΧΑΠ δεν είναι καπνιστές. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει και τη σημασία άλλων, γνωστών ή και άγνωστων μέχρι σήμερα, προδιαθετικών παραγόντων.

**Περιβαλλοντική μόλυνση** . Ο όρος περιβαλλοντική μόλυνση θεωρείται ιδιαίτερα ευρύς και περιλαμβάνει τόσο την, οφειλόμενη σε ρύπους, μόλυνση του ατμοσφαιρικού αέρα (outdoor air pollution), όσο και την προκαλούμενη από οικιακούς ρύπους μόλυνση (indoor air pollution). Ο ρόλος της μόλυνσης του ατμοσφαιρικού αέρα ως παράγοντα κινδύνου ΧΑΠ δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένος. Φαίνεται, όμως ότι ο επιπολασμός της νόσου στις ιδιαίτερα επιβαρημένες από την ατμοσφαιρική ρύπανση βιομηχανικές περιοχές είναι ιδιαίτερα υψηλός (131). Επίσης, ιδιαίτερα επιβαρυντικός θεωρείται ο ρόλος της indoor pollution (132).

**Επαγγελματικοί ρύποι** Είναι βέβαιο ότι η εισπνοή ορισμένων χημικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, φαινόμενο το οποίο παρατηρείται εντονότερα σε καπνιστές. Άλλες ουσίες αυξάνουν τον κίνδυνο ΧΑΠ σε καπνιστές, δρώντας συνεργικά με τον κάπνισμα ή προκαλούν οι ίδιες ΧΑΠ, ανεξάρτητα από τις καπνιστικές συνήθειες του ατόμου (133).

**Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο** Η ΧΑΠ παραδοσιακά θεωρείται νόσημα των ασθενέστερων οικονομικά τάξεων. Πράγματι, τόσο ο επιπολασμός της νόσου όσο και η θνητότητα που οφείλεται σε ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα υψηλές σε ασθενείς χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.

Το ερώτημα το οποίο τίθεται είναι αν η συσχέτιση αυτή είναι αληθής, καθώς ορισμένοι προδιαθετικοί παράγοντες της νόσου όπως είναι το κάπνισμα και η περιβαλλοντική μόλυνση σχετίζονται επίσης με το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Στη βιβλιογραφία δεν έχει ακόμα δοθεί σαφής απάντηση σε αυτό το ερώτημα. (134, 135).

## **ΧΑΠ και συστηματική φλεγμονή.**

Τα τελευταία έτη όλο και πληθαίνουν οι βιβλιογραφικές ενδείξεις ότι η ΧΑΠ δε διαταράσσει τη λειτουργία μόνο του αναπνευστικού συστήματος. Η νόσος έχει συσχετιστεί με μία πληθώρα συστηματικών επιπλοκών, όπως είναι η απώλεια βάρους που μπορεί να φτάσει και μέχρι την καχεξία (136), η οστεοπόρωση (137) και τα καρδιοαγγειακά νοσήματα (138). Μία κοινή παράμετρος η οποία συσχετίζεται με όλες τις προαναφερόμενες επιπλοκές είναι η χρόνια συστηματική φλεγμονή. Η παρατήρηση αυτή ώθησε τους ερευνητές στη διερεύνηση του ρόλου της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Όπως προαναφέρθηκε, η χρόνια φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος είναι ο κυριότερος παθογενετικός παράγοντας της ΧΑΠ. Είναι επίσης βέβαιο ότι κατά την έξαρση της νόσου παρατηρείται συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση. Η αντίδραση αυτή είναι εντονότερη όταν η έξαρση οφείλεται σε λοιμώδες αίτιο. Οι μεσολαβητές φλεγμονής έχουν τον κύριο ρόλο στην κινητοποίηση των ανοσολογικών μηχανισμών σε αυτές τις περιπτώσεις. Πράγματι, στον ορό ασθενών με έξαρση ΧΑΠ έχουν αναδειχθεί αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και προφλεγμονωδών κυτοκινών, κυρίως, δε, της ιντερλευκίνης – 6 (IL-6) (139)

Την τελευταία τριετία υπάρχουν βιβλιογραφικές ενδείξεις ότι συστηματική φλεγμονή είναι παρούσα και σε σταθερή κλινικά ΧΑΠ. Οι ενδείξεις βέβαια βασίζονται σε μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε περιορισμένο σχετικά αριθμό ασθενών και με το δεδομένο αυτό στερούνται, από μόνες τους, στατιστικής ισχύος. Μία πολύ πρόσφατη, όμως, μετά - ανάλυση στην οποία εκτιμήθηκαν συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των

μελετών αυτών έδειξε ότι υπάρχει σημαντική ισχύς του συνόλου των δεδομένων **(140)**.

Έτσι, στον ορό ασθενών με χρόνια απόφραξη των αεραγωγών έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης, του ινωδογόνου, των λευκών αιμοσφαιρίων, αλλά και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (tumor necrosis factor-α) είναι υψηλά σε πάσχοντες από ΧΑΠ. Η παρατήρηση αυτή αποδεικνύει ότι η επιμένουσα συστηματική φλεγμονή είναι παρούσα.. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι, ακόμα και σε ασθενείς με απόφραξη των αεραγωγών οι οποίοι έχουν διακόψει το κάπνισμα, τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής παραμένουν αυξημένα **(140)**. Η χρόνια αυτή φλεγμονή φαίνεται ότι σχετίζεται και με ορισμένες, ιδιαίτερα συχνές σε χρόνιους αποφρακτικούς ασθενείς, επιπλοκές .Τέτοιες είναι ο ελαττωμένος δείκτης μάζας σώματος, η καχεξία, η οστεοπόρωση αλλά και η αθηροσκλήρυνση **(136-138)**.

Ο λόγος για τον οποίο η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση δε συνοδεύει μόνο τις εξάρσεις της νόσου, αλλά είναι παρούσα και σε σταθερή κλινικά ΧΑΠ είναι άγνωστος. Μία πιθανή ερμηνεία είναι ότι οι ίδιοι παράγοντες οι οποίοι προκαλούν τοπική φλεγμονή στο αναπνευστικό σύστημα, ενεργοποιούν και τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση.

Πρόσφατα όμως έχει διατυπωθεί μία άλλη ερμηνεία της σχέσης μεταξύ ΧΑΠ και χρόνιας φλεγμονής. Σύμφωνα με αυτή είναι πιθανό η χρόνια συστηματική φλεγμονή να προϋπάρχει της αναπνευστικής νόσου και να αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΑΠ. Η ερμηνεία αυτή βασίσθηκε στην καλά οργανωμένη μελέτη των Dahl και συνεργατών

(141). Οι ερευνητές έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος σχετίζονται τόσο με μείωση του FEV<sub>1</sub>, όσο και με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι οι καπνιστικές συνήθειες, η ηλικία, το φύλο και η επαγγελματική έκθεση σε ερεθιστικές ουσίες.

Η υπόθεση ότι η χρόνια φλεγμονή αποτελεί παράγοντα κινδύνου ΧΑΠ ενισχύεται ακόμα περισσότερο από τις παρατηρήσεις σχετικά με το ρόλο των λανθανουσών λοιμώξεων από αδενοϊούς, στην παθογένεια της ΧΑΠ. Είναι γνωστό ότι οι οξείες ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν εκλυτικό παράγοντα εξάρσεως της νόσου. Σήμερα, γνωρίζουμε επίσης ότι οι ιοί με διπλή έλικα DNA, όπως είναι ορισμένες κατηγορίες αδενοϊών, έχουν την ιδιότητα να παραμένουν στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών ακόμα και μετά την αποδρομή της οξείας λοίμωξης. Έτσι ουσιαστικά ο οργανισμός θεωρείται ευρισκόμενος σε χρόνια, λανθάνουσα, ιογενή λοίμωξη (142).

Η λανθάνουσα λοίμωξη φαίνεται ότι κινητοποιεί τοπικούς και συστηματικούς μηχανισμούς φλεγμονής, κυρίως μέσω της διέγερσης της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών. Η συνακόλουθη φλεγμονή δεν αρκεί από μόνη της για την κλινική εκδήλωση ΧΑΠ. Όμως, είναι πιθανό η λανθάνουσα ιογενής λοίμωξη να δρα συνεργικά με κάποιον άλλο από τους τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για ΧΑΠ, όπως είναι το κάπνισμα, συντελώντας με τον τρόπο αυτό στην εκδήλωση της νόσου (143).

Συμπερασματικά, η συστηματική φλεγμονή αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό ασθενών με ΧΑΠ. Εκείνο το οποίο δεν έχει διευκρινισθεί ακόμα είναι ο πιθανός ρόλος προϋπάρχουσας συστηματικής φλεγμονής στην παθογένεση της νόσου. Για το λόγο αυτό απαιτούνται μελέτες για τον

επιπολασμό σε ασθενείς με ΧΑΠ παραγόντων που προάγουν τη χρόνια φλεγμονώδη απόκριση. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι οι χρόνιες μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι γνωστό, εδώ και πολλά χρόνια, ότι ασθενείς με πεπτικό έλκος εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Το κάπνισμα το οποίο αποτελεί κοινό προδιαθετικό παράγοντα και για τα δύο αυτά νοσήματα έχει ενοχοποιηθεί για τη συσχέτιση αυτή (83, 84). Όμως, μία πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα, σε Δανούς ενήλικες, έδειξε ότι η χρόνια βρογχίτιδα είναι συχνότερη σε anti-H. pylori IgG θετικές γυναίκες συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (90). Επίσης, σε δύο πρόσφατες μελέτες αποδείχθηκε ότι ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό H. pylori λοίμωξης (89,91). Και οι δύο αυτές μελέτες αφορούσαν σχετικά περιορισμένο αριθμό ατόμων ενώ δε διερευνήθηκαν οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί της συσχέτισης H. pylori-χρόνιας βρογχίτιδας, ούτε συσχετίστηκε η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη με παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας σε βρογχιτιδικούς ασθενείς.

Είναι γνωστό όμως ότι, σε ορισμένους ασθενείς, η λοίμωξη από H. pylori ενεργοποιεί την απελευθέρωση μίας σειράς προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1(IL-1), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (tumor necrosis factor-alpha) (95, 96). Αυξημένες συγκεντρώσεις των κυτοκινών αυτών έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με H. pylori λοίμωξη, η δε εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου οδηγεί στην επάνοδο των συγκεντρώσεων αυτών σε φυσιολογικά επίπεδα (97).Υπεύθυνα για την παραγωγή αυτών των κυτοκινών θεωρούνται τα ιδιαίτερα λοιμογόνα στελέχη H. pylori τα οποία παράγουν την πρωτεΐνη CagA. Πρόκειται για μία κυτταροτοξική πρωτεΐνη, η οποία παράγεται περίπου από το 60% των στελεχών H. pylori, σχετίζεται δε με αυξημένη φλεγμονώδη

απάντηση του ξενιστή (27). Υψηλός επιπολασμός CagA θετικών στελεχών έχει βρεθεί στις εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις της λοίμωξης, οι οποίες προκαλούνται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης μηχανισμών φλεγμονής όπως, για παράδειγμα, η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου. (53).

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις αυτές κυτοκίνες (ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α ) εμπλέκονται και στην παθογένεια της ΧΑΠ, πιθανότατα προάγοντας τη μη ειδική φλεγμονή του βρογχικού δέντρου (126). Έτσι είναι δυνατό να υποθέσει κανείς ότι η λοίμωξη από *H. pylori* θα μπορούσε, μέσω της δράσης των παραγόμενων κυτοκινών, και σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς, γενετικούς και άγνωστους ακόμα παράγοντες να εμπλέκεται στην παθογένεση της ΧΑΠ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν:

A) Η διερεύνηση του επιπολασμού *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τον καθορισμό των αντι-IgG αντισωμάτων έναντι *H. pylori* σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΧΑΠ. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων με αντίστοιχες μετρήσεις σε προτυποποιημένους κατά φύλο, ηλικία και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο μάρτυρες.

B) Ο έλεγχος του ρόλου των CagA θετικών στελεχών σε πιθανή συσχέτιση ΧΑΠ-*H. pylori*. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τον καθορισμό των αντι-CagA IgG αντισωμάτων έναντι *H. pylori* στους ασθενείς με ΧΑΠ. Με τον τρόπο αυτό υπολογίσθηκε η αναλογία των CagA θετικών στελεχών στους χρόνιας αποφρακτικούς. Στη συνέχεια τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αντίστοιχη μέτρηση στους προτυποποιημένους μάρτυρες.

Γ) Η συσχέτιση της οροθετικότητας για το *H. pylori* και για τα CagA θετικά στελέχη του με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους της ΧΑΠ (σπιρομετρικός έλεγχος και βαρύτητα της νόσου)

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Επιλογή ασθενών

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στην 9<sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία». Με βάση το ερευνητικό πρωτόκολλο, όλοι οι πάσχοντες από ΧΑΠ οι οποίοι προσήλθαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της κλινικής, το χρονικό διάστημα από την 1<sup>η</sup> Ιουνίου του έτους 2002 μέχρι και την 31<sup>η</sup> Οκτωβρίου του έτους 2003, θεωρήθηκαν, δυνητικά, υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη.

Ο ορισμός της ΧΑΠ τέθηκε σύμφωνα με τις βασικές αρχές για τη Χρόνια Αποφρακτική Νόσο των Πνευμόνων (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD).

Συγκεκριμένα, η υποψία ΧΑΠ τέθηκε σε κάθε ασθενή που παρουσίαζε παραγωγικό βήχα ή δύσπνοια ή/και ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου για τη νόσο. Η τεκμηρίωση της διάγνωση έγινε με το σπιρομετρικό έλεγχο. Η παρουσία  $FEV_1 < 80\%$  της προβλεπόμενης τιμής μετά βρογχοδιαστολή και  $FEV_1/FVC < 70\%$  της προβλεπόμενης τιμής απέδειξε την παρουσία απόφραξης των αεραγωγών η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη και έθεσε τη διάγνωση της νόσου (122).

