

ТАБАКОКУРЕНИЕ – ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ – РАК ЛЕГКОГО

Х.Х. Ганцева, Л.Ф. Азнабаева, А.К. Ханова, С.Ф. Афлятунова

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
Медицинский холдинг «Профилактическая медицина»

Ганцева Халида Ханафиевна, зав. кафедрой внутренних
болезней БГМУ, д-р мед. наук, профессор,
450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 272-41-73,
e-mail: bgmu@mail.ru

В статье дана оценка роли персистенции герпесвирусов в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких, в том числе в случаях развития рака легкого. Проведено исследование сыворотки крови 90 постоянно курящих больных ХОБЛ, в том числе 30 случаев в сочетании ХОБЛ с раком легкого (РЛ), а также 30 больных с абсцессом легкого на фоне ХОБЛ в качестве группы сравнения. ХОБЛ сопровождается реактивацией вирусов из семейства *Herpesviridae*, особенно в случаях сочетания ХОБЛ с раком и абсцессом легкого. Рак легкого у больных ХОБЛ характеризуется наличием ассоциированности герпесвирусной инфекции.

Ключевые слова: рак легкого, ХОБЛ, абсцесс легкого, иммунопатогенез, персистенция герпесвирусов.

SMOKING AND HERPES VIRUS INFECTIONS, CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AND LUNG CANCER

Kh.Kh. Gantseva, L.F. Aznabaeva, A.K. Khanova, S.F. Afliyatonova

Bashkir State Medical University
Medical Holding «Preventive Medicine»

The article states herpesviruses persistence role in immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), including cases of lung cancer carcinogenesis. Blood serum of 90 heavy smokers, suffering from COPD, was studied. 30 of these 90 patients were at the same time COPD and lung cancer patients, and 30 of them were COPD lung abscess patients. COPD proved to be accompanied by the *Herpesviridae* family viruses reactivation especially when COPD is combined with lung abscess. Lung cancer of COPD patients is characterized by herpesvirus infection associativity.

The key words: lung cancer, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), lung abscess, immunopathogenesis, herpesviruses persistence.

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 воздушно-го потока с развитием не полностью обратимой или необратимой бронхиальной обструкции, вызванной продуктивной неспецифической персистирующей воспалительной реакцией [3]. ХОБЛ – заболева-

ние, ассоциированное с длительным хроническим табакокурением [9]. По прогнозу экспертов ВОЗ, на период до 2020 г. ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов [5].

Длительное изменение структуры ткани бронхов и легких, неадекватность иммунного ответа способствуют присоединению бактериальных инфекций. Установлено, что при различных дисрегенераторных изменениях легочного эпителия,

связанных в т.ч. с негативным воздействием компонентов табачного дыма на фоне хронического воспалительного заболевания легких, существует предполагаемый злокачественный потенциал [1,7,8].

Видные российские онкологи по-разному относились к хроническим заболеваниям легких. Так, Петерсон Б.Е. (1970) относил хронический бронхит, пневмосклероз, хронические нагноительные процессы в легких, некоторые формы хронического туберкулеза, аденому бронха, кисты, поликистоз, доброкачественные опухоли легких к предраковым заболеваниям. Другие (Вагнер Р.И. и др., 1986; Напалков Н.П. и др., 1982) считали их лишь фоновым состоянием, предшествующим и способствующим возникновению рака легких, при постепенном (в течение 15-20 лет) морфологическом изменении слизистой оболочки, прежде всего бронхиального дерева.

С позиций современного видения патогенеза хронических воспалений слизистых оболочек дыхательных путей немаловажная роль отводится возбудителям внутриклеточного типа паразитирования [6]. Установлено, что 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]. Вместе с тем, сведения о роли длительного персистирования вирусов при ХОБЛ недостаточны [4]. Известно, что герпесвирусы (цитомегаловирусы (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барра (ВЭБ), вирусы простого герпеса (ВПГ)) обладают, во-первых, высокой тропностью к клеткам эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, во-вторых, длительно персистируют в организме, в-третьих, реактивируются при иммунодефиците и, что очень важно, сами способны угнетать иммунную систему. Факт, что с герпесвирусами ассоциирован ряд онкологических и аутоиммунных заболеваний – “классические ревматические болезни”, васкулиты, неспецифический язвенный колит и др. [2].

