

PREGLEDNI ČLANCI

ULOGA VIRUSNIH RESPIRATORNIH INFEKCIJA U PATOGENEZI ASTMATIČNIH EGZACERBACIJA

Miloš FILIPOVTC, Boris DINĐIĆ, Svetlana PLJASKIĆ-KAMENOV
i Olivera DUNJIĆ

*Zavod za plućne bolesti, Institut za patolosku fiziologiju Medicinskog fakulteta
i Dom zdravlja u Nišu*

Virusne infekcije disajnih puteva predstavljaju značajan uzročnik nastanka simptoma sviranja u grudima (wheezing) u bolesnika svih dobnih grupa. U bolesnika sa astmom, virusne respiratorne infekcije su glavni uzročnici astmatičnih egzacerbacija. U 80-85 % školske dece i 50 % odraslih astmatičara, egzacerbacije su izazvane respiratornom virusnom infekcijom, pri čemu je najčešći uzročnik rinovirus. Smatra se da u patogenezi virusom izazvanih astmatičnih egzacerbacija učestvuju sledeći mehanizmi: oštećenje epitela, pojačanje inflamacije u disajnim putevima, poremećaj geometrije malih disajnih puteva, poremećaj nervnih kontrolnih mehanizama i poremećaj regulacije sinteze IgE.

Ključne reči: astmatične egzacerbacije, virusne respiratorne infekcije, patogeneza

Uvod

Virusne infekcije disajnih puteva predstavljaju značajan uzročnik nastanka simptoma sviranja u grudima (wheezing) u bolesnika svih dobnih grupa. U dece mlađe od dve godine sa smanjenom plućnom funkcijom (uži disajni putevi i povišen bronhomotorni tonus) i istovremenom ekspozicijom duvanskom dimu infekcija respiratornim sincicijalnim virusom (RSV) doводи do pojave tzv. recidivantnog sviranja u grudima i bronhiolitisa, koji su prolaznog karaktera i sa rastom deteta potpuno se povlače (*Lemanske and Busse, 1997*).

Smatra se da virusne infekcije u ranom detinjstvu delovanjem na imunoloski sistem modifikuju balans TH₁/TF₂ citokina koji ima kritičnu ulogu u određivanju imunog odgovora na alergene iz okolne sredine (*Shahen, 1995*). Epidemiološki podaci pokazuju da infekcija virusom morbila u ranom detinjstvu smanjuje rizik od nastanka alergijske senzibilizacije (*Shahen et al., 1996*). Suprotno tome, odgovor domaćina na određene viruse praćen je sintezom TH₁ citokina (što je slučaj sa G proteinom RSV) i manifestuje se

produkcijom IgE, inflamacijom disajnih puteva i bronhijalne hiperreaktivnosti-BHR (Alwan et.al., 1994). Uočeno je da pušenje tokom trudnoće dovodi do smanjenja plućne funkcije kod novorođenčadi. Takođe, postoji jasna povezanost između ekspozicije duvanskom dimu i povećanog obolevanja od dečje astme (Peat and Bjorksten, 1998).

U bolesnika sa astmom, virusne respiratome infekcije su glavni uzročnici astmatičnih egzacerbacija. U 80-85 % školske dece i 50 % odraslih astmatičara, egzacerbacije su izazvane respiratornom virusnom infekcijom, pri čemu je najčešći uzročnik rinovirus (Lohnston and Busse, 1997; Busse and Gern, 1997). Zbog povećane ekspresije intercelularnog adhezivnog molekula-1 (ICAM-1) na površini epitelnih ćelija, koji je ujedno i receptor za rinovirus, astmatičari su podložniji infekciji ovim virusom (Holgate, 1999). Osim rinovirusa, i drugi virusi: RSV, coronavirus, virus influence i virus parainfluence predstavljaju važne prouzrokovaoce egzacerbacija kod dece i odraslih astmatičara (Golkerts et al., 1998).

Virusne respiratome infekcije dovode do povećanja nivoa BHR kako kod astmatičara, tako i kod zdravih osoba. Povećanje nivoa BHR održava se još 4-6 nedelja nakon oporavka od virusne infekcije (Sterk, 1993).

