

УДК 616.24-006.6-02:613.84

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ганцева Х.Х., *Азнабаева Л.Ф., Афлятунова С.Ф.

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»,
*Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа,
e-mail: aflsveta@yandex.ru*

Было проведено исследование сыворотки крови 90 больных ХОБЛ, в том числе 30 – в сочетании с абсцессом легкого и 30 – раком легкого (РЛ). Группу контроля составили 21 практически здоровых человек. Определяли антитела острого периода к герпесвирусам: класса М – к вирусу простого герпеса типа 1 и 2; IgM – к цитомегаловирусу; иммуноглобулинов классов G и M к предраннему белку цитомегаловируса (PEA), IgM к капсидному белку вируса Эпштейн-Барра и IgG – к раннему антигену EA вируса. Выявлено, что ХОБЛ сопровождается реактивацией вирусов из семейства *Herpesviridae*, особенно в случаях сочетания с абсцессом и раком легкого. Наибольшая часть (70 %) отмечается реактивацией цитомегаловирусов и вирусов Эпштейн-Барра. Установлено повышение показателя ассоциированности различных видов герпесвирусов (выявление антител к двум и более вирусам) с 0 % (в группе контроля) до 9,1 % при изолированном ХОБЛ и ХОБЛ с абсцессом легкого и до 23,3 % – в случаях озлокачествления ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, герпесвирусные инфекции, хронический воспалительный процесс

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – экологически опосредованное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой или необратимой бронхиальной обструкции, вызванной продуктивной неспецифической персистирующей воспалительной реакцией [3]. По прогнозу экспертов ВОЗ на период до 2020 г., ХОБЛ

станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но и войдет в число лидирующих причин смертельных исходов [5].

Длительное изменение структуры ткани легких и бронхов, неадекватность иммунного ответа способствуют присоединению бактериальных инфекций с развитием гнойного воспаления (абсцесс).

Установлено, что при различных дисрегуляторных изменениях легочного эпителия на фоне хронического воспалительного заболевания легких существует предполагаемый злокачественный потенциал [1, 7, 8].

Еще Б.Е. Петерсон (1970) относил к предраковым заболеваниям легких хронический бронхит, пневмосклероз, хронические нагноительные процессы в легких, некоторые формы хронического туберкулеза, аденому бронха, кисты, поликистоз, доброкачественные опухоли легких. Тогда как другие исследователи (Вагнер Р.И. и др., 1986; Напалков Н.П. и др., 1982) считают вышеперечисленные процессы фоновым состоянием, предшествующим и способствующим возникновению рака легкого. Эти заболевания приводят к постепенным (в течение 15-20 лет) морфологическим изменениям слизистой оболочки бронхиального дерева.

В хроническом воспалении слизистых оболочек дыхательных путей немаловажная роль отводится возбудителям внутриклеточного типа паразитирования [6]. Персистирующие микроорганизмы у больных ХОБЛ – важный элемент, поддерживающий хроническое воспаление не столько непосредственно, сколько опосредованно, через активацию клеток-эффекторов: нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток [6]. Однако сведения о роли длительного персистирования вирусов при ХОБЛ единичны [4].

Известно, что герпесвирусы (цитомегаловирусы (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барра (ВЭБ), вирусы простого герпеса (ВПГ)) обладают высокой тропностью к клеткам эпителия слизистой оболочки дыхательных пу-

тей, длительной персистенцией в организме, реактивируются при иммунодефиците и сами способны угнетать иммунную систему. С герпесвирусами ассоциирован ряд онкологических заболеваний и аутоиммунных патологий – «классические ревматические болезни», васкулиты, неспецифический язвенный колит и др. [2].

Кроме того, герпесвирусы являются проонкогенами и способствуют развитию онкологических заболеваний (ВЭБ вызывает назофарингеальную карциному, лимфому, ВПГ – рак шейки матки, рак влагалища, рак предстательной железы, ЦМВ осложняет течение интерстициальной пневмонии, гепатита, увеличивает вероятность возникновения онкологических заболеваний толстой и прямой кишки).

В настоящее время малоизвестны вопросы иммунопатогенеза ХОБЛ с позиции инфицированности герпесвирусами, в том числе у больных в сочетании с абсцессом или раком легкого.

Целью настоящего исследования была оценка роли персистенции герпесвирусов в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких, в том числе сочетанных форм заболевания (абсцесс и рак легкого).