Αφού τέθηκε η διάγνωση της ΧΑΠ, κάθε ασθενής ενημερώθηκε για τους σκοπούς της μελέτης και ζητήθηκε η συγκατάθεσή του για την εξέταση των προϋποθέσεων για πιθανή συμμετοχή του. Εφ' όσον δόθηκε αυτή η συγκατάθεση, έγινε λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού με ιδιαίτερη έμφαση στο ατομικό αναμνηστικό. Σκοπός αυτής της ενέργειας ήταν να διερευνηθεί

εάν ο ασθενής πληρούσε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού του από τη μελέτη.

Στον πίνακα 10 αναφέρονται συνοπτικά τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

---

#### ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

---

Έξαρση ΧΑΠ τις προηγούμενες 30 ημέρες

Ιστορικό εκρίζωσης *H pylori*

Ιστορικό λήψης αντιεκκριτικής αγωγής τους προηγούμενους 6 μήνες

Ιστορικό λήψης αντιμικροβιακών ουσιών τους προηγούμενους 6 μήνες

Ιστορικό βαγοτομής ή άλλης επέμβασης στο ανώτερο γαστρεντερικό

---

**Πίνακας 10:** Συνοπτική παρουσίαση των κριτηρίων αποκλεισμού από τη μελέτη

Αναλυτικά για την ορθή εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού ίσχυσαν τα εξής:

Ι) Ως έξαρση της νόσου θεωρήθηκε οποιαδήποτε μεταβολή στη συμπτωματολογία για την αντιμετώπιση της οποίας χρειάστηκε ι)η τροποποίηση της λαμβανόμενης αγωγής είτε από τον ίδιο τον ασθενή είτε με ιατρική εντολή ή ιι) η εισαγωγή σε νοσοκομείο. Ο αποκλεισμός από τη μελέτη των ασθενών με έξαρση της νόσου τις προηγούμενες 30 ημέρες έγινε με το σκεπτικό ότι, σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν μπορεί να γίνει με αντικειμενικά κριτήρια η ταξινόμηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ. Έτσι, η πιθανή εισαγωγή αυτών των ασθενών θα επηρέαζε την αξιοπιστία των δεδομένων όσον αφορά

στη συσχέτιση της οροθετικότητας για το *H. pylori* και για τα CagA θετικά στελέχη του με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους της νόσου (σπιρομετρικός έλεγχος και βαρύτητα της νόσου)

II) Ως ιστορικό εκρίζωσης του *H. pylori* θεωρήθηκε η, αναφερόμενη από τον ασθενή, λήψη, οποτεδήποτε στο παρελθόν, αγωγής με σκοπό την εκρίζωση διαγνωσθείσας *H. pylori* λοίμωξης. Ο αποκλεισμός αυτών των ασθενών έγινε ανεξαρτήτως της πραγματοποίησης ελέγχου επιτυχούς εκρίζωσης του μικροβίου.

III) Ως ιστορικό λήψης αντιεκκριτικής αγωγής θεωρήθηκε η λήψη, το τελευταίο εξάμηνο αναστολέων των H<sub>2</sub> υποδοχέων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίου. Αντίθετα δεν θεωρήθηκε αντιεκκριτική αγωγή η περιστασιακή κατανάλωση αντιόξινων σκευασμάτων. Το σκεπτικό του αποκλεισμού των ασθενών αυτών είναι ότι τα κατασταλτικά της έκκρισης γαστρικού οξέος σκευάσματα παρεμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό του *H. pylori*, με αποτέλεσμα πιθανή αλλοίωση του αποτελέσματος των ορολογικών αντιδράσεων **(144)**

IV) Ως ιστορικό λήψης αντιμικροβιακής αγωγής θεωρήθηκε η κατανάλωση, για οποιοδήποτε λόγο, χορηγούμενου αντιμικροβιακού σκευάσματος το τελευταίο εξάμηνο. Το κριτήριο αυτό είναι απαραίτητο καθώς πολλές αντιμικροβιακές ουσίες έχουν είτε βακτηριοκτόνο είτε βακτηριοστατική δράση έναντι του *H. pylori* **(145)**.

V) Για την καταγραφή του ιστορικού βαγοτομής ή άλλης επέμβασης στο ανώτερο γαστρεντερικό χρησιμοποιήθηκαν οι παρεχόμενες από τον ασθενή ή τους οικείους του πληροφορίες. Για το ιστορικό επέμβασης ρωτήθηκαν,

επίμονα, ασθενείς οι οποίοι, κατά τη φυσική εξέταση έφεραν μετεγχειρητικές ουλές στην ανώτερη κοιλιακή χώρα.

### **Επιλογή μαρτύρων**

Η επιλογή των μαρτύρων έγινε τυχαία από το σύνολο των ασθενών με άλλα αναπνευστικά νοσήματα, πλην ΧΑΠ, οι οποίοι προσήλθαν για εξέταση στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο της κλινικής, κατά το χρονικό διάστημα που πραγματοποιήθηκε η μελέτη. Τα νοσήματα του πληθυσμού αυτού, ήταν: βρογχικό άσθμα, λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος, καρκίνος του πνεύμονα και σαρκοείδωση.

Στον πίνακα 11 αναφέρονται συνοπτικά τα κριτήρια αποκλεισμού μαρτύρων από τη μελέτη

---

#### **ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

---

Γνωστό ιστορικό ΧΑΠ

Ιστορικό εκρίζωσης H pylori

Ιστορικό λήψης αντιεκκριτικής αγωγής τους προηγούμενους 6 μήνες

Ιστορικό λήψης αντιμικροβιακών ουσιών τους προηγούμενους 6 μήνες

Ιστορικό βαγοτομής ή άλλης επέμβασης στο ανώτερο γαστρεντερικό

---

**Πίνακας 11:** Συνοπτική παρουσίαση των κριτηρίων αποκλεισμού μαρτύρων από τη μελέτη

Όσον αφορά στη διερεύνηση της πιθανότητας ένας δυνητικός μάρτυρας να πάσχει από ΧΑΠ αναφέρουμε ότι αυτή έγινε με βάση το ιστορικό. Κάθε ασθενής με βήχα, δύσπνοια ή/και μακροχρόνιο ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου για τη νόσο υποβλήθηκε σε σπιρομετρικό έλεγχο. Εάν εκτός του βασικού του νοσήματος έπασχε και από ΧΑΠ ταξινομήθηκε, αυτομάτως, στην ομάδα των ασθενών. Για την ορθή εφαρμογή των υπολοίπων κριτηρίων αποκλεισμού ίσχυσαν τα ίδια κριτήρια με την ομάδα των ασθενών.

Στη συνέχεια έγινε προτυποποίηση ασθενών μαρτύρων ως προς την ηλικία, το φύλο και το κοινωνικό επίπεδο με τον ακόλουθο τρόπο:

- Προτυποποίηση ως προς το φύλο έγινε σε αναλογία 1:1 (για κάθε έναν ασθενή αντιστοιχούσε ένας μάρτυρας του ίδιου φύλου)
- Προτυποποίηση ως προς την ηλικία έγινε με απόκλιση  $\pm 2$  έτη
- Για να πραγματοποιηθεί η προτυποποίηση ως προς το κοινωνικό επίπεδο τόσο οι ασθενείς και οι μάρτυρες ταξινομήθηκαν ανάλογα με την κοινωνική τάξη τους. Για την ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ταξινόμησης της Μεγάλης Βρετανίας (United Kingdom Registrar General) (146). Σύμφωνα με το σύστημα αυτό, η ταξινόμηση σε κοινωνικές τάξεις γίνεται ανάλογα με το επάγγελμα, διακρίνονται δε οι ακόλουθες κοινωνικές τάξεις: Κοινωνική τάξη I :Ειδικευμένοι επαγγελματίες (skilled professionals), Κοινωνική τάξη II : Μέσοι επαγγελματίες (managerial and technical / intermediate workers), Κοινωνική τάξη III : ειδικευμένοι χειρώνακτες (skilled manual workers), Κοινωνική τάξη IV: μερικώς ειδικευμένοι χειρώνακτες (partly skilled manual workers) και κοινωνική τάξη V: ανειδίκευτοι χειρώνακτες



(unskilled manual workers). Οι ασχολούμενες με οικιακά κατατάχθηκαν με βάση το επάγγελμα του συζύγου.

Στον πίνακα 12 αναφέρονται η κατάταξη κατά κοινωνική τάξη με ορισμένα χαρακτηριστικά παραδείγματα επαγγελματιών:

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΤΑΞΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ
I	Ειδικευμένοι επαγγελματίες	Γιατροί, μηχανικοί κα
II	Μέσοι επαγγελματίες	Πωλητές, δάσκαλοι κα
III	Ειδικ/μένοι χειρώνακτες	Οδηγοί, κα
IV	Μερικώς ειδικ/μένοι χειρώνακτες	Χειριστές μηχανών κα
V	Ανειδ/τοι χειρώνακτες	Εργάτες, καθαριστές κα

**Πίνακας 12** αναφέρονται η κατάταξη κατά κοινωνική τάξη με ορισμένα χαρακτηριστικά παραδείγματα επαγγελματιών:

Τέλος αναφέρουμε ότι προτυποποίηση ως προς το κοινωνικό επίπεδο έγινε σε αναλογία 1:1 (για κάθε έναν ασθενή αντιστοιχούσε ένας μάρτυρας της ίδιας κοινωνικής τάξης)

### **Εκτίμηση πνευμονικής λειτουργίας και σοβαρότητας ΧΑΠ**

Σε κάθε ασθενή με ΧΑΠ έγινε προσεκτική λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού και λεπτομερής αντικειμενική εξέταση. Κατά το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στην καταγραφή

συμπτωμάτων (δύσπνοια ηρεμίας, ορθόπνοια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια) και σημείων (οιδήματα κάτω άκρων, σημείο ηπατοσφαγιτιδικής παλινδρόμησης) συμβατών με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Μετά την ολοκλήρωση της λήψης του ιστορικού και της αντικειμενικής εξέτασης, κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε σπιρομέτρηση. Σε κάθε ασθενή έγιναν τρεις διαδοχικές μετρήσεις των, μετά βρογχοδιαστολή, τιμών FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC. Από τις τρεις μετρήσεις καταγράφηκε και χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια η υψηλότερη η οποία και εκφράστηκε ως ποσοστό επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής.

Για το σπιρομετρικό έλεγχο σημειώνονται τα ακόλουθα:

- I) Σε κάθε ασθενή και οι τρεις, διαδοχικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή
- II) Σε όλους τους ασθενείς για τις σπιρομετρήσεις χρησιμοποιήθηκε το ίδιο σπιρόμετρο
- III) Ως βρογχοδιασταλτική αγωγή, με σκοπό τη συνακόλουθη καταγραφή των μετά βρογχοδιαστολή τιμών, χρησιμοποιήθηκαν 400 μg σαλβουταμόλης . Η καταγραφή των τιμών έγινε 30-45 λεπτά μετά τη βρογχοδιαστολή.

Τέλος, μετά την καταγραφή των αποτελεσμάτων της σπιρομέτρησης έγινε η ταξινόμηση κάθε ασθενούς ανάλογα με τη βαρύτητα της ΧΑΠ. Για την ταξινόμηση χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες της GOLD (122). Σύμφωνα με αυτές κάθε ασθενής ταξινομήθηκε σε ένα από τα ακόλουθα στάδια, με βάση τη βαρύτητα της ΧΑΠ.

- I) Στάδιο I: (Ήπιας βαρύτητας ΧΑΠ). Χαρακτηρίζεται από ήπια απόφραξη αεραγωγών (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, FEV<sub>1</sub> > 80%) με ή χωρίς χρόνια συμπτωματολογία

II) Στάδιο II (Μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ ) Χαρακτηρίζεται από μέτρια απόφραξη αεραγωγών ( $FEV1/FVC < 70\%$  και  $30\% < FEV1 < 80\%$ ) με ή χωρίς χρόνια συμπτωματολογία

III) Στάδιο III (Σοβαρή ΧΑΠ) Χαρακτηρίζεται από σοβαρή απόφραξη αεραγωγών ( $FEV1/FVC < 70\%$ ,  $FEV1 < 30\%$ ) ή παρουσία αναπνευστικής ανεπάρκειας ( $paO_2 < 60\text{mm Hg}$  στο επίπεδο της θάλασσας) ή παρουσία κλινικών ευρημάτων συμβατών με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

### **Προσδιορισμός ορολογικών παραμέτρων**

**(αντι-IgG αντισωμάτων έναντι *H. pylori* και αντι-CagA IgG αντισωμάτων έναντι *H. pylori*)**

Από κάθε άτομο το οποίο συμπεριλήφθηκε στη μελέτη (ως ασθενής ή ως μάρτυρας) και αμέσως μετά την ολοκλήρωση της σπιρομέτρησης έγινε λήψη 7 ml φλεβικού αίματος. Στη συνέχεια το αίμα στάλθηκε στο τμήμα ανοσολογίας και λοιμωδών νοσημάτων του μικροβιολογικού εργαστηρίου του νοσοκομείου μας για τους ορολογικούς προσδιορισμούς.

Για τους ποσοτικούς προσδιορισμούς της συγκέντρωσης στον ορό αίματος τόσο των αντι-IgG αντισωμάτων έναντι *H. pylori* όσο και των αντι-CagA IgG αντισωμάτων έναντι *H. pylori* χρησιμοποιήθηκε ενζυμική ανοσοπροσροφητική μέθοδος προσδιορισμού [enzyme-linked immunosorbent assay (elisa)] δεύτερης γενιάς]. (HEL-P test, Park Co). Η μέθοδος εφαρμόστηκε από τους παρασκευαστές τεχνολόγους του εργαστηρίου σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρίας. Η ευαισθησία και η

ειδικότητα της δοκιμασίας όπως αναφέρονται από τον κατασκευαστή ανέρχονται σε 95% και 85% respectively.

Η ακολουθούμενη αρχή της δοκιμασίας ELISA έχει, περιληπτικά, ως εξής: Αρχικά, επιστρώνονται δοκιμαστικές λωρίδες με το αντίστοιχο αντιγόνο. Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες οι οποίες υπάρχουν στο δείγμα ορού του ασθενούς δεσμεύονται από το υπάρχον αντιγόνο. Για να γίνει ορατή η αντίδραση του ορού χρησιμοποιούνται σεσημασμένα αντισώματα κατά των ανθρώπινων ανοσοσφαιρινών. Εάν στη συνέχεια στο διάλυμα προστεθεί ένα υπόστρωμα, γίνεται μία αντίδραση ενζύμου υποστρώματος με αποτέλεσμα να έχουμε ένα χρωματισμένο τελικό προϊόν. Η ένταση του χρωματισμού καθορίζεται με φωτομέτρηση και είναι ανάλογη της συγκέντρωσης εξειδικευμένων αντισωμάτων.