PATOGENETSKI MEHANIZMI VIRUSOM IZAZVANIH ASTMATIČNIH EGZACERBACIJA	
Oštećenje epitela	
Povećanje permeabilnosti epitela Poremećaj mukocilijarnog klirensa Gubitak protektivne uloge	
Poremećaj nervne kontrole disajnih puteva	
Disfunkcija M2 receptora Pojačano oslobađanje neuropeptida SP i NK-A Smanjena sinteza neutralne endopeptidaze	
Poremećaj geometrije disajnih puteva	
Zadebljanje zida malih disajnih puteva (mukozni i peribronhijalni edem) Opstrukcija lumena čepovima sluzi	
Intenzivirane postojeće inflamacije u disajnim putevima	
Epitelne ćelije (TL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, TNF- α , RANTES) Monocit/Makrofag (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , PAF, PGE2, TXB2) Mast ćelije/Bazofili (Histamin, proteaze) Neutrofili (Reaktivni metaboliti kiseonika, IL-8, peptidaze) Eozinofili (Leukotrieni, ECP, MBP, EDN, reaktivni metaboliti kiseonika)	
T- ćelijski specifični imuni odgovor na virusnu infekciju	
CD8 ⁺ T ćelije izlučuju IFN- γ i pokazuju snažan antivirusni efekat CD4 ⁺ T ćelije proizvode proinflamatorne citokine (IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13)	
Poremećaj regulacije IgE	
Povećanje ukupnog IgE Povećana sinteza antivirusnog IgE	

Shema 1

Smatra se da u patogenezi virusom izazvanih astmatičnih egzacerbacija učestvuju sledeći mehanizmi: 1) oštećenje epitela, 2) pojačanje inflamacije u disajnim putevima, 3) poremećaj geometrije malih disajnih puteva, 4) poremećaj nervnih kontrolnih mehanizama i 5) poremećaj regulacije IgE (*Folkerts et al.*, 1998; *Sterk*, 1993) (shema 1).

Oštećenje epitela disajnih puteva

Respiratomi virusi korišćenjem specifičnih receptora dospevaju u svoje glavne domaćine - epitelne ćelije u kojima započinju ciklus replikacije. Destrukcija i poremećaj funkcije epitelnih ćelija karakterišu virusne respiratome infekcije. Rinovirus i coronavirus dovode do minimalnog oštećenja respiratomog epitela, dok je infekcija virusom gripa i RSV praćena značajnim i rasprostranjenim oštećenjem epitela disajnih puteva (*Folkerts et al.*, 1998). Respiratorne virusne infekcije povećavaju permeabilnost epitela i smanjuju funkciju mukocilijarnog klirensa što omogućava dospevanje alergena do medijatorskih i antigen prezentujućih ćelija. Ovo ima za posledicu pokretanje i pojačavanje alergijske inflamacije. Takođe, usled oštećenja epitelnih ćelija nastaje gubitak određenih supstanci, npr. epitelni relaksirajući faktor (EpDRF) i neutralna endopeptidaza (NEP), što rezultuje povećanjem bronhomotornog tonusa glatkih mišića disajnih puteva (*Papacopoulos and Johnston*, 1999).

Pojačanje inflamacije u disajnim putevima

Virusne respiratome infekcije doprinose pojačavanju inflamacije u disajnim putevima pomocu dva mehanizma:

A) Ranim nespecifičnim odgovorom epitelnih, endotelnih, fagocitnih i mononukleamih ćelija na prisustvo virusne infekcije, i

B) Specifičnim imunim odgovorom T-ćelija (*Folkerts et al.*, 1998).