Материалы и методы

Было проведено исследование сыворотки крови 90 больных ХОБЛ, в том числе 30 – в сочетании с абсцессом легкого и 30 – раком легкого (РЛ). Группой контроля соста-

вили 21 практически здоровых человек, не имеющих в анамнезе хронических заболеваний и в течение 3 месяцев – острых респираторных вирусных инфекций. Определяли антитела острого периода к герпесвирусам: класса М (IgM) – к вирусу простого герпеса (ВПГ) типа 1 и 2; IgM – к цитомегаловирусу (ЦМВ); иммуноглобулинов классов G и M (IgG и IgM) – к предраннему белку цитомегаловируса (IEA), IgM – к капсидному белку вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) и IgG к раннему антигену EA вируса с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская область).

Статистическую обработку проводили с вычислением значения средней величины, стандартной ошибки показателя средней, критерия хи-квадрат (χ^2) для таблицы сопряженности 2×2 и достигнутый уровень значимости (с поправкой Йэйтса на непрерывность). Производилась оценка статистики связи – отношения шансов (odds ratio, OR) и границ 95 %-ных доверительных интервалов для них. Статистически значимыми различиями принимались данные при наличии χ^2 более 1,0 при достоверности $p < 0,05$ ([www.ailto:point@statleo.tomsk.su](mailto:point@statleo.tomsk.su)).

Результаты исследования

и их обсуждение

Оценка выявляемости антител острого периода к герпесвирусам в группе практически здоровых лиц выявила наличие признаков реактивации

лишь у 3 из 21 (14,3 %) пациента – у двоих были выявлены антитела к цитомегаловирусам (ЦМВ) и у одного – к вирусу Эпштейн-Барра (ВЭБ), что составило соответственно 9,5 % и 4,6 %. Всего частота выявляемости антител к герпесвирусу составила 14,3 %. Ассоциированности выявленных герпесвирусных антител не отмечалось.

У больных ХОБЛ имели место достоверно высокие показатели выявляемости антител острого периода герпесвирусов (рис. 1).

Наиболее часто выявлялись антитела к ЦМВ ($p < 0,05$), на втором месте – ВЭБ ($p < 0,05$), на третьем месте – ВПГ ($p > 0,05$),

Анализ частоты выявляемости диагностически важных антител к герпесвирусам у больных ХОБЛ в зависимости от сочетания с абсцессом или РЛ выявил особенности (табл. 1).

В группе больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля чаще выявлялись антитела острого периода к ЦМВ и ВЭБ, однако статистически значимо показатели увеличивались лишь в группе больных ХОБЛ с РЛ (соответственно $\chi^2=4,33$ при $p=0,04$; $\chi^2=5,33$ при $p=0,02$).

В целом во всех группах больных ХОБЛ выявлялись диагностически значимые антитела к герпесвирусам. Однако наиболее часто обнаруживались антитела в группах ХОБЛ с сочетанной патологией – абсцессом легкого (66,7 %) либо

РЛ (66,7%) (в группе контроля – 14,3%) OR=12,0; $\chi^2=11,65$ при $p=0,001$ OR=12,0)
(соответственно $\chi^2=5,92$ при $p=0,02$ (рис. 2).

