

Л.Г.Симонян

Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний

АОЗТ "Гематологический центр им. проф. Еоляна" Министерства здравоохранения Республики Армения: 0014, Республика Армения, Ереван, ул. Нерсисяна, 7

L.G.Simonyan

The role of viruses in the development of bronchopulmonary diseases

Key words: bronchopulmonary disease, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, virus, Epstein-Barr virus.

Ключевые слова: бронхолегочные заболевания, бронхиальная астма, хронические обструктивные болезни легких, вирусы, вирус Эпштейна–Барр.

В настоящее время описано около 200 вирусов, способных вызывать заболевания дыхательных путей. Наиболее значимыми являются риновирусы, синтициальный вирус, коронавирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа [1–8]. На течение аллергических заболеваний дыхательных путей могут влиять и вирусы герпеса [9].

До 80 % всех обострений бронхиальной астмы (БА) имеют вирусную этиологию. Не менее важна роль вирусов при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В структуре инфекционных обострений ХОБЛ вирусы занимают 30–56 %. Вирусная инфекция обуславливает наиболее серьезное и длительное обострение болезни и повышает вероятность госпитализации [10].

Вирусы увеличивают гиперреактивность дыхательных путей – как чувствительность, так и мощность ответа бронхов на различные раздражители. Также к этому подключаются иммунные механизмы: вирусы способны усиливать реакции гиперчувствительности как замедленного, так и немедленного типа в ответ на аллергенную стимуляцию: к некоторым вирусам обнаружены специфические противовирусные аллергические антитела – иммуноглобулины E (IgE) [11].

Имеют значение и нарушения нейрорегуляторных механизмов: повышение активности парасимпатической нервной системы повышает гиперреактивность дыхательных путей [12]. Немаловажным фактором является повреждение эпителия дыхательных путей [13].

Известно, что продуктивный тип взаимодействия вируса с клеткой может приводить к длительной персистенции вируса, в то время как интегративный тип обуславливает латентное течение заболевания и вирусоносительство. Особенность данного типа взаимодействия заключается в том, что под действием ряда физических и химических факторов репродукция вируса может повторяться, а процесс – иметь длительное, иногда пожизненное течение [14].

Один из важных компонентов патогенного воздействия вирусов – ухудшение мукоцилиарного клиренса и облегчение повреждения бактерий в нижних отделах дыхательных путей, а также подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов [15], в результате чего создаются условия для присоединения бактериальной инфекции и формирования вирусно-бактериальных ассоциаций [13, 16]. Микст-инфекция приводит к более тяжелому течению обострения и изменению клинической картины заболевания [6, 17].

Вирусы также действуют на цилиндрический мерцательный эпителий, вследствие чего облегчается доступ патологических агентов (антигенов) и макромолекул к подслизистому слою. Поврежденные клетки эпителия высвобождают медиаторы воспаления, воздействующие на субэпителиальные чувствительные рецепторы и нервные окончания, приводя к активации нервно-рефлекторных механизмов и снижению функциональной активности мерцательного эпителия с последующими атрофией ресничек и параличом цилиарного аппарата.

После контакта с вирусным агентом развивается ранняя астматическая реакция [18–20], результатом которой является IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток [21], выброс хемотаксического фактора эозинофилов и нейтрофилов, гистамина, лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов, обладающих бронхосуживающим свойством [18, 20]. Кроме того, высвобождается простагландин (P_g) D₂, вызывающий констрикцию дыхательных путей. P_gD₂ потенцирует также бронхоконстрикторную реакцию на гистамин и холинергические агонисты у больных БА.

Природа атопии при БА, как при большинстве хронических заболеваний, комплексна и включает в себя взаимодействие генетических внешнесредовых факторов [22]. Среди прочих факторов широко изучается участие различных инфекций в формировании и течении atopических заболеваний [7, 23, 24].