A.1. Epitelne ćelije

Infekcija epitelnih ćelija respiratornim virusima dovodi do aktivacije transkriptivnog faktora, tzv. nukleami faktor-kB (NF-kB). NF-kB dovodi do povećanja ekspresije gena za proinflamatorne citokine (IL-1(3), IL-2, IL-6, IL-11, GM-CSF, TNF-a) i hemokina (IL-8 i RANTES- regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), inflamatorne enzime (inducibilna forma azot oksid sintetaze- iNOS, inducibilna forma ciklooksigenaze - COX2,5- lipoksigenaze i fosfolipazeA2 - PLA2), adhezivnih molekula (ICAM-1, VCAM-1 i E selektina) i receptora (receptora za IL-2 - IL2R i (3 lanca T ćelijskog receptora). Delovanje sekretornih produkata ovih gena ima za posledicu prolongiranje procesa inflamacije u zidu disajnih puteva (*Welliver*, 1999; *Barnes and Karin*, 1997).

Hemokini IL-8 i RANTES, kao i citokin GM-CSF ispoljavaju efekat hemotaksije prema eozinofilima. GM-CSF vrši aktivaciju eozinofila i produžava njihovo preživljavanje tako što odlaže proces apoptoze (programirane ćelijske smrti) (*Devalia et al., 1998*). IL-8 pokazuje hemotaksičnu aktivnost prema neutrofilima, aktivisanim eozinofilima i određenim subsetovima T-ćelija. IL-11 dovodi do povećanja nivoa BHR (*Polito and Proud, 1998*). Izlučeni TNF-a ispoljava brojne inflamatorne efekte. Delovanjem na epitelne ćelije TNF-a stimuliše sekreciju IL-6, IL-8 i GM-CSF, kao i ekspresiju adhezivnih molekula ICAM-1 i VCAM-1 na površini epitelnih i endotelnih ćelija što ima za posledicu pojačani priliv ćelija inflamacije u disajne puteve. IL-6 je snažan stimulator aktivacije i proliferacije T-ćelije (*Matsuzaki et al., 1996; Martin et al., 1997*).

A.2. Neutrofili

Neutrofilni granulociti su među prvim ćelijama inflamacije koji se pojavljuju u toku respiratornih infekcija disajnih puteva, u odgovoru na izlučene hemotaksične faktore, npr. IL-8 i leukotrien B4 (LTB4). Uloga ovih ćelija nije dovoljno jasna u nastanku sviranja u grudima u toku virusnih infekcija (*Folkerts et al., 1998*).

A.3. Alveolarni makrofag

Alveolarni makrofazi su ćelije koje učestvuju u ranom inflamatornom odgovoru disajnih puteva na prisustvo virusne infekcije. Nakon aktivacije ove ćelije sekretuju: IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a, Trombocitni aktivirajući faktor (PAF), Prostaglandin E2 (PGE2), Tromboksan B2 (TxB2) i reaktivne metabolite kiseonika. Tzv. citokini akutne faze zapaljenja dovode do pojave sistemskih simptoma (povišena temperatura, malaksalost) koji prate virusne infekcije disajnih puteva (*Matsuzaki et al., 1996*).

A.4. Metahromatske ćelije i eozinofili

U toku respiratornih infekcija disajnih puteva dolazi do povećanja broja metahromatskih ćelija (mast ćelija i bazofila) i eozinofila. Ove ćelije ulaze u ciklus inflamacije nešto kasnije u odnosu na epitelne ćelije i alveolarne makrofage (*Papadopoulos and Johnston, 1999*). Eozinofili predstavljaju glavne efektorske ćelije u astmatičnom zapaljenjskom procesu. Aktivisani eozinofili oslobađaju iz svojih granula bazne proteine (glavni bazni protein -MBP, eozinofilni katjonski protein- ECP, eozinofilna peroksidaza -EPO i eozinofilni neurotoksin - EDN), koji ispoljavaju visoki citotoksični efekat prema epitelu disajnih puteva. MBP povećava reaktivnost glatkih mišica disajnih puteva tako što dovodi do poremećaja funkcije M2 muskarinskih receptora, ali i pokretanjem degranulacije mast ćelija i bazofila. Daljem oštećenju struktura doprinosi oslobađanje reaktivnih metabolita kiseonika. Povećana sinteza LTC4, LTD4 i LTE4 dovodi do pojačane sekrecije sluzi, povećanja mikrovaskularne propustljivosti i bronhokonstrikcije. Produkci-

jom proinflamatornih citokina i hemokina eozinofilni granulociti doprinose daljem pojačavanju inflamacije u disajnim putevima (*Rothenberg, 1998*).