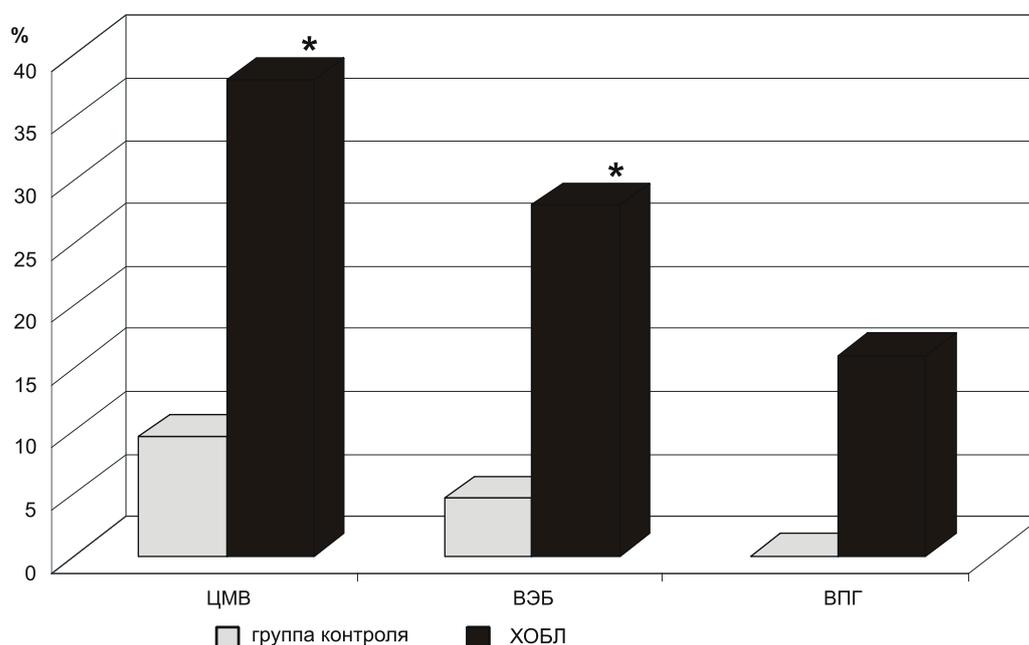


Рис. 1 Спектр выявляемых антител к герпесвирусной инфекции в состоянии активации у больных ХОБЛ, %

Примечание: различия в группах статистически значимы относительно группы контроля:
* – $p < 0,05$

Таблица 1

Выявляемость антител острого периода к герпесвирусам у больных хронической обструктивной болезнью легких (%)

Антитела острого периода к герпесвирусам	Исследуемые группы			
	Группа контроля (n=21)	Больные хронической обструктивной болезнью легких (n=90)		
		ХОБЛ (n=30)	ХОБЛ+абсцесс (n=30)	ХОБЛ+РЛ (n=30)
к цитомегаловирусу	9,5	18,2	33,3	40,0*
к вирусу простого герпеса	0	0	22,2	16,7
к вирусу Эпштейн-Барра	4,6	9,1	22,2	36,7*
выявляемость антител к одному виду вируса	14,1	27,3	66,7*	66,7***
выявляемость антител к двум и более вирусам	0	9,1	11,1	23,3*
не выявлено	85,9	63,6	22,2***	10,0***

Примечание: различия в группах статистически значимы относительно группы контроля:
* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$

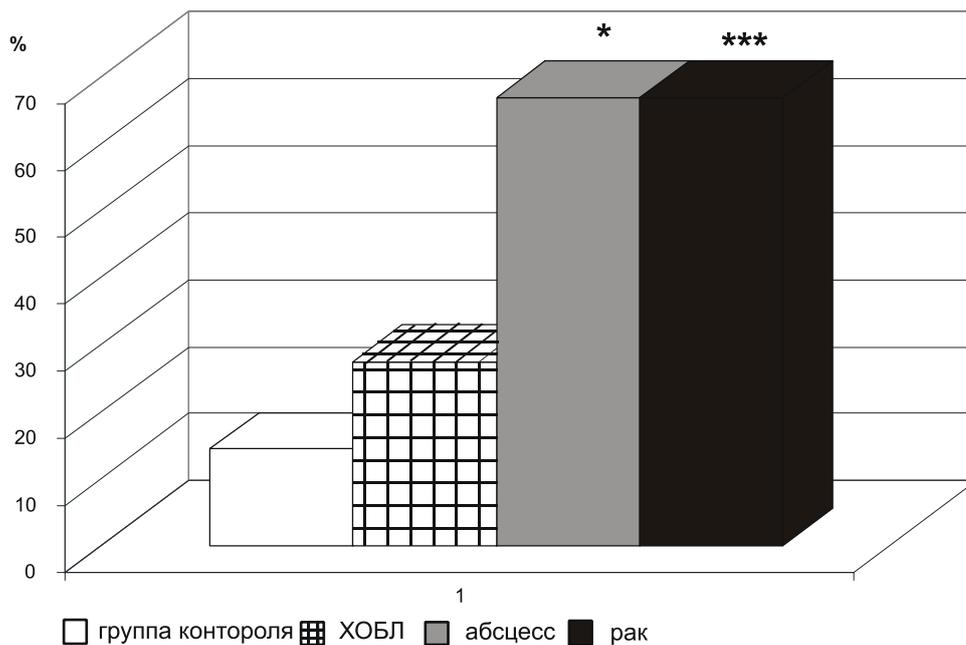


Рис. 2. Структура заболеваемости герпесвирусными инфекциями в зависимости от наличия сочетания ХОБЛ с абсцессом и раком легкого, % (различия в группах статистически значимы относительно группы контроля: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$)

Оценка данных ассоциированности герпесвирусной инфекции (выявлены антитела к двум или трем вирусам одновременно) показала достоверное увеличение показателя только в группе больных ХОБЛ с РЛ (23,3%) при соответствующем показателе в группе контроля 0% (соответственно $\chi^2=3,65$ при $p=0,05$ OR=63,6). Сопоставление с данными при изолированном течении заболевания (9,1%) не выявило статистически значимой разницы.