Όλα τα αποτελέσματα (συγκεντρώσεις) αναλύθηκαν από τεχνολόγους του εργαστηρίου οι οποίοι δεν ήξεραν εάν το δείγμα ορού το οποίο αναλύουν ανήκει σε ασθενή ή σε μάρτυρα. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της εταιρίας

Συγκεκριμένα, ένα θετικό, οριακό και αρνητικό αποτέλεσμα καταγράφηκε όταν η συγκέντρωση των IgG αντισωμάτων έναντι *H. pylori* ήταν υψηλότερη από 25 U/ml, ανάμεσα σε 20 U/ml και 25 U/ml και χαμηλότερη από 20 U/ml αντίστοιχα. Επίσης, όταν η συγκέντρωση των αντι-CagA IgG αντισωμάτων ήταν υψηλότερη από 7.5 U/ml, μεταξύ 5.5 U/ml and 7.5 U/ml και μικρότερη από 5.5 U/ml το αποτέλεσμα θεωρήθηκε ως θετικό, αρνητικό και οριακό αντίστοιχα.

Όλα τα οριακά αποτελέσματα θεωρήθηκαν ως αρνητικά και αποκλείστηκαν από περαιτέρω ανάλυση.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα αποτελέσματα τα οποία αφορούν ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  μία σταθερά απόκλιση. Η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των τιμών προσδιορίστηκε με τη βοήθεια της δοκιμασίας unpaired Student's t – test για τις συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές και της δοκιμασίας  $\chi^2$  με διόρθωση κατά Yates's για τα ποσοστά. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (SPSS Inc, IL, USA). Διαφορές με τιμή p μικρότερη του 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (147).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Δημογραφικά στοιχεία ασθενών- μαρτύρων

Το χρονικό διάστημα πραγματοποίησης της μελέτης στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία εξετάσθηκαν συνολικά 178 πάσχοντες από ΧΑΠ οι οποίοι και θεωρήθηκαν, δυνητικά, υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη. Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού διαπιστώθηκε ότι συνολικά 52 ασθενείς πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια αποκλεισμού. Οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν από τη συνέχεια της μελέτης.

Στον πίνακα 13 αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών για κάθε κριτήριο αποκλεισμού

ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ
Έξαρση τις προηγούμενες 30 ημέρες	24
Ιστορικό εκρίζωσης Η pylori	2
Αντιεκκριτικά τους προηγούμενους 6 μήνες	10
Αντιμικροβιακά τους προηγούμενους 6 μήνες	10
Βαγοτομή/ άλλη επέμβαση στο ανώτερο ΓΣ	6

**Πίνακας 13:** Αριθμός των ασθενών με ΧΑΠ ο οποίος πληρούσε καθένα από τα κριτήρια αποκλεισμού

Μετά τον αποκλεισμό των 52 ατόμων, συνολικά 126 πάσχοντες από ΧΑΠ αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης και υποβλήθηκαν σε περαιτέρω ανάλυση.

Από τους 126 αυτούς ασθενείς, οι οποίοι τελικά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, οι 88 ήταν άντρες (ποσοστό 69.8%) και οι 38 ήταν γυναίκες (ποσοστό 30.2%). Με δεδομένο το ότι η προτυποποίηση ασθενών μαρτύρων ως προς το φύλο έγινε σε αναλογία 1:1 τα ίδια ποσοστά ισχύουν και για τους 126 μάρτυρες.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $61.3 \pm 8.0$  έτη, ενώ η αντίστοιχη μέση ηλικία των μαρτύρων ήταν  $59.8 \pm 7.3$  έτη. Η σύγκριση των μέσων τιμών, με την εφαρμογή της δοκιμασίας Student's t – test, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στην ηλικία μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ( $p$ : not significant) και επιβεβαίωσε την ορθότητα της προτυποποίησης ασθενών και μαρτύρων ως προς την ηλικία.

Στον πίνακα 14 παρουσιάζεται η κατανομή των ασθενών με ΧΑΠ κατά κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.

Κοινωνική τάξη	Αριθμός ασθενών (n)	Ποσοστό (%)
I	9	7.1
II	27	21.5
III	40	31.7
IV	32	25.5
V	18	14.2

Με δεδομένο το ότι η προτυποποίηση κατά κοινωνικό επίπεδο έγινε σε αναλογία 1:1 τα ίδια ποσοστά ισχύουν και για τους μάρτυρες.

### Στοιχεία ασθενών με ΧΑΠ τα οποία αφορούν στη νόσο

Οι περισσότεροι από τους 126 ασθενείς με ΧΑΠ ανέφεραν συστηματική χρήση καπνού. Στον πίνακα 15 παρουσιάζονται αναλυτικά οι καπνιστικές συνήθειες των ασθενών.

ΚΑΠΝΙΣΜΑ	Αριθμός ασθενών (n)	Ποσοστό (%)
ΝΑΙ	102	81
ΟΧΙ	9	7.1
ΤΕΩΣ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	15	11.9

**Πίνακας 15:** Καπνιστικές συνήθειες ασθενών με ΧΑΠ

Τα συνολικά πακέτα-έτη (pack-years: αριθμός πακέτων ημερησίως x έτη καπνίσματος) για καπνιστές και τέως καπνιστές ήταν  $50.4 \pm 20.9$

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης, η μέση τιμή FEV1 εκφρασμένη ως επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής ήταν  $62.9 \pm 18.5$  % (ελάχιστη τιμή 27%, μέγιστη 85.6%). Η μέση τιμή FEV1/FVC εκφρασμένη ως επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής ήταν  $63.2 \pm 4.8$  % (ελάχιστη τιμή 53.1%, μέγιστη 69.6%).

Η κατανομή των ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου έδειξε ότι η πλειονότητα αυτών έπασχε από μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ.

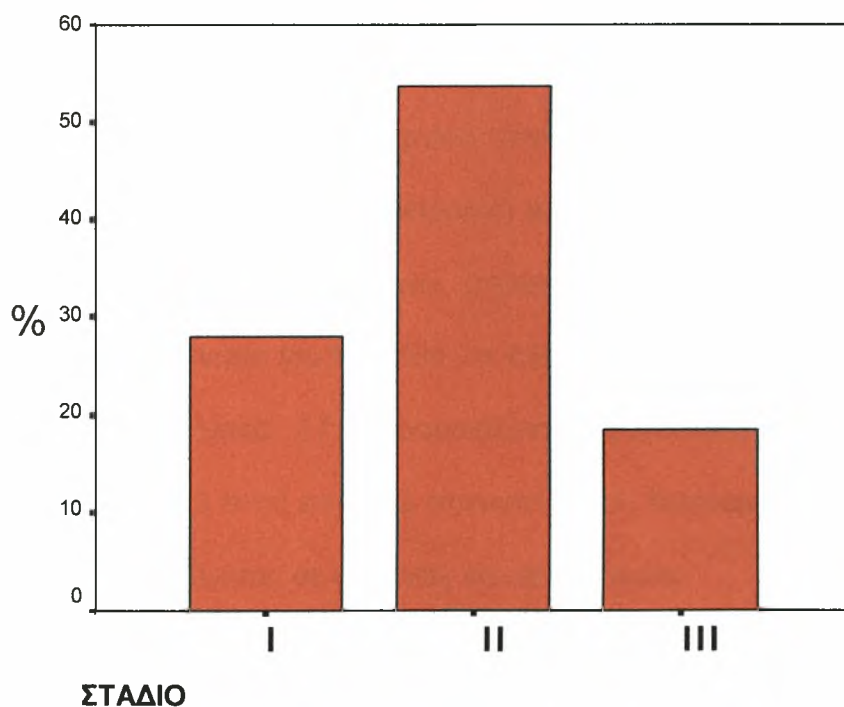


Στον πίνακα 16 και στην εικόνα 1 παρουσιάζεται η κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου

Στάδιο νόσου	Αριθμός ασθενών (n)	Ποσοστό %
I	35	27.7
II	68	53.9
III	23	18.4

**Πίνακας 16** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου

**ΕΙΚΟΝΑ 1:** % κατανομή των ασθενών με ΧΑΠ σε καθένα από τα στάδια βαρύτητας της νόσου



## Λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (σύγκριση ασθενών και μαρτύρων)

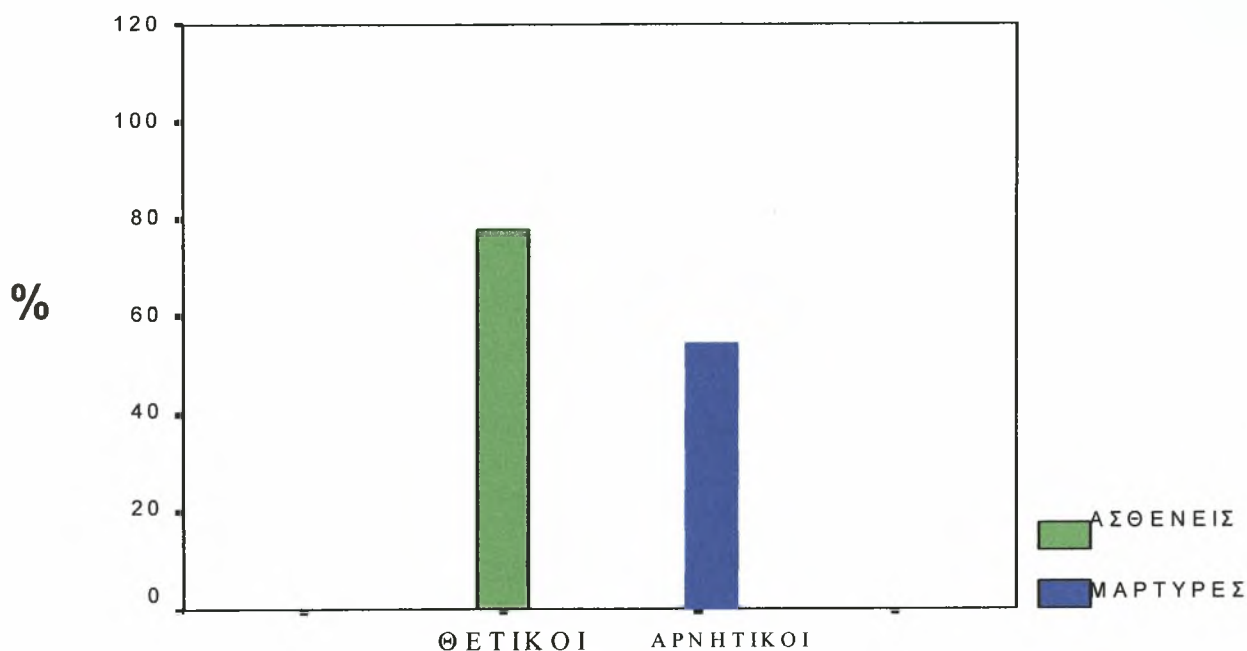
Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι οι 98 από τους 126 ασθενείς με ΧΑΠ (ποσοστό 77.8%) ήταν οροθετικοί όσον αφορά τα IgG αντισώματα έναντι του *H. pylori*. Από την άλλη πλευρά οι 69 από τους 126 μάρτυρες (ποσοστό 54.7%) ήταν οροθετικοί όσον αφορά τα IgG αντισώματα έναντι του *H. pylori*. Σημειώνεται ότι 3 ασθενείς (ποσοστό 2.3%) και 2 μάρτυρες (ποσοστό 1.5%) είχαν οριακές τιμές όσον αφορά την αντι-IgG *H. pylori* οροθετικότητα και εξαιρέθηκαν, όπως έχει προαναφερθεί από την περαιτέρω στατιστική ανάλυση. Η σύγκριση των ποσοστών με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας  $\chi^2$  έδειξε ότι το ποσοστό *H. pylori* οροθετικότητας των ασθενών ήταν υψηλότερο, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, από το αντίστοιχο ποσοστό των μαρτύρων ( $p < 0.001$ )

Η συγκέντρωση των IgG αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν  $118.3 \pm 24.4$  U/ml. Η συγκέντρωση των IgG αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* στους μάρτυρες ήταν  $61.9 \pm 12.9$  U/ml. Η σύγκριση των τιμών με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Student's *t* – test έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν, σημαντικά, υψηλότερες συγκεντρώσεις IgG αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p < 0.001$ ).

Στον πίνακα 17 παρουσιάζονται συνοπτικά οι προαναφερθείσες συγκρίσεις, ενώ στην εικόνα 2 απεικονίζονται, διαγραμματικά, τα ποσοστά *H. pylori* οροθετικότητας σε ασθενείς και σε μάρτυρες.