B) T ćelije

U antivirusnom imunom odgovoru učestvuju NK ćelije, $CD4^+$ i $CD8^+$ T ćelije.

Citotoksične $CD8^+$ T ćelije putem liziranja inficiranih epitelnih ćelija ispoljavaju snažan antivirusni efekat.

Produkcijom proinflamatornih citokina koji privlače mast ćelije, bazofile i eozinofile, $CD4^+$ T ćelije dovode do pojačavanja i produžavanja inflamacije u disajnim putevima (*Golkerts et al., 1998*). Virus specifične $CD8^+$ T - ćelije putem produkcije IL-13 indukuju sintezu IgE što doprinosi nastanku astmatičnih egzacerbacija izazvanih respiratornim virusima (*De Vries, 1998*).

Infekcija rinovirusom praćena je limfopenijom periferene krvi, što ukazuje na to da su limfociti migrirali u pluća (*Levandowski et al., 1986*).

Poremećaj geometrije malih disajnih puteva

Kao posledica respiratornih infekcija disajnih puteva nastaje pojačano suženje malih disajnih puteva sa značajnim povećanjem otpora protoka vazduha kroz disajne puteve usled:

1) Zadebljanja zida malih disajnih puteva zbog formiranja mukoznog i peribronhijalnog edema;

2) Začepjenja lumena disajnih puteva usled stvaranja čepova sluzi koji se sastoje od deskvamiranih epitelnih ćelija, mukusa, ćelija inflamacije i eksudata plazme (*Hegele et al., 1995*).

Poremećaj nervne regulacije disajnih puteva

Nervni kontrolni mehanizmi disajnih puteva sastoje se od tri sistema: adrenergički, holinergički i ne- adrenergički ne- holinergički (NANC).

1) Adrenergički sistem funkcioniše preko kateholamina koje oslobađa srž nadbubrega (*Larsen and Colasurdo, 1999*).

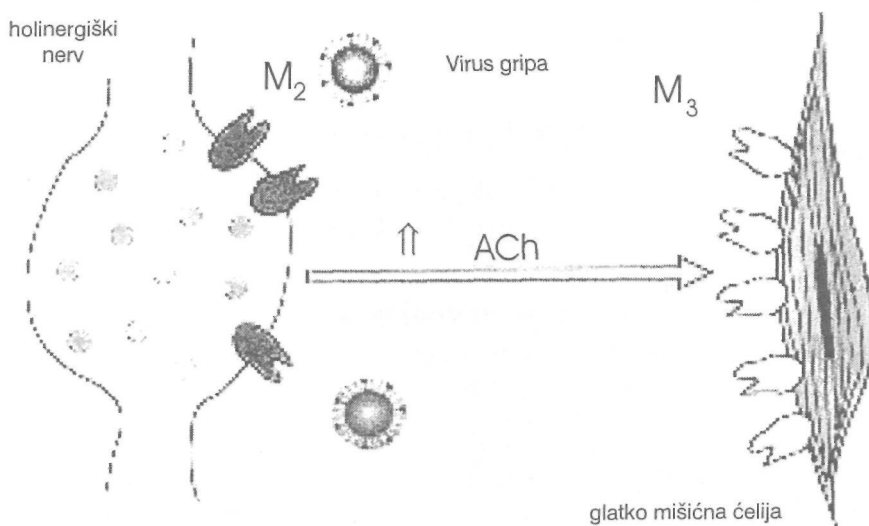
2) Holinergički sistem je predstavljen parasimpatičkim nervima koji obezbeđuju autonomnu kontrolu glatkih mišića disajnih puteva. Oni oslobađaju acetilholin koji delovanjem na M3 muskarinske receptore dovodi do bronhokonstrikcije. Oslobađanje acetilholina iz parasimpatičkih neravanalazi se pod kontrolom muskarinskih M2 receptora (autoreceptora) (*Fryer and Jacoby, 1998*).