В некоторых работах показано, что не только острые респираторные, но и длительно персистирующие вирусные инфекции могут влиять на развитие астмы [25, 26].

Концепция аутореактивности как один из патогенетических механизмов развития атопических заболеваний в последнее время находит все больше сторонников. При выделении атопической (внешней) и неатопической (внутренней) форм БА [27], последняя рассматривается как иммунная форма заболевания. Для нее характерны отрицательные кожные пробы со всеми известными экзоаллергенами, отсутствие аллергии в анамнезе. При этом предполагается, что формирование аутоиммунных реакций может инициироваться инфекциями, в частности вирусами, за счет феномена мимикрии, при которой инфекция модифицирует собственные антигены хозяина, делая их иммуногенными, а дефектная функция иммунорегуляторных клеток способствует неконтролируемому синтезу аутоантител [28].

В последние годы в генезе как инфекционной, так и соматической патологии все большее значение приобретают герпес-вирусы. Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют к герпес-вирусным заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью в современном мире. Они занимают одно из ведущих мест в связи с широким распространением, многообразием клинических проявлений, различными путями передачи [29, 30].

По данным многочисленных исследований, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является одним из самых распространенных из группы герпес-вирусов [31–33]. ВЭБ обладает определенной тропностью, избирательностью взаимодействия с клетками, что обуславливает заражение определенных типов клеток. Основными клетками-мишенями для ВЭБ являются В-лимфоциты, однако он может поражать и эпителий ротоглотки, протоков слюнных желез, шейки матки, желудочно-кишечного тракта, а также эндотелий сосудов и иммунокомпетентные клетки – Т-лимфоциты (CD3), естественные киллерные клетки (NK-клетки CD16), нейтрофилы, макрофаги. В-лимфоциты имеют специфический рецептор для ВЭБ – CD21.

Инфицированные вирусом В-клетки приобретают способность к неограниченной пролиферации (иммортализация) и синтезируют большое количество гетерофильных антител. Как и все герпес-вирусы, ВЭБ оказывает мощное иммуносупрессорное действие [31, 34], вызывает нарушение иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам. ВЭБ обладает способностью к пожизненной персистенции в организме человека, что связано с индукцией иммунодефицитного состояния и интеграцией ДНК вируса в геном клетки [30, 35]. ВЭБ паразитирует в клетках иммунной системы (В-лимфоцитах), лишая их возможности выполнять предназначенные функции [31].

У детей, страдающих рецидивирующими obstructивным бронхитом и крупом, часто выявляется

персистирующая герпетическая инфекция, преимущественно в виде ассоциации вирусов. У таких больных преобладают герпес-вирусы, ВЭБ и вирус герпеса человека 6-го типа [36, 37].

Одним из основных факторов в развитии обострения ХОБЛ являются бактериальные и вирусные агенты. Вирусные инфекции провоцируют обострение в 30 % случаев [23, 38, 39]. Вирусологические исследования показывают, что бронхиальную обструкцию способны вызывать различные вирусы.