Современной онкологией обозначено, что герпесвирусы являются проонкогенами и способствуют развитию онкологических заболеваний: ВЭБ вызывает назофарингеальную карциному, лимфому, ВПГ – рак шейки матки, рак влагалища, рак предстательной железы, ЦМВ, увеличивает вероятность возникновения онкологических заболеваний толстой и прямой кишки.

Общеизвестно, что ХОБЛ и рак легкого – это заболевания, ассоциированные курением и в этом их единый патогенетический путь. Вместе с тем, в настоящее время недостаточно изучен иммунопатогенез ХОБЛ с позиции инфицированности больных герпесвирусами, в том числе в случаях развития рака легкого у больных с ХОБЛ.

Цель исследования

Оценка роли персистенции герпесвирусов в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких, в том числе в случаях развития рака легкого.

Материалы и методы

Было проведено исследование сыворотки крови 90 постоянно курящих больных ХОБЛ, в том числе 30 случаев в сочетании ХОБЛ с раком легкого (РЛ), а также 30 больных с абсцессом легкого на фоне ХОБЛ в качестве группы сравнения. Группой контроля выступал 21 практически здоровый некурящий пациент, не имеющий в анамнезе как хронических заболеваний, так и острых респираторных вирусных инфекций в течение последних 3 месяцев.

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 2x2 и достигнутый уровень значимости (с поправкой Ийтса 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 $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе практически здоровых лиц оценка выявляемости антител острого периода к герпесвирусам позволила установить наличие признаков реактивации лишь у 3 из 21 (14,3%) пациентов: у двоих (9,5%) были выявлены антитела к цитомегаловирусам (ЦМВ), у одного (4,6%) – к вирусу Эпштейн-Барра (ВЭБ). При этом не установлен факт ассоциированности выявленных герпесвирусных антител.

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

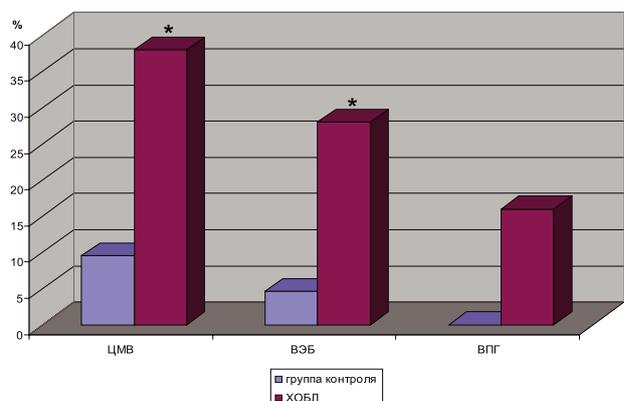


Рис. 1. Спектр выявляемых антител к герпесвирусной инфекции в состоянии активации у больных ХОБЛ, %
Примечание: различия в группах статистически значимы относительно группы контроля: * – $p < 0,05$

При этом наиболее часто выявлялись антитела к ЦМВ ($p < 0,05$), несколько реже – ВЭБ ($p < 0,05$) и ВПГ ($p > 0,05$),

Особенности частоты выявляемости диагностически важных антител к герпесвирусам у больных с изолированным ХОБЛ, у лиц с раком легкого на фоне ХОБЛ, а также группы сравнения – абсцесс на фоне ХОБЛ представлены в таблице 1.

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+РЛ (n=30)	ХОБЛ+абсцесс (n=30)
- к цитомегаловирусу	9,5	18,2	40,0*	33,3
- к вирусу простого герпеса	0	0	16,7	22,2
- к вирусу Эпштейн-Барра	4,6	9,1	36,7*	22,2
- выявляемость антител к одному виду вируса	14,1	27,3	66,7***	66,7*
- выявляемость антител к двум и более вирусам	0	9,1	23,3*	11,1
- не выявлено	85,9	63,6	10,0***	22,2***

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

В группе больных с изолированным ХОБЛ по сравнению с показателями лиц группы контроля чаще выявлялись антитела острого периода к ЦМВ и ВЭБ, однако статистически значимые показатели увеличены лишь в группе больных РЛ, развившимся на фоне ХОБЛ (соответственно $\chi^2=4,33$ при $p=0,04$; $\chi^2=5,33$ при $p=0,02$).