Παράμετρος			Ασθενείς (n=126)	Μάρτυρες (n=126)	p
Αντί- <i>H. pylori</i>	IgG	οροθετικότητα (%)	77.8	54.7	<0.001
Αντί- <i>H. pylori</i>	IgG	συγκέντρωση (U/ml)	118.3±24.4	61.9±12.9	<0.001

**Πίνακας 17:** Η *pylori* οροθετικότητα σε ασθενείς και μάρτυρες



**Εικόνα 2:** Διαγραμματική απεικόνιση της εκατοστιαίας αναλογίας των IgG αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* στους ασθενείς με ΧΑΠ και μάρτυρες (p<0.001)

## Λοίμωξη με τα CagA θετικά *H. pylori* στελέχη (σύγκριση ασθενών και μαρτύρων)

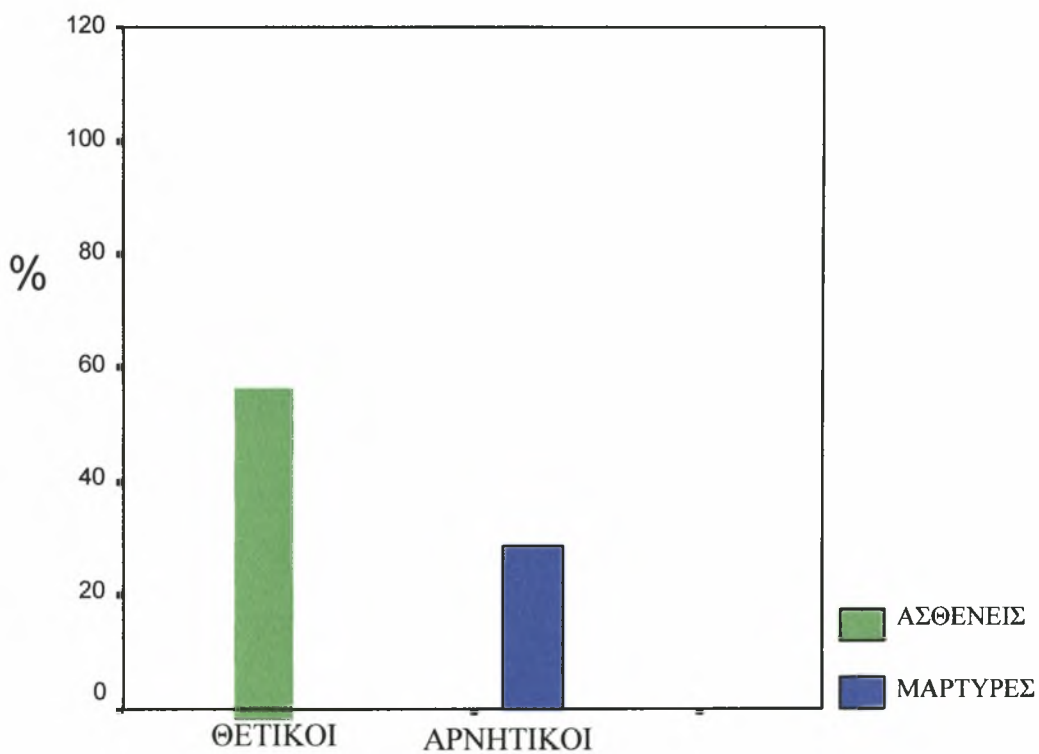
Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι οι 68 από τους 126 ασθενείς με ΧΑΠ (ποσοστό 53.9%) ήταν οροθετικοί, όσον αφορά τα IgG αντισώματα έναντι των CagA θετικών στελεχών του *H. pylori*. Από την άλλη πλευρά, οι 37 από τους 126 μάρτυρες (ποσοστό 29.3%) ήταν οροθετικοί, όσον αφορά τα IgG αντισώματα έναντι των CagA θετικών στελεχών του *H. pylori*. Σημειώνεται ότι 2 ασθενείς (ποσοστό 1.5%) και 3 μάρτυρες (ποσοστό 2.3%) είχαν οριακές τιμές, όσον αφορά στην οροθετικότητα, και εξαιρέθηκαν από την περαιτέρω στατιστική ανάλυση. Η σύγκριση των ποσοστών με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας  $\chi^2$  έδειξε ότι το ποσοστό οροθετικότητας έναντι των CagA θετικών στελεχών του *H. pylori* των ασθενών ήταν υψηλότερο, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, από το αντίστοιχο ποσοστό των μαρτύρων ( $p < 0.001$ )

Η συγκέντρωση των IgG αντισωμάτων έναντι των CagA θετικών στελεχών *H. pylori* στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν  $33.8 \pm 3.4$  U/ml. Η συγκέντρωση των IgG αντισωμάτων έναντι των CagA θετικών στελεχών *H. pylori* στους μάρτυρες ήταν  $19.0 \pm 1.5$  U/ml. Η σύγκριση των τιμών με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Student's *t* – test έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις IgG αντισωμάτων έναντι των CagA θετικών στελεχών *H. pylori* συγκριτικά με τους μάρτυρες ( $p < 0.001$ ).

Στον πίνακα 18 παρουσιάζονται συνοπτικά οι προαναφερθείσες συγκρίσεις, ενώ στην εικόνα 3 απεικονίζονται, διαγραμματικά, τα ποσοστά αντι- CagA *H. pylori* οροθετικότητας σε ασθενείς και σε μάρτυρες.

Παράμετρος	Ασθενείς (n=126)	Μάρτυρες (n=126)	p
Αντί-CagA <i>H. pylori</i> IgG οροθετικότητα (%)	53.9	29.3	<0.001
Αντί-CagA <i>H. pylori</i> IgG συγκέντρωση (U/ml)	33.8±3.4	19.0±1.5	<0.001

**Πίνακας 18:** Οροθετικότητα έναντι των CagA θετικών *H. pylori* στελεχών σε ασθενείς και μάρτυρες



anticaga

**Εικόνα 3:** Διαγραμματική απεικόνιση της εκατοστιαίας αναλογίας των IgG αντί- CagA στους ασθενείς με ΧΑΠ και μάρτυρες ( $p < 0.001$ )

### Συσχέτιση λοίμωξης από *H pylori* και βαρύτητας ΧΑΠ

Η τιμή του FEV1, εκφρασμένη ως επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής, στον πληθυσμό των θετικών για τα IgG αντισώματα έναντι του *H. pylori*, ασθενών με ΧΑΠ ήταν  $61.5 \pm 18.9$ . Η αντίστοιχη τιμή FEV1 στον πληθυσμό των αρνητικών, για τα IgG αντισώματα έναντι του *H. pylori*, ασθενών με ΧΑΠ ήταν  $63.5 \pm 17.9$ . Η σύγκριση των δύο μέσων τιμών, με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Student's t – test, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά

Η τιμή του FEV1/FVC, εκφρασμένη ως επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής, στον πληθυσμό των θετικών, για τα IgG αντισώματα έναντι του *H. pylori*, ασθενών με ΧΑΠ ήταν  $63.0 \pm 4.9$ . Η αντίστοιχη τιμή FEV1/FVC στον πληθυσμό των αρνητικών, για τα IgG αντισώματα έναντι του *H. pylori*, ασθενών με ΧΑΠ ήταν  $63.9 \pm 4.6$ . Η σύγκριση των δύο μέσων τιμών, με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Student's t – test, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά

Στον πίνακα 19 παρατίθενται συνοπτικά οι στατιστικές συγκρίσεις των σπιρομετρικών παραμέτρων σε οροθετικούς και οροαρνητικούς για το *H pylori* ασθενείς με ΧΑΠ.

Παράμετρος	H. pylori θετικοί (n=98)	H. pylori αρνητικοί (n=25)	p
$FEV_1^a$	61.5±18.9	63.5±17.9	ns <sup>b</sup>
$FEV_1/FVC^a$	63.0± 4.9	63.9± 4.6	ns <sup>b</sup>

<sup>a</sup> % προβλεπόμενης τιμής

<sup>b</sup> not significant: μη σημαντικό

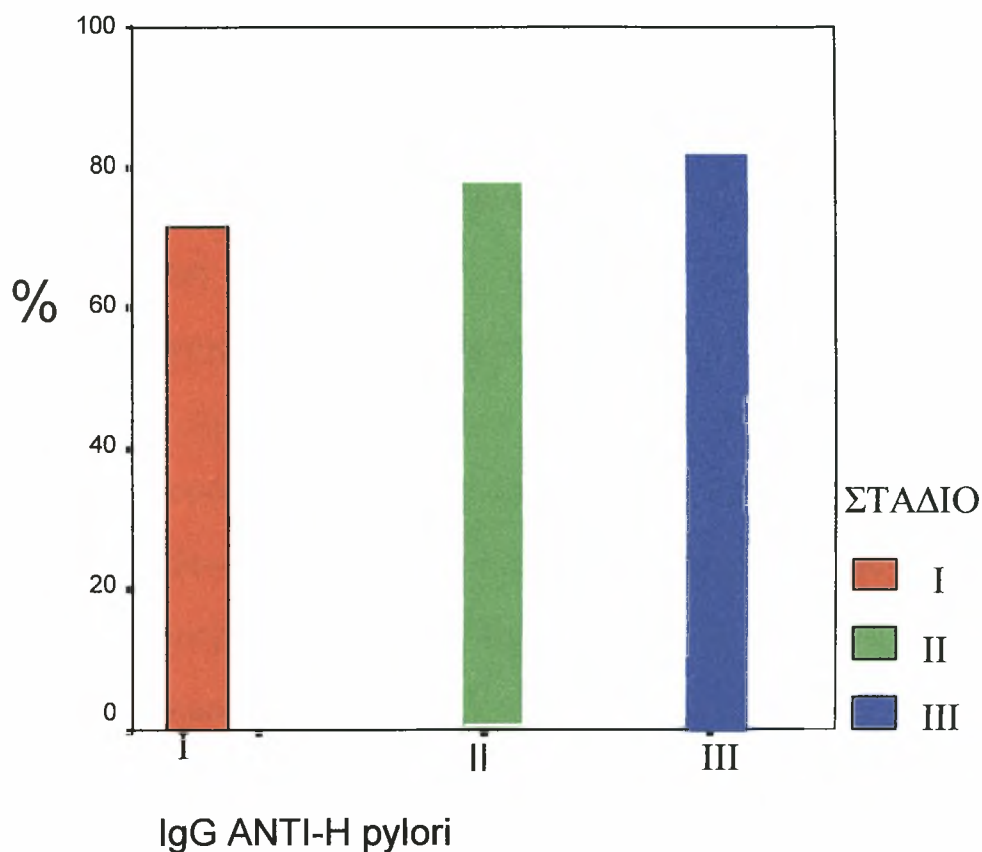
**Πίνακας 19:** Στατιστικές συγκρίσεις των σπυρομετρικών παραμέτρων σε οροθετικούς και οροαρνητικούς για το H pylori ασθενείς με ΧΑΠ.

Η κατανομή των θετικών για τα IgG αντισώματα έναντι του H pylori ασθενών ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ παρουσιάζεται στον πίνακα 20.

Στάδιο νόσου	Σύνολο ασθενών (n)	Αντί-IgG (+) (n)	Ποσοστό (%)
I	35	26	74.2
II	68	53	77.9
III	23	19	82.6

**Πίνακας 20:** Κατανομή των Αντί-IgG (+) ασθενών ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ.

Στην εικόνα 4 απεικονίζονται διαγραμματικά τα ποσοστά των θετικών για τα IgG αντισώματα έναντι του *H pylori* ασθενών ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ.



**Εικόνα 4:** Ποσοστά των θετικών για τα IgG αντισώματα έναντι του *H pylori*, ασθενών ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων με την εφαρμογή της δοκιμασίας  $\chi^2$  δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών αντι-IgG *H pylori* θετικότητας στα διάφορα στάδια ΧΑΠ.



## Συσχέτιση λοίμωξης από CagA θετικά *H pylori* στελέχη και βαρύτητας ΧΑΠ

Η τιμή του FEV<sub>1</sub>, εκφρασμένη ως επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής, στον πληθυσμό των θετικών, για τα αντι-CagA IgG αντισώματα ασθενών με ΧΑΠ ήταν 59.1±9.7. Η αντίστοιχη τιμή FEV<sub>1</sub> στον πληθυσμό των αρνητικών, για τα αντι-CagA IgG αντισώματα ασθενών με ΧΑΠ ήταν 65.4±6.3. Η σύγκριση των δύο μέσων τιμών, με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Student's t – test, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά

Η τιμή του FEV<sub>1</sub>/FVC, εκφρασμένη ως επί τοις εκατό της προβλεπόμενης τιμής, στον πληθυσμό των θετικών, για τα αντι-CagA IgG αντισώματα ασθενών με ΧΑΠ ήταν 62.4± 5.1. Η αντίστοιχη τιμή FEV<sub>1</sub>/FVC στον πληθυσμό των αρνητικών, για τα αντι-CagA IgG αντισώματα έναντι του *H. pylori*, ασθενών με ΧΑΠ ήταν 64.3± 4.3. Η σύγκριση των δύο μέσων τιμών, με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Student's t – test, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Παράμετρος	Anti-CagA (+) (n=)	Anti-CagA (-) (n=)	p
FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup>	59.1±9.7	65.4±6.3	ns <sup>b</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>a</sup>	62.4± 5.1	64.3± 4.3	ns <sup>b</sup>

<sup>a</sup> % προβλεπόμενης τιμής

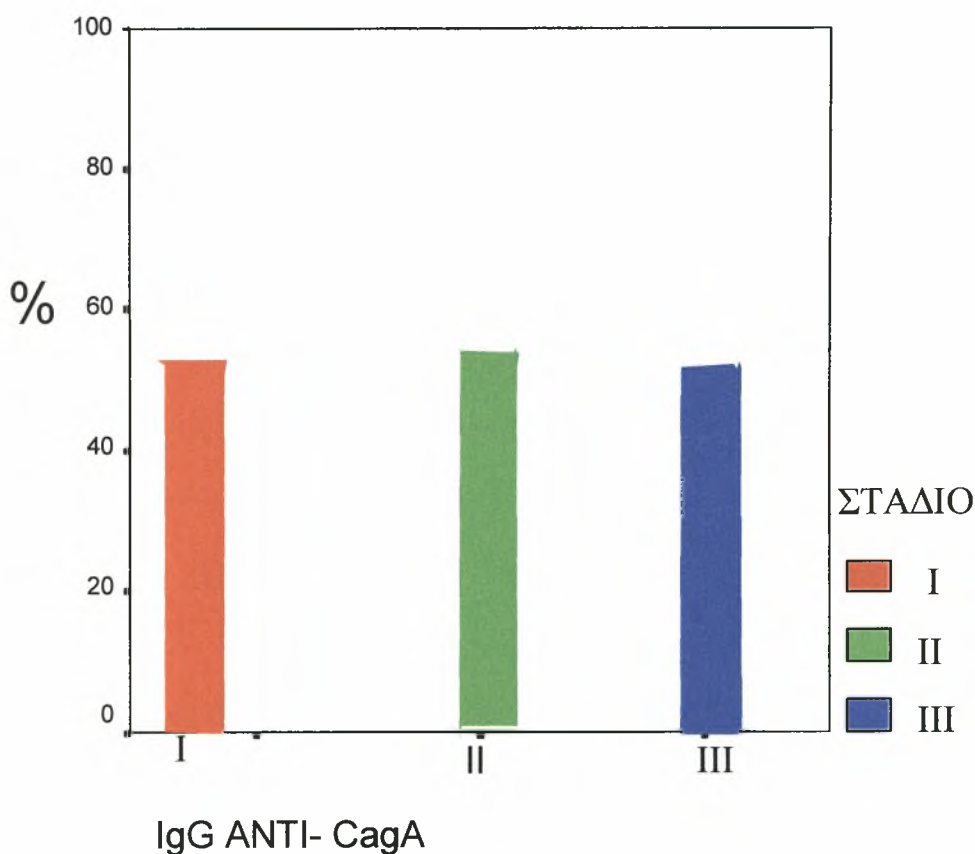
<sup>b</sup> not significant: μη σημαντικό

**Πίνακας 21:** Στατιστικές συγκρίσεις των σπιρομετρικών παραμέτρων σε οροθετικούς και οροαρνητικούς για τα CagA στελέχη *H pylori* ασθενείς με ΧΑΠ

Η κατανομή των θετικών για τα IgG αντισώματα έναντι των Caga (+) H pylori ασθενών ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ παρουσιάζεται στον πίνακα 22 και στην εικόνα 5.