Для ХОБЛ характерно хроническое бактериальное и неспецифическое воспаление, сопровождаемое гиперплазией бокаловидных клеток, гипертрофией и гиперплазией желез подслизистого слоя с гиперсекрецией слизи [40]. Длительно текущий воспалительный процесс неизбежно приводит к реструктуризации стенки бронхов с увеличением объема коллагена при сниженном количестве гладкомышечных клеток бронхов. Верхние дыхательные пути служат воротами для инфекции, и первым механизмом защиты является мукоцилиарная система, обеспечивающая удаление проникающих возбудителей. У пациентов с ХОБЛ этот механизм защиты является несостоятельным вследствие повреждения мерцательного эпителия и нарушения его функции. Это приводит к тому, что инфекционные агенты беспрепятственно преодолевают этот барьер и за счет своих адгезивных свойств фиксируются на слизистой оболочке, где начинается колонизация и развивается воспаление [41]. На этом этапе срабатывают местные иммунные факторы. Однако у больных ХОБЛ уже присутствуют респираторные инфекции не только в стадии обострения, но и в стадии ремиссии. Имеются сведения, что у большинства пациентов с данной патологией встречаются вирусные и микоплазменные ассоциации. Приблизительно в 50 % случаев вирусные агенты обнаруживаются в дистальных отделах респираторного тракта. Основная сложность воспалительного процесса при ХОБЛ заключается в многокомпонентности вирусных и бактериальных ассоциаций, поддерживающих одновременно разные стадии воспаления: острую и хроническую. Вирусы вызывают деструкцию клеток и ресничек, нарушение активности мерцательного эпителия, снижение реологических свойств слизи, резкое снижение мукоцилиарного клиренса, что способствует проникновению процесса в более глубокие слои слизистой оболочки респираторного тракта. Основной путь развития гиперреактивности бронхов при вирусной инфекции заключается в резком дисбалансе с преобладанием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, приводящего к образованию большого количества лейкотриенов. К тому же практически все вирусы способствуют снижению β - и активации α -адренергической стимуляции. Иммуносупрессия, вызванная вирусами, способствует активации бактериальной флоры [41]. Формируется замкнутый самоподдерживающийся воспалительный процесс, способствующий прогрессированию уже существующих вентиляционно-перфузионных нарушений.

Поскольку обострение бронхолегочных заболеваний может иметь неинфекционное или инфекционное (вирусное) происхождение, а персистенция ВЭБ в организме приводит к иммунному срыву и выраженному синтезу провоспалительных цитокинов, являющихся ключевыми компонентами в формировании хронического системного воспаления [42], есть основания думать о необходимости изучения роли ВЭБ в развитии бронхолегочных патологий.