3) NANC sistem se sastoji iz:

a) ekscitatornog dela (NANCe) koji preko svojih medijatora supstanca P (SP) i neurokinin- A (NK-A) dovodi do tzv. neurogene inflamacije, i

b) inhibitornog dela (NANCi) koji putem medijatora azot oksin (NO) i vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP) dovodi do bronhodilatacije (*Widdicombe, 1998*).

Virusne respiratorne infekcije preko virusne neuraminidaze dovode do prolazne disfunkcije autoreceptora što ima za posledicu pojačano oslobađanje acetilholina. Ovo rezultuje pojačanom bronhokonstriktornom sklonošću disajnih puteva (slika 1) (*Fryer and Jacoby, 1991*). Usled oštećenja epitela u toku virusnih respiratornih infekcija dolazi do ogoljavanja senzornih C-nervnih vlakana koja mogu biti stimulisana različitim česticama i medijatorima. Kao posledica stimulacije C- nervnih vlakana nastaje pojačan bronhokonstriktorni refleks preko moždanog stabla, kao i pokretanjem lokalnog aksonskog refleksa putera oslobađanja SP i NK-A sa nastankom bronhokonstrikcije i edema disajnih puteva. Oštećenjem epitelnih ćelija nastaje smanjenje sinteze neutralne endopeptidaze koja razlaže bronhokonstriktorne tahikinine: SP i NK-A (*Folkerts et al, 1998*).



Poremećaj regulacije IgE

Infekcija rinovirusom je praćena povećanjem koncentracije ukupnog IgE u serumu, bez delovanja na prethodni nivo specifičnog IgE. Nasuprot tome, astmatične egzacerbacije koje su izazvane virusom gripa praćene su povišenjem nivoa specifičnog IgE protiv grinja iz kućne prašine, bez istovremenog uticaja na nivo ukupnog IgE (*Papadopoulos and Johnston, 1999*).

Literatura

- Lemanske, R. F. and Busse, W. W.* (1997). Asthma. *JAMA*, 278, 1855-1873.
- Shahen, S. O.* (1995). Changing patterns of childhood infection and the rise in allergic disease. *Clin. Exp. Allergy*, 25, 1034-1037.
- Shahen, S. O., Aaby, P., Hall, A. J. et al.* (1996). Measles and atopy in Guinea - Bissau. *Lancet*, 347, 1792-1796.
- Alwan, W. H., Kozłowska, W. J. and Openshaw, P. J. M.* (1994). Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J. Exp. Med.*, 779, 81-89.
- Peat, J. and Bjorksten, B.* (1998). Primary and secondary prevention of allergic asthma. *Eur. Respir. J.*, 27, S28-S34.
- Johnston, S. L. and Busse W. W.* (1997). Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*, 310, 1225-1229.
- Busse, W. W.* (1997). Viruses in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 100, 147-150.
- Holgate, S. T.* (1999). The inflammation - repair cycle in asthma: the pivotal role of the airway epithelium, in : Difficilt asthma. Holgate ST, Boushey HA et Fabbri LM eds. London, 13-21.
- Folkerts, G. et al.* (1998). Virus induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 1708-1720.
- Sterk, P. J.* (1993). Virus- induced hyperresponsiveness in man. *Eur. Respir. J.*, 6, 894-902.
- Papadopoulos, N. G. and Johnston, S. L.* (1999). The acute exacerbation of asthma: pathogenesis. in: Difficilt asthma. Holgate ST, Boushey HA et Fabbri LM eds. London, 183-204.
- Hegele, R. G., Hayashi, S., Hogg, J. G. et al.* (1995). Mechanisms of airway narrowing and hyperresponsiveness in viral respiratory tract infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 757, 1659-1665.
- Welliver, R. C.* (1999). Immunologic mechanisms of virus induced wheezing and asthma. *J. Pediatr.*, 135, S14-S20.
- Barnes, P. J. and Karin, M.* (1997). Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 336, 1066-1072.
- Devalia, J. L., Rusznak, C. and Davies, R. J.* (1998). Allergen/irritant interaction- its role in sensitization and allergic disease. *Allergy*, 53, 335-345.
- Polito, A. J. and Proud, D.* (1998). Epithelial cells as regulators of airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 102, 714-718.
- Matsuzaki, Z., Okamoto, Y., Sarashina, N. et al.* (1996). Induction of intracellular adhesion molecule-1 in human nasal epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *Immunol.*, 88, 565-568.
- Martin, L. D., Rochelle, L. G., Fischer, B. M. et al.* (1997). Airway epithelium as an effector of inflammation molecular regulation of secondary mediators. *Eur. Respir. J.*, 10, 2139-2146.
- Rothenberg, M. E.* (1998). Eosinophilia. *N. Engl. J. Med.*, 338, 1592-1601.
- De Vries, J. E.* (1998). The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 102, 165-169.