Таким образом, ХОБЛ сопровождается реактивацией вирусов из семейства Herpesviridae, особенно в случаях сочета-

ния с абсцессом и РЛ. Наибольшая часть (70%) отмечается реактивацией ЦМВ и ВЭБ. Установлено повышение показателя ассоциированности различных видов герпесвирусов (выявление антител к двум и более вирусам) с 0% (в группе контроля) до 9,1% при изолированном ХОБЛ и ХОБЛ с абсцессом легкого и до 23,3% в случаях озлокачествления ($p < 0,05$).

Учитывая, что персистенция и активация герпесвирусов, вне зависимости от места локализации вызываемого ими воспаления, способствуют усугублению иммунодефицитного состояния, в том чис-

ле и на слизистых оболочках дыхательных путей, становится понятным затяжное или хроническое течение воспаления, в том числе присоединения гнойного процесса с подключением аутоиммунных механизмов. Одновременная реактивация нескольких герпесвирусов способствует более выраженной иммуносупрессии местного иммунитета легких и сопровождает процессы перерождения клеток ткани легкого. Это позволяет заключить, что с целью повышения эффективности проводимой терапии воспалительной патологии легких, особенно при наличии нетипичного течения, необходимо проводить исследование на выявление антител острого периода к герпесвирусам и методом ПЦР – в бронхоальвеолярном лаваже и при их выявлении в комплексное лечение включать препараты иммунокорригирующего и специфического противовирусного действия на системном уровне, одновременно влияющие на вирусы из семейства Herpesviridae.

Выводы

Хроническая обструктивная болезнь легких сопровождается реактивацией вирусов из семейства Herpesviridae, представленных цитомегаловирусами и вирусом Эпштейн-Барра.

Сочетание ХОБЛ с раком легкого характеризуется наличием ассоциированности герпесвирусной инфекции (23,3% против 0% в группе контроля).

Список литературы

1. Коган Е.А., Парамонова Н.Б. и др. Цитогенетические варианты дисрегенераторных и предраковых изменений эпителия при хронических воспалительных заболеваниях легких // Архив пат. – 2003. – №4. – С. 12-18.
2. Малашенкова И.К., Рославцева А.Н., Сарсания Ж.Ш., Азизова О.А. Отчет НИИ физхим медицины МЗ РФ. – 2001. – 5 с.
3. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. – 2003. – №4.
4. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. – М., 2007. – Т. 1. – С. 597-651.
5. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – №2. – С. 5-14.
6. Шмелев Е.И. Респираторная медицина / под ред. Чучалина А.Г. – М., 2007. – Т. 1. – С. 597-651.
7. Baron J.A., Sandler R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention // Annu Rev Med 2000. – 51: 511-523.
8. Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Epidemiology. – 2001. – 12: 88-93.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease // National Institutes of Health. – 2007. – 93p.

Рецензенты:

Жестков А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Самарский государственный университет Росздрава»;

Хайруллина Р.М., д.м.н., зав. отделением клинической иммунологии РДКБ, профессор кафедры лабораторной диагностики.

HERPESVIRAL INFECTIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Ganceva H.H., *Aznabaeva L.F., Aflyatunova S.F.

Bashkir State Medical University of Roszdrav, Ufa;

**Republical clinical hospital n.a. G.G. Kuvatov, Ufa,*

e-mail: aflsveta@yandex.ru

We studied 90 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including 30 patients with COPD in combination with abscess and 30 patients in combination with lung cancer. Control group included 21 patients. We defined the acute period antibodies for herpesviruses: IgM for herpes common virus of 1 and 2 type, Ig M for cytomegaloviruses, Ig G and M for pre-early protein of cytomegalovirus, IgM for capsid protein of Epstein-Barr virus and IgG for early antigen of EA virus. We detected that COPD was followed by herpesviruses reactivation, especially in cases of combination with abscess and lung cancer. The largest part (70%) was the reactivation of cytomegaloviruses and Epstein-Barr virus. The increasing of different types associativity signs were installed 0% in control group; 9,1% – in COPD and in COPD in combination with abscess and 23,3% in COPD in combination with lung cancer ($p < 0,05$).

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, herpesviral infections, chronic inflammatory process