Литература

1. Бредникова Н.Г. Патогенетически-обоснованные пути профилактической коррекции обострения хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн. 2006; 29: 11–13.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; прил.: 2–6.
3. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Мед. информ.; 1995.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 2: 90–102.
5. Barners P.J. New conspectus in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 1013–1026.
6. Busse W.W., Godard P., Howarth P. et al. Role and contribution of viral respiratory infections of asthma. Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 48 (Suppl.17): 57–61.
7. Davies J.M. Molecular mimicry: can epitope mimicry induce autoimmune disease? Immunol. Allergy Biol. 1997; 75: 113–126.
8. Empey D.W., Laitinen L.A., Jacobs L. et al. Mechanizms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 113: 131–139.
9. Wu C.A., Puddington L., Whiteley H.E. Cytomegalovirus infection Alters Th1/Th2 cytokine expression decreases mucus production in allergic airway disease. J. Immunol. 2001; 167 (5): 2798–2807.
10. Mallia P., Contoli M., Caramori G. et al Extracerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbatons. Curr. Pharm. Des. 2007; 13 (1): 73–97.
11. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S. et al. Predominant TH₂-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 298–304.
12. Spinger T.A. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990; 346: 425–434.
13. Busse W.W. The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 388–393.
14. Покровский В.И., Лобан К.М. Руководство по инфекционным болезням. М.; 1986. 306–327.
15. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1: 343–356.
16. Djukanovich R., Roche W.R., Wilson J.W. et al. Mucosal inflammation in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 434.
17. Capcar D., Busse W.W. Role of viral infections in asthma. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1993; 13 (4): 745–767.
18. Calhoun W.J., Swenson C.A., Dick E.C. et al. Experimental rhinovirus-16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 1267–1273.
19. Einarsson O., Geba G.P., Panuska J.R. et al. Asthma-associated viruses specifically induce interleukin-11, a mediator of airway hyperreactivity. Chest 1995; 107 (Suppl. 3): 132–133.
20. Einarsson O., Geba G.P., Zhu Z. et al. Interleukin-11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. J. Clin. Invest. 1996; 97 (4): 915–924.
21. Hall W.J., Hall C.B. Bacteria and viruses in etiology and treatment. Clin. Exp. Rheumatol. 2008; 564–573.
22. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей на современном этапе. Consilium Medicum 1999; 1 (6): 251–253.
23. Fryer A.D., Jacoby D.B. Function of pulmonary M2 mmuscarinic receptors in antigen-challenged guinea pigs is restored by heparin and poly-L-glutamate. J. Clin. Invest. 1992; 90: 2292–2298.
24. Noble W., Murray M., Webb M. et al. Respiratory status and allergy 9 to 10 years after acute bronchiolitis. Arch. Dis. Child. 1997; 76: 314–319.
25. Бикбулатова А.Н., Нигматуллина Г.Н., Еликеева Е.Г. Вирусиндуцированные заболевания органов дыхания. В кн.: Тезисы XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2003. 106.
26. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistika. М.: Медиа сфера; 2003.
27. Juntti H., Kokkonen J., Dunder T. et al. Serum concentrations of interferon gamma and intercellular adhesion molecule-1 eught years after an early respiratory syncytial virus infection. Clin. Exp. Allergy 2005; 35: 59–63.
28. Antisevich S.Z., Hughes J.M., Black J.L., Armour C.L. Induction of human airway hyperresponsiveness by tumor necrosis factor-alfa. Eur. J. Pharmacol. 1995; 284: 221–225.
29. Леенман Е.Е., Афанасьев Б.В., Пожаринский К.М., Денисенко В.Б. О роли вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (гибридизация *in situ*) исследование. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2003; 3: 61–64.
30. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей. ДокторРу 2006; 2: 34–42.
31. Железнякова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2000; 4: 87–94.
32. Neuhierl B., Feederle R., Hammerschmidt W., Delecluse H.J. Glycoprotein gpp110 of Epstein–Barr virus determines viral tropism and efficiency of infection. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2002; 99: 15036–15041.
33. Rickinson A.B., Kieff E., Firds B.N. et al. Fiels virology. New York: Lippincott–Raven; 1996. 2397–2446.
34. Уразова О.И., Помогаев А.П., Новицкий В.В. и др. Субпопуляционный состав и метаболизм лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей. Инфекц. бол. 2004; 4: 17–21.
35. Fujeida M., Wakiguchi H., Hisakava H. et al. Detective activity of Epstein–Barr virus specific cytotoxic T-lympocytes in children with chronic active EBV infection and their parents. Acta Pediatr. Jpn 1993; 35: 394–399.
36. Сенаторова А.С., Логвинова О.Л. Рецидивирующий бронхит у детей: тактика ведения пациентов на современном этапе. Дитячий лікар 2009; 2: 12–19.
37. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме. Рус. мед. журн. 2009; 2: 35–38.

38. Синопальников А.И., Маев Э.З. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Современные подходы к лечению. Антибиотики и химиотер. 1999; 4: 35–38.
39. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Р.С.Козлов и др. М.; 2005.
40. Новиков Ю.К. Принципы лечения хронического бронхита. Рус. мед. журн. 1998; 6: 4.
41. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.; 1998.
42. Чернышева О.Е., Клевцова И.А., Ярошенко С.Я. Клинико-иммунологические нарушения у детей раннего возраста с различным течением Эпштейна–Барр-вирусной инфекции. Здоровье ребенка 2008; 2 (11): 22–24.

Информация об авторе

Симомян Лилит Гекторовна – к. м. н., научный сотрудник научного отдела АОЗТ "Гематологический центр" им. проф. Еоляна Министерства здравоохранения Республики Армения, доцент кафедры терапии № 3 Ереванского государственного медицинского университета; тел.: (37491) 459-445; e-mail: lilits@list.ru

Поступила 06.12.11
© Симомян Л.Г., 2012
УДК 616.233/24-022:578.8