Levandowski, R.A., On, D.W. and Jackson, G. G. (1986). Acute phase decrease of T- lymphocyte subsets in rhinovirus infection. J. Infect. Dis., 153, 743-748.

Larsen, G. L. and Colasurdo, G. N. (1999). Neural control mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus. J. Pediatr., 135, S21-S27.

Fryer, A. D. and Jacoby, D. B. (1998). Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 158, S154-S160.

Widdicombe, J. G. (1998). Autonomic regulation. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 158, S171-S175.

Fryer, A. D. and Jacoby, D. B. (1991). Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea pig. Br. J. Pharmacol., 102, 261-271

ROLE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES VIRALES DANS LA PATHOGENESE DES EXACERBATIONS

Miloš FILIPOVIĆ, Boris ĐINĐIĆ, Svetlana PLJASKIĆ-KAMENOV
et Olivera DUNJIĆ

*Foyer pour les maladies pulmonaires, Institut pour la physiologie pathologique
de la Faculte de Medecine et Foyer de la sante de Niš*

Les infections virales des voies respiratoires presentent la cause significative de l'apparition des symptomes de faire de l'amusique dans la poitrine (wheezing) chez les malades des groupes de tous les ages. Chez les malades avec l'asthme, les infections virales respiratoires sont les causes principales des exacerbations asthmatiques. Chez de 80 a 85 pour cent des enfants scolaires et 50 pour cent des adultes avec l'asthme, les exacerbations sont provoques par l'infection virale respiratoire et c'est le plus souvent la cause rhinovirale. On estime que dans la pathogenese des exacerbations asthmatiques participent les mecanismes suivants: les endommagements de l'epithelium, les inflammations renforces dans les voies respiratoires la perturbation de la geometrie des petites voies, la perturbation des mecanismes nerveux de controles et la perturbation de la regulation de la syntese IgE.

Les mots cles: Exacerbations asthmatiques, infections respiratoires virales, pathogenese

**THE ROLE OF THE VIRUS RESPIRATORY INFECTIONS IN THE
PATHOGENESIS OF THE ASTHMATIC EXARCEBATIONS**

Miloš FILIPOVIĆ, Boris DINĐIĆ, Svetlana PLJASKIĆ-KAMENOV
and Olivera DUNJIĆ

*Institute for Pulmonary Diseases, Institute for Pathologic Physiology of the
Faculty of Medicine and the Medical Center, Niš*

The virus infections of the respiratory pathways represent an important cause of the emergence of the symptoms of the puffing (wheezing) in the lungs of the patients of all age groups. In the patients suffering from asthma the virus respiratory infections are the main causes of asthmatic exarcebations. In 80 to 85 % of the school children and in 50 % of the adult asthmatics, the exarcebations are caused by the respiratory virus infection while the most frequent cause is the rhinovirus. It is believed that in the pathogenesis of the virus-induced asthmatic exarcebations the following mechanisms are involved: the damage of the epithelium, the inflammation increase in the respiratory pathways, the disturbance of the small respiratory pathways' geometry, the disturbance of the nerve controlling mechanisms and the disturbance of the IgE synthesis regulation.

Key words: Asthmatic exarcebations, virus respiratory infections, pathogenesis

Autor: Dr sci Miloš Filipović, pulmolog, Zavod za plućne bolesti u Nišu; kućna adresa: Niš, Božidara Adžije 68/12.

(Rad je Uredništvo primilo 24. februara 2000. godine)