Στάδιο νόσου	Σύνολο ασθενών (n)	Caga IgG (+) (n)	Ποσοστό (%)
I	35	18	51.4
II	68	32	55.8
III	23	12	52.1

**Πίνακας 22:** Κατανομή των Αντί-Caga IgG (+) ασθενών ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ..



**Εικόνα 5:** Ποσοστά των Αντί-Caga IgG (+) ασθενών IgG αντισώματα έναντι του H pylori ασθενών ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων με την εφαρμογή της δοκιμασίας  $\chi^2$  δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών αντι-CagA IgG *H pylori* θετικότητας στα διάφορα στάδια ΧΑΠ.

Συμπερασματικά δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της *H pylori* οροθετικότητας και της CagA οροθετικότητας με τη βαρύτητα της ΧΑΠ (σπιρομετρικές παράμετροι και στάδιο νόσου).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με διαγνωσμένη ΧΑΠ παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό, καθώς και αυξημένες συγκεντρώσεις IgG αντισωμάτων έναντι του *H pylori*, συγκριτικά με προτυποποιημένους ως προς την ηλικία, το φύλο και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο μάρτυρες. Επίσης, στην ομάδα των ασθενών παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός και συγκέντρωση IgG αντισωμάτων έναντι των ιδιαίτερα λοιμογόνων CagA (+) στελεχών του ελικοβακτηριδίου. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν προέκυψε συσχέτιση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και της λοίμωξης από CagA (+) στελέχη με τη βαρύτητα της ΧΑΠ. Ως μέτρο της βαρύτητας της ΧΑΠ χρησιμοποιήθηκαν σπιρομετρικές παράμετροι (FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC), καθώς και η ταξινόμηση βαρύτητας κατά GOLD.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ οι οποίοι παρακολουθούνται στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία μίας από τις πνευμονολογικές κλινικές ενός νοσοκομείου νοσημάτων θώρακος.

Η ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών έδειξε στην πλειοψηφία τους επρόκειτο για άντρες (αναλογία άντρες:γυναίκες περίπου 7:3). Η ΧΑΠ είναι μία νόσος η οποία παραδοσιακά θεωρείται ότι προσβάλλει συνήθως το αρρεν φύλο. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από το ότι οι καταναλωτές του καπνού και των παραγώγων του είναι συχνότερα άντρες. Είναι όμως κοινή πεποίθηση ότι η νοσηρότητα στις γυναίκες βαίνει διαρκώς αυξανόμενη, γεγονός το οποίο αποδίδεται στην υιοθέτηση καπνιστικών συνηθειών από υψηλό ποσοστό του γυναικείου πληθυσμού. Σε ορισμένες αναπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της νόσου μεταξύ των δύο φύλων έχει

σχεδόν εξισωθεί, πιθανότατα και λόγω μίας αυξημένης ευαισθησίας των γυναικών στις βλαπτικές συνέπειες του καπνίσματος (148-149). Στην Ελλάδα, με δεδομένο το ότι στα μεγαλύτερης ηλικίας στρώματα του πληθυσμού το κάπνισμα μεταξύ των γυναικών είναι σπάνια συνήθεια, φαίνεται ότι ο επιπολασμός της νόσου παραμένει υψηλότερος στους άντρες. Μάλιστα μία πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στη χώρα μας ανέδειξε, μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ, αναλογία άντρες:γυναίκες 5.8:2.4 (150). Η αναλογία αυτή δε διαφέρει, σημαντικά, από την αντίστοιχη του δείγματος ασθενών της παρούσας εργασίας.

Η ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών με ΧΑΠ έδειξε ότι, στην πλειοψηφία τους, επρόκειτο για ασθενείς χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Συγκεκριμένα το 71.4% των πασχόντων ήταν χειρώνακτες (ειδικευμένοι, μερικώς ειδικευμένοι και ανειδίκευτοι). Η ΧΑΠ, ιδιαίτερα η χρόνια βρογχίτιδα, θεωρείται νόσημα των ασθενέστερων οικονομικά τάξεων. Πράγματι, ο επιπολασμός της φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλός σε ασθενείς χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνεται και στη μελέτη μας (151). Το αίτιο αυτής της συσχέτισης παραμένει άγνωστο. Η επικρατούσα, στη βιβλιογραφία, άποψη είναι ότι ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι δρουν κυρίως στην παιδική ηλικία (υποθρεψία, κάπνισμα, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού κα) ερμηνεύουν αυτή τη συσχέτιση (152).

Στη μελέτη μας η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ ήταν καπνιστές ή τέως καπνιστές (ποσοστό 93%). Και η παρατήρηση αυτή βρίσκεται σε συμφωνία με την γνωστή επιδημιολογία της νόσου. Είναι γνωστό, και από ελληνικές μελέτες, ότι το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο

παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΑΠ. (153) Οι καπνιστές έχουν υψηλότερο επιπολασμό ΧΑΠ και υψηλότερη θνητότητα οφειλόμενη στη ΧΑΠ και τις επιπλοκές της συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Αν και δεν υπάρχουν μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με το ποσοστό των μη καπνιστών μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ, φαίνεται ότι αυτό κυμαίνεται μεταξύ 7% και 13%, ποσοστά τα οποία βρίσκονται εγγύς αυτού της μελέτης μας (7%). (154, 155)

Συμπερασματικά, από την εξέταση των στοιχείων του δείγματος μας (φύλο, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, καπνιστικές συνήθειες) προκύπτει ότι δεν παρατηρούνται, σημαντικές, διαφορές σε σχέση με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία. Έτσι, το δείγμα μας θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας αντιπροσωπευτικός πληθυσμός ασθενών με ΧΑΠ..

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ, συγκριτικά με τους μάρτυρες, παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερη αντί-Η. pylori IgG οροθετικότητα [77,8% έναντι 54,7% αντίστοιχα,  $p < 0.001$ ], καθώς και υψηλότερη ολική συγκέντρωση των αντι-Η. pylori IgG αντισωμάτων ( $118,3 \pm 24,4$  U/ml έναντι  $61,9 \pm 12,9$  U/ml,  $p < 0.001$ ). Επίσης, τόσο το ποσοστό οροθετικότητας έναντι των CagA θετικών στελεχών του Η. pylori (53.9%) των ασθενών, όσο και η συγκέντρωσή τους ( $33,8 \pm 3,4$  U/ml) ήταν υψηλότερα, από τις αντίστοιχες τιμές των μαρτύρων (29.3% και  $19,0 \pm 1,5$  U/ml,  $p < 0.001$  και για τις δύο συγκρίσεις)

Όσον αφορά τον επιπολασμό των IgG αντισωμάτων έναντι του Η. pylori, στην ομάδα των μαρτύρων (54.7%) αυτή προσεγγίζει την αναμενόμενη με βάση τη μέση ηλικία της ομάδας ( $59,8 \pm 7,3$  έτη). Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η σημαντική βελτίωση των συνθηκών υγιεινής στη

χώρα μας έχει οδηγήσει σε δραματική μείωση της πρωτολοίμωξης στην παιδική ηλικία, γεγονός το οποίο την κατατάσσει στις αναπτυγμένες, όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα της *H pylori* λοίμωξης (13). Έχει υπολογισθεί ότι, σε αναπτυγμένες χώρες το ποσοστό ετήσιας λοίμωξης στην παιδική ηλικία είναι περίπου 1%. Μετά την ενηλικίωση το αντίστοιχο ποσοστό πέφτει στο 0.5% (12). Μία πρόσφατη μάλιστα επιδημιολογική μελέτη στη χώρα μας σε πληθυσμό με μέση ηλικία  $45.0 \pm 15.2$  έτη έδειξε επιπολασμό IgG αντί-*H pylori* αντισωμάτων 49.2% (13). Φαίνεται στην Ελλάδα, όπως και στο δείγμα των μαρτύρων της μελέτης, ο επιπολασμός της οροθετικότητας είναι παραπλήσιος ή ελαφρά υψηλότερος της μέσης ηλικίας του εξετασθέντος τμήματος του πληθυσμού.

Στην παρούσα εργασία σε 37/126 μάρτυρες (29.3%) ανιχνεύθηκαν IgG αντισώματα έναντι των CagA στελεχών του *H pylori*. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στο 53.7% του συνόλου των θετικών για το *H pylori* μαρτύρων. Η αξιολόγηση αυτής της παρατήρησης δεν είναι εφικτή καθώς απουσιάζουν αξιόπιστες επιδημιολογικές μελέτες από τον ελληνικό χώρο, στις οποίες να προσδιορίζεται ο επιπολασμός των CagA (+) στελεχών ελικοβακτηριδίου. Στη διεθνή, δε, βιβλιογραφία ο αντίστοιχος επιπολασμός παρουσιάζει ευρεία διακύμανση στις διάφορες χώρες (30-80% των ), με τις περισσότερες πάντως μελέτες να αφορούν επιλεγμένους πληθυσμούς με οφειλόμενα στο *H pylori* νοσήματα του ανώτερου πεπτικού (156-159).

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη σχέση *H pylori* λοίμωξης και ΧΑΠ είναι πτωχά. Είναι όμως γνωστό ότι πολλά έτη πριν την ταυτοποίηση του ελικοβακτηριδίου η χρόνια βρογχίτιδα είχε συσχετισθεί με το πεπτικό έλκος. Συγκεκριμένα, τρεις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες

πραγματοποιήθηκαν εντός είκοσι ετών (1968-1986), έδειξαν ότι ο επιπολασμός της χρόνιας βρογχίτιδας σε πάσχοντες από πεπτικό έλκος ήταν 2-3 φορές υψηλότερος συγκριτικά με τον αντίστοιχο επιπολασμό σε υγιείς μάρτυρες (83, 84, 87). Επίσης, μία ιδιαίτερα σημαντική μελέτη προοπτικής παρακολούθησης ελκοπαθών έδειξε ότι η χρόνια βρογχίτιδα ήταν μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου σε αυτή την ομάδα ασθενών (88).

Η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ χρόνιας βρογχίτιδας και πεπτικού έλκους, αρχικά, αποδόθηκε στο ρόλο του καπνίσματος ως ανεξάρτητου παράγοντα για την ελκογένεση και την εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδας (160). Με την πάροδο όμως των ετών προέκυψαν νέα δεδομένα τα οποία οδήγησαν στην πλήρη αναθεώρηση των κλασικών απόψεων σχετικά με την αιτιολογία του πεπτικού έλκους. Στη βιβλιογραφία εμφανίζονται μελέτες οι οποίες θέτουν υπό αμφισβήτηση ακόμα και το ρόλο του καπνίσματος ως παράγοντα κινδύνου για ελκογένεση (161). Σήμερα είναι γνωστό ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων το έλκος στομάχου και δωδεκαδακτύλου δημιουργείται εξ' αιτίας της βλαπτικής επίδρασης του ελικοβακτηριδίου στο βλεννογόνο του ανώτερου ΓΣ (162, 163).

Έτσι, το 1998, οι Gaseli και συνεργάτες σχεδίασαν μία προοπτική, πιλοτική μελέτη σε ένα δείγμα 60 Ιταλών ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα (89). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι βρογχιτιδικοί παρουσίαζαν αυξημένο επιπολασμό ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης συγκριτικά με τον αντίστοιχο επιπολασμό των υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν, για πρώτη φορά, ότι η ίδια η λοίμωξη από *H. pylori* μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας βρογχίτιδας. Δύο έτη μετά, μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, σε 3608 ενήλικες από τη Δανία έδειξε ότι οι *H. pylori*



IgG οροθετικές γυναίκες εμφάνιζαν ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό χρόνιας βρογχίτιδας (90). Σε μία προσπάθεια να διερευνήσουμε περισσότερο την αναφερόμενη σε προηγούμενες μελέτες σχέση μεταξύ *H. pylori* και χρόνιας βρογχίτιδας, πραγματοποιήσαμε στο παρελθόν μία μελέτη ασθενούς – μάρτυρα σε έναν πληθυσμό 144 ελλήνων πασχόντων από χρόνια βρογχίτιδα και 120 υγιών μαρτύρων (91). Τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν αυτά των Gaselli και συνεργατών, καθώς διαπιστώθηκε ότι οι βρογχιτιδικοί ασθενείς εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερη *H. pylori* συγκριτικά με την αντίστοιχη των υγιών μαρτύρων (83.3% έναντι 60% αντίστοιχα).

Η παρούσα μελέτη είναι πρώτη στην οπία εξετάσθηκε ο επιπολασμός του *H. pylori* και ιδιαίτερα των CagA θετικών μολυσματικών στελεχών σε ένα μεγάλο πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ (και όχι αποκλειστικά ασθενών με χρόνια βρογχίτιδα). Για το σκοπό αυτό εφαρμόσθηκε στη διαλογή των ασθενών ο τρέχων ορισμός της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια GOLD. Επίσης, για πρώτη φορά, συσχετίσθηκαν οι ορολογικές παράμετροι της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με τη βαρύτητα της ΧΑΠ. Στη μελέτη δε συμπεριελήφθησαν ασθενείς σε κίνδυνο για ΧΑΠ (σταδίου 0 σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης κατά GOLD). Ο λόγος για τον οποίο δε μελετήθηκε η ομάδα αυτή ασθενών ήταν ότι παρουσιάζουν μικρού βαθμού διαφορές, όσον αφορά την πνευμονική λειτουργία, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Το γεγονός θα αποτελούσε έναν περιοριστικό παράγοντα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από τη μελέτη (122, 164).

Όπως προαναφέρθηκε, η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ, συγκριτικά με τους μάρτυρες, παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερη αντί-*H. pylori* IgG οροθετικότητα, καθώς

και υψηλότερη ολική συγκέντρωση των αντι-*H. pylori* IgG αντισωμάτων. Επίσης, τόσο το ποσοστό οροθετικότητας έναντι των CagA θετικών στελεχών του *H. pylori* των ασθενών, όσο και η συγκέντρωσή τους ήταν υψηλότερα, από τις αντίστοιχες τιμές των μαρτύρων.