Важно подчеркнуть, что во всех подгруппах больных ХОБЛ выявлялись диагностически значимые титры антител к герпесвирусам. Вместе с тем (рис. 2) наиболее часто они выявлялись в подгруппах ХОБЛ с сочетанной патологией – РЛ (66,7%) либо абсцессом легкого (66,7%), при показателе в группе контроля - 14,3% (соответственно $\chi^2=5,92$ при $p=0,02$, OR=12,0; $\chi^2=11,65$ при $p=0,001$, OR=12,0).

Оценка данных ассоциированности герпесвирусной инфекции, т.е. случаев одновременного выявления антител к двум или трем вирусам, показала достоверно более высокую (23,3%) частоту выявления в группе больных РЛ на фоне ХОБЛ при соответствующем показателе в группе контроля 0% (соответственно $\chi^2=3,65$ при $p=0,05$, OR=63,6). У больных с изолированной ХОБЛ ассоциированная вирусная инфекция установлена в 9,1% случаев, что статистически оказалось незначимым.

Таким образом, получены данные, подтверждающие, что ХОБЛ сопровождается реактивацией

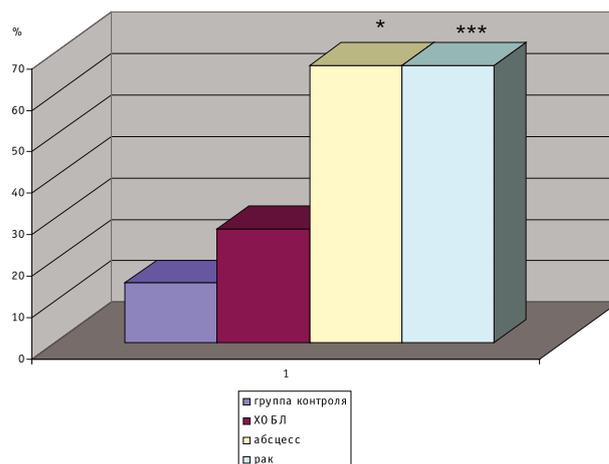


Рис. 2. Структура инфицированности герпесвирусом у больных с изолированным ХОБЛ, раком и абсцессом легкого на фоне ХОБЛ, % (различия в группах статистически значимы относительно группы контроля: * - $p < 0,05$; * - $p < 0,001$)**

вирусов из семейства Herpesviridae, особенно в случаях сочетания ХОБЛ с раком и абсцессом легкого. Чаще (70%) отмечаются случаи реактивацией ЦМВ и ВЭБ. Одновременно при этом возрастают показатели ассоциированности различных видов герпесвирусов с 0% (в группе контроля) до 9,1% в случаях изолированного ХОБЛ и ХОБЛ с абсцессом легкого. При этом максимальные величины (до 23,3%) обнаружены в случаях озлокачествления ($p < 0,05$).

Персистенция и активация герпесвирусов, вне зависимости от места локализации вызываемого ими воспаления, способствуют усугублению иммунодефицита как системного состояния в организме больного человека, так и местного - на слизистых оболочках дыхательных путей, что объясняет затяжное или хроническое течение воспаления, в том числе возможность присоединения гнойного процесса, подключения аутоиммунных влияний. Необходимо подчеркнуть, что одновременная реактивация нескольких герпесвирусов способствует более выраженной иммуносупрессии местного иммунитета легких и перерождению клеток ткани легкого. Все это позволяет заключить, что с целью повышения эффективности терапии воспалительной патологии легких, особенно при наличии нетипичного её течения, необходимо дообследование по сыворотке крови и материалам бронхоальвеолярного лаважа (методом ПЦР) на антитела острого периода к герпесвирусам и при их выявлении включать в комплексное лечение препараты системного действия иммунокорректирующего и специфического противовирусного (из семейства Herpesviridae) действия.

Выводы

1. Хроническая обструктивная болезнь легких хронических курильщиков сопровождается реактивацией вирусов из семейства Herpesviridae, представленной цитомегаловирусами и вирусом Эпш-

тейн-Барра.

2. Рак легкого у больных ХОБЛ 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 физ. хим. 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. А.Г. Чучалина - 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. - Vol. 51. - P. 511-523.

8. Garcia-Rodriguez L.A., Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Epidemiology. - 2001. - Vol. 12. - P. 88-93.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Dis-