Η ερμηνεία αυτής της παρατήρησης δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί πριν αποκλεισθούν συγχυτικοί παράγοντες οι οποίοι πιθανώς έχουν οδηγήσει σε πλασμάτικές συσχετίσεις.

Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο θα μπορούσε να είναι ένας συγχυτικός παράγοντας. Είναι γνωστό ότι, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζεται τόσο με αυξημένο επιπολασμό *H. pylori* λοίμωξης (165), όσο και με αυξημένο κίνδυνο ΧΑΠ (134, 135). Για την εξάλειψη του έγινε αυστηρή προτυποποίηση ασθενών-μαρτύρων ως προς το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.

Το κάπνισμα θα μπορούσε να αποτελέσει, θεωρητικά, έναν ακόμα συγχυτικό παράγοντα. Η χρήση προϊόντων καπνού θεωρείται το σημαντικότερο αίτιο ΧΑΠ. Από την άλλη πλευρά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά τη σχέση *H. pylori* λοίμωξης και καπνιστικών συνηθειών είναι αντικρουόμενα. Είναι βέβαιο ότι το κάπνισμα μειώνει την πιθανότητα εκρίζωσης του μικροβίου μετά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (166) και αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής του έλκους μετά την εκρίζωση (167). Όμως, ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης στους καπνιστές έχει περιγραφεί ως υψηλότερος (94), ίδιος (93), ακόμα και ως χαμηλότερος (92) του επιπολασμού στο γενικό πληθυσμό. Με δεδομένες αυτές τις αντικρουόμενες αναφορές δεν είναι δυνατό να θεωρηθεί το κάπνισμα ως συγχυτικός παράγοντας. Για το

λόγο αυτό δεν έγινε προτυποποίηση ασθενών-μαρτύρων όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες.

Τέλος, η επιλογή των μαρτύρων, μεταξύ ασθενών με ποικίλα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως περιοριστικός της μελέτης παράγοντας. Πράγματι, στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου επιπολασμού *H pylori* λοίμωξης σε ορισμένα νοσήματα του αναπνευστικού όπως είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, οι βρογχεκτασίες και η πνευμονική φυματίωση (168). Έτσι, η επιλογή ασθενών με πνευμονικά νοσήματα ως μάρτυρες θα μπορούσε, θεωρητικά, να μειώσει τη διαφορά όσον αφορά την οροθετικότητα μεταξύ των δύο ομάδων (ασθενών-μαρτύρων). Όμως, η παρατηρηθείσα διαφορά δεν μπορεί να αποδοθεί σε αυτή την επιλογή καθώς μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί μειωμένος επιπολασμός *H pylori* λοίμωξης σε κάποιο από τα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος (168).

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τον παρατηρούμενο υψηλό επιπολασμό *H pylori* λοίμωξης και ιδιαίτερα CagA(+) στελεχών σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Συνεπώς, μόνο υποθέσεις, με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, μπορούν να γίνουν.

Ο υψηλός αυτός επιπολασμός θα μπορούσε να αντανakλά είτε κοινούς παράγοντες σχετιζόμενους και με τα δύο νοσήματα, είτε μία μορφή αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ ΧΑΠ και *H pylori* λοίμωξης. Είναι γνωστό ότι η μεγάλη ηλικία και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζονται τόσο με την πιθανότητα αποικισμού του γαστρικού βλεννογόνου από ελικοβακτηρίδιο (11, 12), όσο και με τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΑΠ (134, 135). Όμως, στη μελέτη

μας οι πάσχοντες από ΧΑΠ ήταν προτυποποιημένοι με τους υγιείς μάρτυρες και για τις δύο αυτές δημογραφικές παραμέτρους. Επίσης, σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, δεν υπάρχουν άλλοι επιδημιολογικοί παράγοντες οι οποίοι να συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και των δύο αυτών νοσημάτων. Φυσικά, το ενδεχόμενο αυτό δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς, καθώς οι παράγοντες κινδύνου για τον εποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου από *H. pylori* παραμένουν ακόμα υπό διερεύνηση.

Όσον αφορά στον δυνητικά αιτιοπαθογενετικό ρόλο της *H. pylori* λοίμωξης στην εμφάνιση ΧΑΠ, είναι πιθανό η προκαλούμενη από το ελικοβακτηρίδιο χρόνια ενεργοποίηση μεσολαβητών φλεγμονής να οδηγεί στην εμφάνιση μίας μη ειδικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως αυτή που παρατηρείται στη ΧΑΠ.. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται περισσότερο από τον αυξημένο επιπολασμό των ιδιαίτερα λοιμογόνων CagA (+) στελεχών μεταξύ των ασθενών της μελέτης μας. Σε ορισμένους ασθενείς η λοίμωξη από *H. pylori*, ενεργοποιεί την απελευθέρωση μίας σειράς προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (tumor necrosis factor-alpha) (95, 96). Αυξημένες συγκεντρώσεις των κυτοκινών αυτών έχουν βρεθεί στον ορό ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη, η δε εκκρίζωση του ελικοβακτηριδίου οδηγεί στην επάνοδο των συγκεντρώσεων αυτών σε φυσιολογικά επίπεδα (97). Υπεύθυνα για την παραγωγή αυτών των κυτοκινών θεωρούνται, κυρίως, τα ιδιαίτερα λοιμογόνα στελέχη *H. pylori* τα οποία παράγουν την πρωτεΐνη CagA. Όπως προαναφέρθηκε, υψηλός επιπολασμός CagA θετικών στελεχών έχει βρεθεί και σε άλλες εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις της λοίμωξης, οι οποίες

προκαλούνται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης μηχανισμών φλεγμονής όπως για παράδειγμα, η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου. (53-55, 98).

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α) εμπλέκονται και στην παθογένεια της ΧΑΠ, πιθανότατα προάγοντας τη μη ειδική φλεγμονή του βρογχικού δέντρου (99, 100, 169-172). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου απελευθερώνονται οι κυτοκίνες, καθώς και η αλληλουχία των γεγονότων μέχρι την εμφάνιση της φλεγμονής του βρογχικού δέντρου παραμένει αδιευκρίνιστος, αποτελεί δε αντικείμενο συνεχιζόμενης μελέτης. Ιδιαίτερα σημαντικός στην παθογένεια της ΧΑΠ φαίνεται να είναι ο ρόλος της ιντερλευκίνης-8 μίας κυτοκίνης της οποίας η παραγωγή είναι βέβαιο ότι επάγεται και από την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη (173). Πρόσφατες μελέτες έχουν τεκμηριώσει και τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της ιντερλευκίνης-8 για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ΧΑΠ (174).

Έτσι είναι δυνατό να υποθέσει κανείς ότι η λοίμωξη από *H. pylori* θα μπορούσε, μέσω της δράσης των παραγόμενων κυτοκινών, και σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς, γενετικούς και άγνωστους ακόμα παράγοντες να προκαλέσει τη ΧΑΠ.

Ένας άλλος μηχανισμός ο οποίος θα μπορούσε να ερμηνεύσει την σχέση *H. pylori* και ΧΑΠ είναι η ασυμπτωματική εισρόφηση στελεχών *H. pylori*. Η, πιθανή, παρουσία των μικροβιακών αυτών στελεχών στο βρογχικό δέντρο θα μπορούσε, θεωρητικά, να προκαλέσει μία μη ειδική φλεγμονή. Η υπόθεση όμως αυτή δεν έχει καμμία υποστήριξη από ερευνητικά δεδομένα. Μέχρι σήμερα δεν έχει επιτευχθεί η απομόνωση του *H. pylori* από βρογχικό ιστό ή

βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL). Στη βιβλιογραφία υπάρχει μία μόνο μελέτη σε μικρό αριθμό νοσηλευόμενων ασθενών οι οποίοι βρίσκονταν σε μηχανική υποστήριξη αναπνοής και στις ενδοτραχειακές εκκρίσεις των οποίων απομονώθηκε *H. pylori* (175). Τα αποτελέσματα, όμως, αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια. Σε μία πρόσφατη μάλιστα αναφορά δεν ανιχνεύθηκε το ελικοβακτηρίδιο στις βρογχικές εκκρίσεις ασθενών με βρογχεκτασίες πνευμόνων (176).

Ένα σημαντικό, τέλος, αποτέλεσμα της μελέτης μας είναι η απουσία συσχέτισης μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και βαρύτητας της ΧΑΠ, όπως η τελευταία καθορίζεται με βάση τις σπιρομετρικές παραμέτρους και το στάδιο της νόσου.

Η απουσία συσχέτισης (η οποία ισχύει και για το σύνολο των ελικοβακτηριδιακών στελεχών και για τα CagA-θετικά στελέχη) διαπιστώνεται για πρώτη φορά καθώς δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία προγενέστερη μελέτη στην οποία να ελέγχεται η σχέση *H. pylori* και βαρύτητας ΧΑΠ. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως ένδειξη για τον περιορισμένο ρόλο τον οποίο διαδραματίζει το ελικοβακτηρίδιο στην εξέλιξη της ΧΑΠ. Αν και φαίνεται ότι υπάρχει το θεωρητικό υπόβαθρο το οποίο θα δικαιολογούσε τη συμμετοχή του στην παθογένεση της νόσου, δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία να το σχετίζουν με επιδείνωση της. Αν συνέβαινε κάτι τέτοιο θα ανέμενε κανείς αυξημένο επιπολασμό της λοίμωξης (ή τουλάχιστον των CagA + μολυσματικών στελεχών) μεταξύ των ασθενών με βαρύτερη νόσο

Στο μέλλον, είναι βέβαιο ότι απαιτούνται μελέτες στις οποίες να προσδιορίζεται τόσο ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΧΑΠ σε *H. pylori* οροθετικούς ασθενείς όσο και η επίδραση της εκκρίωσης του *H. pylori* στη

φυσική ιστορία της ΧΑΠ. Επίσης, οι υπεύθυνοι για αυτή τη συσχέτιση παθογενετικοί μηχανισμοί χρήζουν διερεύνησης. Τέλος, είναι βέβαιο ότι οι μελλοντικές έρευνες πρέπει να επικεντρώνονται στον επιπολασμό τόσο των *cagA* θετικών στελεχών ελικοβακτηριδίου όσο και των προφλεγμονωδών παραγόντων που επάγονται από αυτά σε ασθενείς με ΧΑΠ.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνηγορούν υπέρ των ακόλουθων συμπερασμάτων

1. Ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από το αυξημένο ποσοστό θετικών IgG αντισωμάτων έναντι του *H pylori*, καθώς και τις αυξημένες συγκεντρώσεις των αντισωμάτων αυτών συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές σε προτυποποιημένους ως προς την ηλικία, το φύλο και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο μάρτυρες.
2. Ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό λοίμωξης από τα ιδιαίτερα λοιμογόνα στελέχη ελικοβακτηριδίου τα οποία εκφράζουν την πρωτεΐνη CagA [CagA (+) στελέχη *H pylori*]. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από το αυξημένο ποσοστό θετικών IgG αντισωμάτων έναντι των συγκεκριμένων στελεχών, καθώς και τις αυξημένες συγκεντρώσεις των αντισωμάτων συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές σε προτυποποιημένους ως προς την ηλικία, το φύλο και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο μάρτυρες.
3. Η παρουσία του ελικοβακτηριδίου δε φαίνεται να σχετίζεται, θετικά ή αρνητικά, με τη βαρύτητα της νόσου καθώς:
  - Οι μέσες τιμές των σπιρομετρικών παραμέτρων οι οποίες αντανακλούν τη βαρύτητα νόσου (FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC) δε διαφέρουν μεταξύ *H pylori* (+) και *H pylori* (-) ασθενών με ΧΑΠ



- Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ποσοστών αντι-IgG Η pylori θετικότητας στα διάφορα στάδια ΧΑΠ.
4. Η παρουσία των CagA (+) ιδιαίτερα λοιμογόνων στελεχών ελικοβακτηριδίου δε φαίνεται να σχετίζεται, θετικά η αρνητικά, με τη βαρύτητα της νόσου καθώς:
- Οι μέσες τιμές των σπυρομετρικών παραμέτρων οι οποίες αντανακλούν τη βαρύτητα νόσου (FEV1, FEV1/FVC) δε διαφέρουν μεταξύ μολυνθέντων με CagA (+) και CagA (-) στελέχη ασθενών με ΧΑΠ
  - Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ποσοστών αντι-IgG CagA θετικότητας στα διάφορα στάδια βαρύτητας ΧΑΠ.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασθενείς με πεπτικό έλκος εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) . Το κάπνισμα το οποίο αποτελεί κοινό προδιαθετικό παράγοντα και για τα δύο αυτά νοσήματα έχει ενοχοποιηθεί για τη συσχέτιση αυτή Όμως, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα, ίσως, παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό *H. pylori* λοίμωξης Είναι γνωστό ότι σε ορισμένους ασθενείς η λοίμωξη από *H. pylori* ενεργοποιεί την απελευθέρωση μίας σειράς προφλεγμονωδών κυτοκινών. Υπεύθυνα για την παραγωγή αυτών των κυτοκινών θεωρούνται τα ιδιαίτερα λοιμογόνα στελέχη *H. pylori* τα οποία παράγουν την πρωτεΐνη CagA. Οι προφλεγμονώδεις αυτές κυτοκίνες εμπλέκονται και στην παθογένεια της ΧΑΠ, πιθανότατα προάγοντας τη μη ειδική φλεγμονή του βρογχικού δέντρου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του επιπολασμού της *H. pylori* λοίμωξης και ιδιαίτερα των CagA θετικών λοιμογόνων στελεχών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Επίσης, επιχειρήθηκε η συσχέτιση της οροθετικότητας για το *H. pylori* και για τα CagA θετικά στελέχη του με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους της ΧΑΠ (σπιρομετρικός έλεγχος και βαρύτητα της νόσου)

Συνολικά μελετήθηκαν 126 ασθενείς με ΧΑΠ (88 άντρες and 38 γυναίκες με ηλικία  $61.3 \pm 8.1$  έτη) και 126 μάρτυρες, προτυποποιημένοι κατά φύλο ηλικία και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Όλα τα άτομα τα οποία συμπεριελήφθησαν στη μελέτη (ασθενείς και μάρτυρες) υποβλήθηκαν σε ενζυμική ανοσοπροσοφορική μέθοδο προσδιορισμού [enzyme-linked immunosorbent assay (elisa)] των IgG αντισωμάτων για το *H. pylori* και την πρωτεΐνη CagA. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΑΠ υποβλήθηκαν σε σπιρομετρικό

έλεγχο (FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC) και σε συνακόλουθη σταδιοποίηση της βαρύτητας της νόσου

Ο επιπολασμός της *H pylori* λοίμωξης ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με τους μάρτυρες. [77.8% έναντι 54.7% αντίστοιχα ( $p < 0.001$ )]. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από CagA (+) *H pylori* στελέχη ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με τους μάρτυρες [53.9% έναντι 29.3% αντίστοιχα ( $p < 0.001$ )]. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν σημαντικά υψηλότερη μέση συγκέντρωση τόσο anti-*H. pylori* IgG (118.3±24.4 vs 61.9±12.9 U/ML,  $p < 0.001$ ) όσο και anti-CagA IgG antibodies (33.8±3.4 vs 19.0±1.5 U/ML,  $p < 0.001$ ).

Οι σπυρομετρικές παράμετροι δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των *H pylori* (+) και *H pylori* (-) ασθενών με ΧΑΠ (FEV<sub>1</sub>: 61.5±18.9%, FEV<sub>1</sub>/FVC 63.0± 4.9%, έναντι FEV<sub>1</sub>: 63.5±17.9%, FEV<sub>1</sub>/FVC: 63.9± 4.6%, αντίστοιχα,  $p > 0.05$ ). Παρομοίως, οι σπυρομετρικές παράμετροι δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των CagA(+) και CagA (-) ασθενών με ΧΑΠ (FEV<sub>1</sub>: 59.1±9.7%, FEV<sub>1</sub>/FVC 62.4± 5.1%, έναντι FEV<sub>1</sub>: 65.4±6.3%, FEV<sub>1</sub>/FVC: 64.3± 4.3%, αντίστοιχα,  $p > 0.05$ ) Τέλος, δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών αντι- *H pylori* IgG θετικότητας και αντι-CagA IgG θετικότητας στα διάφορα στάδια ΧΑΠ.

Με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε ασθενείς με ΧΑΠ και ιδιαίτερα των λοιμογόνων CagA (+) στελεχών τα οποία ενοχοποιούνται για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (όμοιες με αυτές που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΧΑΠ) θεωρείται πιθανός ο παθογενετικός ρόλος του ελικοβακτηριδίου στη ΧΑΠ. Αντίθετα, περιορισμένος φαίνεται να είναι ο ρόλος τον οποίο διαδραματίζει το

ελικοβακτηρίδιο στην εξέλιξη της νόσου, καθώς δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της H pylori οροθετικότητας και της CagA οροθετικότητας με τη βαρύτητα της ΧΑΠ Σίγουρα στο μέλλον απαιτούνται μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών οι οποίες να ελέγχουν την ορθότητα των ευρημάτων μας.

## SUMMARY

An increased seroprevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and especially of the high virulent cytotoxin-associated gene-A (CagA) positive strains has been found in several extragastrointestinal pathologies, characterized by activation of inflammatory mediators. Moreover, it has been reported that the risk of chronic bronchitis may be increased in *H. pylori* infected patients. The aim of the present study was to assess the seroprevalence of *H. pylori* and in particular of CagA-positive virulent strains in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

We evaluated 126 COPD patients (88 males and 38 females, aged  $61.3 \pm 8.1$  years) and 126, age and sex-matched, control subjects. All subjects enrolled underwent an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) IgG serologic test for *H. pylori* and CagA protein.

The prevalence of *H. pylori* infection in patients and controls was 77.8% and 54.7% respectively ( $p < 0.001$ ) and that of CagA-positive *H. pylori* infection was 53.9% and 29.3% respectively ( $p < 0.001$ ). Moreover, COPD patients had a significantly increased mean serum concentration of both anti-*H. pylori* IgG ( $118.3 \pm 24.4$  vs  $61.9 \pm 12.9$  U/ML,  $p < 0.001$ ) and anti-CagA IgG antibodies ( $33.8 \pm 3.4$  vs  $19.0 \pm 1.5$  U/ML,  $p < 0.001$ ). Finally, no statistically significant difference, as regards the spirometric values, was detected between *H. pylori* infected COPD patients and uninfected ones.

In conclusion, *H. pylori* infection and especially infection with CagA positive strains may be associated with the pathogenesis of COPD. On the other hand no association with disease progression was detected. Further

studies should be undertaken to clarify the potential underlying pathogenetic mechanisms.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;16:1311-5
2. Megraud F, Bonnet F, Garnier M, Lamouliatte H. Characterization of "Campylobacter pyloridis" by culture, enzymatic profile, and protein content : *J Clin Microbiol*. 1985 ;22:1007-10
3. Romaniuk PJ, Zoltowska B, Trust TJ, Lane DJ, Olsen GJ, Pace NR, Stahl DA. *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp *J Bacteriol*. 1987 ;169:2137-41
4. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* *Med J Aust*. 1985; 142:436-9
5. Morris A, Nicholson G Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH *Am J Gastroenterol*. 1987 ;82:192-9
6. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection *N. Engl J Med* 2002; 347:1175-1186
7. Ferguson DA Jr, Li C, Patel NR, Mayberry WR, Chi DS, Thomas E. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva *J Clin Microbiol*. 1993 ;31:2802-4
8. Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, Graham DY, el-Zaatari FA Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction *J Clin Microbiol*. 1993;31:783-7

9. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF, Quirke P PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients *Lancet*. 1993;341:447
10. Mitchell HM, Lee A, Carrick J Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person-to-person transmission of *C. Pylori* *Scand J Gastroenterol*. 1989 ;24:396-400
11. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, Forman D Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life *BMJ*. 1994 ;308:750-3
12. Paterson WL, Graham DY *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors *Gastrointestinal and liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002, p:732-746
13. Apostolopoulos P, Vafiadis-Zouboulis I, Tzivras M, Kourtessas D, Katsilambros N, Archimandritis A *Helicobacter pylori* (*H pylori*) infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile *BMC Gastroenterol*. 2002 ;16:11-15
14. Go MF, Crowe SE Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori* *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:649-70
15. Logan RP Adherence of *Helicobacter pylori* *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 ;10 Suppl 1:3-15
16. Blaser MJ, Atherton JC *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease : *J Clin Invest*. 2004 ;113:321-33



17. Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production *Gastroenterology*. 2002 ;123:414-24
18. Apel I, Jacobs E, Kist M, Bredt W Antibody response of patients against a 120 kDa surface protein of *Campylobacter pylori* *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hyg [A]*. 1988 ;268:271-6
19. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 ;93:14648-53
20. Ritter A, Blum G, Emody L, Kerenyi M, Bock A, Neuhierl B, Rabsch W, Scheutz F, Hacker J tRNA genes and pathogenicity islands: influence on virulence and metabolic properties of uropathogenic *Escherichia coli* *Mol Microbiol*. 1995 ;17:109-21
21. Blum G, Falbo V, Caprioli A, Hacker J Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Prs-fimbriae and alpha-hemolysin form the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96 *FEMS Microbiol Lett*. 1995 ;126:189-95
22. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion : *Science*. 2000 ;287:1497-500
23. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, Hatakeyama M SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein *Science*. 2002;295:683-6

24. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa Gastroenterology. 1996 ;110:1744-52
25. Nedrud JG, Blanchard SS, Czinn SJ. Helicobacter pylori inflammation and immunity Helicobacter. 2002;7 Suppl 1:24-9
26. Rubin CE Are there three types of Helicobacter pylori gastritis? Gastroenterology. 1997 ;112:2108-10
27. Lee EL, Feldman M Gastritis and other gastropathies. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors Gastrointestinal and liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002, p:810-823
28. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 Am J Surg Pathol. 1996 ;20:1161-81
29. Urakami Y, Kimura M, Seki H. Gastric metaplasia and Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1997 ;92:795-9
30. Spechler SJ. Peptic ulcer disease and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors Gastrointestinal and liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002, p:747-781
31. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannenbaum S, Collazos T, Ruiz B Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up Cancer Res. 1990; 50:4737-40

32. Correa P Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention *Cancer Res.* 1992 ;52:6735-40
33. Genta RM, Hamner HW, Graham DY Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy : *Hum Pathol.* 1993 ;24:577-83
34. Wotherspoon AC Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med.* 1998;289-99
35. Steinbach G, Ford R, Guber G, Sample D, Hagemester FB, Lynch PM, McLaughlin PW, Rodriguez MA, Romaguera JE, Sarris AH, Younes A, Luthra R, Manning JT, Johnson CM, Lahoti S, Shen Y, Lee JE, Winn RJ, Genta RM, Graham DY, Cabanillas FF Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial *Ann Intern Med.* 1999; 131:88-95
36. Megraud F How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed *Gastroenterology.* 1997 ;113(6 Suppl):S93-8
37. Megraud F The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future : *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Suppl 1:S13-5
38. Atherton JC Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 ;11 Suppl 1:11-20
39. Rautelin H, Lehours P, Megraud F Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection *Helicobacter.* 2003;Suppl 1:13-20
40. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group

- (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 ;16:167-80
41. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutierrez JP, Maldonado-Garza HJ, Perez-Perez GI. Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* *Can J Gastroenterol.* 2003;17:101-6
42. Cutler AF, Prasad VM Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication *Am J Gastroenterol.* 1996;91:85-8
43. Gilger MA, Tolia V, Johnson A, Rabinowitz S, Jibaly R, Elitsur Y, Chong S, Rosenberg A, Gold B, Rosenthal P, Elkayam O, Marchildon P, Peacock J The use of an oral fluid immunoglobulin G ELISA for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children *Helicobacter.* 2002 ;7:105-10
44. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection. Fact and fiction. *Dig Dis Sci* 1999;44:229-236
45. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, Ojetti V, Candelli M, Sanz Torre E, Lorenzo AD, Anti M, Pretolani S, Gasbarinni G. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut* 1999;45(Suppl 1): 9-12
46. Crabtree JE. Role of cytokines in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced mucosal damage. *Dig Dis Sci* 1998; 43(Suppl 9): 46-55

47. Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini G, Chisholm SA Helicobacter pylori and Extragastric Diseases - Other Helicobacters : Helicobacter. 2004; Suppl 1:57-66
48. Cook PJ, Lip GY Infectious agents and atherosclerotic vascular disease QJM. 1996 ;89:727-35
49. Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients Br Med J 1988 ;296:1156-60
50. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease Br Heart J. 1994 ;71:437-9
51. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M Prospective relations between Helicobacter pylori infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men Heart. 1996 ;75:568-72
52. Coles KA, Knuiaman MW, Plant AJ, Riley TV, Smith DW, Divitini ML A prospective study of infection and cardiovascular diseases: the Busselton Health Study Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003 ;10:278-82
53. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, Fedeli G, Gasbarrini G, Maseri A Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease Circulation. 1998;97:1675-9
54. Singh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ Prospective analysis of the association of infection with CagA

- bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease *Heart*. 2002 ;88:43-6
55. Aceti A, Are R, Sabino G, Fenu L, Pasquazzi C, Quaranta G, Zechini B, Terrosu P *Helicobacter pylori* active infection in patients with acute coronary heart disease *J Infect*. 2004 ;49:8-12
56. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis : *Heart*. 2003 ;89:993-7
57. Lind L Circulating markers of inflammation and atherosclerosis *Atherosclerosis*. 2003 Aug;169:203-14
58. Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloiro M, Riezzo G, Amati L, Caradonna L, Di Leo A Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2001;23:13-24
59. Mehmet N, Refik M, Harputluoglu M, Ersoy Y, Aydin NE, Yildirim B Serum and gastric fluid levels of cytokines and nitrates in gastric diseases infected with *Helicobacter pylori* *New Microbiol*. 2004 ;27:139-48
60. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Omeprazole and regulation of cytokine profile in *Helicobacter pylori*-infected patients with duodenal ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2000 ;47:1301-1304
61. Sung JJ, Sanderson JE Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease *Heart*. 1996 ;76:305-7
62. Barton SG, Winrow VR, Rampton DS, Crabtree JE, Beales IL, Calam J Circulating antibodies to the 60-kD heat shock protein (hsp) family in

- patients with *Helicobacter pylori* infection *Clin Exp Immunol.* 1998 ;112:490-4
63. Danesh J, Collins R, Peto R Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997 9;350:430-6
64. Fraser AG, Scragg RK, Cox B, Jackson R *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction: *Intern Med J.* 2003 ;33:267-72
65. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. : *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:273-82
66. Valsecchi R, Pigatto P Chronic urticaria and *Helicobacter pylori* *Acta Derm Venereol.* 1998 Nov;78:440-2
67. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection : *Int Arch Allergy Immunol.* 1999 ;119:60-3
68. Rebola A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol.* 1994 ;89(9):1603-4
69. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea *Am J Gastroenterol.* 1998 ;93:220-2
70. Showji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases *Microbiol Immunol.* 1996;40:499-503
71. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, Reinauer H Schonlein-Henoch purpura associated with gastric



- Helicobacter pylori infection J Am Acad Dermatol. 1995;33(5 Pt 2):876-9
72. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Buchler M, Lorette G. Schonleihenoch purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection : Dermatology. 1997;194:86
73. Gasbarrini A, Franceschi F Autoimmune diseases and Helicobacter pylori infection Biomed Pharmacother. 1999 ;53:223-6
74. Fox JG, Li X, Yan L, Cahill RJ, Hurley R, Lewis R, Murphy JC Chronic proliferative hepatitis in A/JCr mice associated with persistent Helicobacter hepaticus infection: a model of helicobacter-induced carcinogenesis : Infect Immun. 1996;64:1548-58
75. Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadstrom T Identification of Helicobacter pylori and other Helicobacter species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis J Clin Microbiol. 2000 ;38:1072-6
76. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, Ericson RL, Lau CN, Correa P, Araya JC, Roa I Hepatic Helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis Gastroenterology. 1998 ;114:755-63
77. Leong RW, Sung JJ. Review article: Helicobacter species and hepatobiliary diseases Aliment Pharmacol Ther. 2002 ;16:1037-45
78. Zullo A, Hassan C, Morini S. Hepatic encephalopathy and Helicobacter pylori: a critical reappraisal J Clin Gastroenterol. 2003 ;37:164-8



79. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 1998 ;93:726-31
80. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Resp Crit Care Med* 1997, 156: 1436-1439
81. Nelson S, Summer WR, Mason CM. The role of the inflammatory response in chronic bronchitis: therapeutic implications. *Semin Respir Infect* 2000 ;15:24-31
82. Silva JR, Jones JA, Cole P, Poulter L. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax* 1989;44:668-673
83. Langman MJ, Cooke AR. Gastric and duodenal ulcer and their associated diseases. *Lancet* 1976;1:680-83
84. Kellow JE, Tao Z, Piper DW. Ventilatory function in chronic peptic ulcer. *Gastroenterology* 1986; 91:590-595
85. Lundegardh G, Helmick C, Zack M, Adami HO. Mortality among patients with partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Dig Dis Sci.* 1994;39:340-346
86. Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:81-86
87. Arora OP, Kapoor CP, Sobti P. Study of gastroduodenal abnormalities in chronic bronchitis and emphysema. *Am J Gastroenterol* 1968;50:289-296

88. Bonnevie O. Causes of death in duodenal and gastric ulcer. *Gastroenterology* 1977;73:1000-1004
89. Gaselli M, Zaffoni E, Ruina M, Sartori S, Trevisani L, Ciaccia A, Alvisi V, Fabbri L, Papi A. Helicobacter pylori and chronic bronchitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:828-830
90. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Andersen LP, Bonnevie O. Association of Helicobacter pylori infection with lifestyle, chronic disease, body indices and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health* 2000; 28:32-40
91. Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, Alepopoulou D, Paizis I, Philippou N. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol* 2002;37:332-335
92. Ogihara A, Kikuchi S, Hasegawa A, Kurosawa M, Miki K, Kaneko E, Mizukoshi H. Relationship between Helicobacter pylori infection and smoking and drinking habits. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ;15:271-276
93. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection: cross sectional study. *BMJ* 1997 6;315:1489-1492
94. Parasher G, Eastwood GL. Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:843-853
95. Perri F, Clemente R, Festa V, De Ambrosio CC, Quitadamo M, Fusillo M et al. Serum tumour necrosis factor-alpha is increased in patients with Helicobacter pylori infection and CagA antibodies. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 ;31:290

96. Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloiro M, Riezzo G et al. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:13-24
97. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Omeprazole and regulation of cytokine profile in *Helicobacter pylori*-infected patients with duodenal ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2000 ;47:1301-
98. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains with risk of coronary artery disease. *Heart* 2000;84:267-271
99. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Resp Crit Care Med* 1997, 156: 1436-1439
100. Nelson S, Summer WR, Mason CM. The role of the inflammatory response in chronic bronchitis: therapeutic implications. *Semin Respir Infect* 2000 ;15:24-31
101. Daniel TM. Tuberculosis In Harrison's Principles of internal medicine 14<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill inc, 1998, p:710-718
102. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, Wang ZL, Lee A, Hazell SL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992;166:149-53
103. Woetje KF, Kilo CM, Johnson K, Primack J, Frases VJ. Tuberculin skin test of hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:561-65

104. Sanaka M, Kuyama Y, Iwasaki M, Hanada Y, Tsuchiya A, Haida T, Hiramasa S, Yamaoka S, Yamanaka M. No difference in seroprevalences of *Helicobacter pylori* infection between patients with pulmonary tuberculosis and those without. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:331-34
105. Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M, Iwasaki M. Decrease of serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG antibodies during antituberculosis therapy: the possible eradication by Rifampicin and Streptomycin. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1983-84
106. Heep M, Beck D, Bayerdorffer E, Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanisms in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999;43:1497-99
107. Filippou N, Roussos A, Tsimboukas F, Tsimogianni A, Anastasakou E, Mavrea S. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:189
108. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Bozon MV, Ugliarolo AM, Turbay D, Cohen C, Yunis EJ. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998;29:2262-28
109. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kato T, Kohli Y. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1994;343:542-43
110. Cole PJ. Bronchiectasis In RL Brewis, B Corrin, DM Geddes, GJ Gibson, editors. *Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1995:1286-1317

111. Tsang KW, Lam SK, Lam WK, Karlberg J, Wong BC, Yew WW, Ip MS. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in active bronchiectasis *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1047-1051
112. Mitz HS, Farber SS. Demonstration of *Helicobacter pylori* in tracheal secretions. *J Am Osteopath Assoc* 1993;93:87-91
113. Eller J, Lapa JR, Poulter RW, Lode H, Cole PJ. Cells and cytokines in chronic bronchial infection *Ann NY Acad Sci* 1994;725:331-45
114. Ilvan A, Ozturkeri H, Capraz F, Cermik H, Kunter E Investigation of *Helicobacter pylori* in bronchoscopic lung specimens of young male patients with bronchiectasis but without gastrointestinal symptoms *Clin Microbiol Infect.* 2004 ;10:257-60
115. Gocyk W, Nikliski T, Olechnowicz H, Duda A, Bielanski W, Konturek P, Konturek S. *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000;6:1085-1092
116. Zhou Q, Yang Z, Yang J, Tian Z, Zhang H. The diagnostic significance of gastrin measurement of bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer. *J Surg Oncol* 1992;50:121-24
117. Zhou Q, Zhang H, Pang X, Yang J, Tain Z, Wu Z, Yang Z. Pre- and postoperative sequential study on the serum gastrin level in patients with lung cancer. *J Surg Oncol* 51:22-25
118. Dowlati A, Bury T, Corhay JL, Weber T, Lamproye A, Mendes P, Radermecker M. Gastrin levels in serum and bronchoalveolar lavage of patients with lung cancer: comparison with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:1270-72

119. Tsang KW, Lam WK, Chan KN, Hu W, Wu A, Kwok E, Zheng L, Wong BC, Lam SK. Helicobacter pylori seroprevalence in asthma. *Respiratory medicine* 2000;94:756-59
120. Mannino DM Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology : *Respir Care*. 2003 ;48:1185-93
121. Skrepnek GH, Skrepnek SV Epidemiology, clinical and economic burden, and natural history of chronic obstructive pulmonary disease and asthma *Am J Manag Care*. 2004 ;10:S129-38
122. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ;163:1256-76
123. Hogg JC Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease *Lancet*. 2004 21;364(9435):709-21
124. Sun G, Stacey MA, Vittori E, Marini M, Bellini A, Kleimberg J, Mattoli S Cellular and molecular characteristics of inflammation in chronic bronchitis *Eur J Clin Invest*. 1998 ;28:364-72
125. Rennard SI Overview of causes of COPD. New understanding of pathogenesis and mechanisms can guide future therapy *Postgrad Med*. 2002 ;111(6):28-30, 33-4, 37-8
126. Chung KF Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J Suppl*. 2001;34:50s-59s

127. Needham M, Stockley RA Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history Thorax. 2004 ;59:441-5
128. Jaakkola MS Environmental tobacco smoke and health in the elderly Eur Respir J. 2002 ;19:172-81
129. Bohadana A, Teculescu D, Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction in smokers Respir Med. 2004 ;98:139-51
130. Siafakas NM, Tzortzaki EG Few smokers develop COPD. Why? Respir Med. 2002 ;96:615-24
131. Gourgoulianis KI, Katikos P, Moraitis M, Argiriou N, Molyvdas PA Chronic bronchitis in rural and industrial areas : Ann Agric Environ Med. 2000;7:29-31
132. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD Health effects and sources of indoor air pollution. Part I Am Rev Respir Dis. 1987 ;136:1486-508
133. Viegi G, Di Pede C Chronic obstructive lung diseases and occupational exposure Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002 ;2:115-21
134. Prescott E, Godtfredsen N, Vestbo J, Osler M Social position and mortality from respiratory diseases in males and females Eur Respir J. 2003 ;21:821-6
135. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey Am J Epidemiol. 2002 15;156:738-46

136. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X  
Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J*. 2003 ;21:347-60
137. Biskobing DM COPD and osteoporosis : *Chest*. 2002 ;121:609-20
138. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death *N Engl J Med*. 1976 13;294:1071-5
139. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Meade TW Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels *Thromb Haemost*. 2000 ;84:210-5
140. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis *Thorax*. 2004 1;59:574-80
141. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 15;164:1008-11
142. Hayashi S Latent adenovirus infection in COPD *Chest*. 2002 ;121(5 Suppl):183S-187S
143. Hogg JC Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 15;164(10 Pt 2):S71-5



144. Megraud F. The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9: S13-15
145. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL,. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta analysis. *Alimen Pharmacol Ther* 1999;13:857-864
146. The ESRC Review of Government Social Classifications. Office of National Statistics. Διαθέσιμο στο διαδίκτυο στην ιστοσελίδα [www.statistics.gov.uk](http://www.statistics.gov.uk)
147. Δ. Τριχόπουλου Ιατρική στατιστική Αρχές και μέθοδοι βιοιατρικής στατιστικής. Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνος. Αθήνα 1995
148. Kazerouni N, Alverson CJ, Redd SC, Mott JA, Mannino DM. Sex differences in COPD and lung cancer mortality trends--United States, 1968-1999 : *J Womens Health (Larchmt)*. 2004 ;13:17-23
149. Caracta CF Gender differences in pulmonary disease *Mt Sinai J Med*. 2003;70:215-24.
150. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N; COPD group of the Hellenic Thoracic Society Prevalence of COPD in Greece *Chest*. 2004 ;125:892-900
151. Prescott E, Lange P, Vestbo J Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study *Eur Respir J*. 1999 ;13:1109-14
152. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease *Thorax*. 1999 ;54:737-41

153. Tzonou A, Maragoudakis G, Trichopoulos D, Zavitsanos X, Dimopoulou I, Toupadaki N, Kremastinou J Urban living, tobacco smoking, and chronic obstructive pulmonary disease: a study in Athens *Epidemiology*. 1992 3:57-60
154. Vineis P, Airoldi L, Veglia P, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, Dunning A, Garte S, Gormally E, Hainaut P, Malaveille C, Matullo G, Peluso M, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Boeing H, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-De-Mesquita B, Peeters P, Berglund G, Hallmans G, Saracci R, Riboli E. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ*. 2005 5;330(7486):277.
155. Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:1959–87
156. Yamaoka Y, Osato MS, Sepulveda AR, Gutierrez O, Figura N, Kim JG, Kodama T, Kashima K, Graham DY Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori*: separation of *H. pylori* from East Asian and non-Asian countries *Epidemiol Infect*. 2000 ;124:91-6
157. Kauser F, Khan AA, Hussain MA, Carroll IM, Ahmad N, Tiwari S, Shouche Y, Das B, Alam M, Ali SM, Habibullah CM, Sierra R, Megraud F, Sechi LA, Ahmed N. The *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* is disrupted in the majority of patient isolates from different human populations : *J Clin Microbiol*. 2004;42:5302-8

158. Owen RJ, Peters TM, Varea R, Teare EL, Saverymuttu S  
Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori* in England: prevalence  
of cag pathogenicity island markers and IS605 presence in relation to  
patient age and severity of gastric disease. *FEMS Immunol Med  
Microbiol.* 2001 ;30(1):65-71
159. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatino B, Su W, Pan Z,  
Garcia C, Hernandez V, Valdez Y, Mistry RS, Gilman RH, Yuan Y, Gao  
H, Alarcon T, Lopez-Brea M, Balakrish Nair G, Chowdhury A, Datta S,  
Shirai M, Nakazawa T, Ally R, Segal I, Wong BC, Lam SK, Olfat FO,  
Boren T, Engstrand L, Torres O, Schneider R, Thomas JE, Czinn S,  
Berg DE. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different  
human populations *J Bacteriol.* 2000 ;182:3210-8
160. Stemermann GN, Marcus EB, Buist AS, Maclean CJ. Relative  
impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk:  
A prospective study of Japanese men in Hawaii. *Gastroenterology*  
1989; 96:1419-1424
161. Aldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB, Wing AL,  
Willett WC. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the  
risk of duodenal ulcer in men *Epidemiology.* 1997 ;8:420-4
162. Chan FK, Leung WK Peptic-ulcer disease *Lancet.* 2002  
21;360(9337):933-41
163. Smoot DT, Go MF, Cryer B. Peptic ulcer disease *Prim Care.*  
2001 ;28:487-503

164. Vestbo J, Lange P . Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 1;166:329-32
165. Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R, Duffett S, Crocombe W, Brauholtz D, Richards ID, Dowell AC, Forman D; Leeds HELP Study Group. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection *Int J Epidemiol.* 2002 ;31:624-31
166. Janssen MJ, Laheij RJ, Jansen JB, de Boer WA The influence of pretreatment on cure rates of *Helicobacter pylori* eradication *Neth J Med.* 2004 ;62:192-6
167. Miwa H, Sakaki N, Sugano K, Sekine H, Higuchi K, Uemura N, Kato M, Murakami K, Kato C, Shiotani A, Ohkusa T, Takagi A, Aoyama N, Haruma K, Okazaki K, Kusugami K, Suzuki M, Joh T, Azuma T, Yanaka A, Suzuki H, Hashimoto H, Kawai T, Sugiyama T Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study of 4940 patients : *Helicobacter.* 2004 ;9:9-16.
168. Roussos A, Philippou N, Gourgoulianis KI *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review *World J Gastroenterol.* 2003 ;9:5-8
169. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-34

170. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2001;34:S50-59
171. Pitsiou G, Kyriazis G, Hatzisi O, Argyropoulou P, Mavrofridis E, Patakas D. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight levels, weight loss and tissue oxugeneration in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:504-98
172. Barnes PJ Mediators of chronic obstructive pulmonary disease *Pharmacol Rev.* 2004 ;56:515-48
173. Di Stefano A, Capelli A, Donner CF Role of interleukin-8 in the pathogenesis and treatment of COPD *Chest.* 2004 ;126(3):676-8.
174. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study *Chest.* 2004 ;126:926-34
175. Mitz HS, Farber SS. Demonstration of *Helicobacter pylori* in tracheal secretions: *J Am Osteopath Assoc.* 1993 ;93:87-91
176. Ilvan A, Ozturkeri H, Capraz F, Cermik H, Kunter E. Investigation of *Helicobacter pylori* in bronchoscopic lung specimens of young male patients with bronchiectasis but without gastrointestinal symptoms *Clin Microbiol Infect.* 2004 ;10:257-60