

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**КОМОРБИДНОСТ ПРИ ХОББ – КУМУЛИРАЩ ЕФЕКТ
НА ЕКЗОГЕННИ И ЕНДОГЕННИ ФАКТОРИ**

Зл. Янкова^{1,4}, Р. Иванчева¹, Ф. Щерев¹, В. Юркова², Г. Белев¹,
Н. Бояджиев³, И. Дамянов³, Д. Попов³, С. Генова³ и С. Къртев¹

¹Клиника по пулмология, МУ – Пловдив

²Болница по белодробни болести, МУ – София

³Катедра по физиология, МУ – Пловдив

⁴Първа МБАЛ – София

**CO-MORBIDITIES IN COPD – A CUMULATIVE EFFECT
OF EXOGENIC AND ENDOGENIC FACTORS**

Zl. Yankova^{1,4}, R. Ivancheva¹, F. Shterev¹, V. Yurukova², G. Belev¹,
N. Boyadzhiev³, I. Damyanov³, D. Popov³, S. Genova³ and S. Kartev¹

¹Clinic of Pulmonology, Medical University – Plovdiv

²Clinic of Pulmonology, Medical University – Sofia

³Clinic of Physiology, Medical University – Plovdiv

⁴First MHAT – Sofia

Резюме:

Направен е анализ от собствени наблюдения и литературни данни за кумулиращия ефект на екзогенни и ендогенни фактори, водещи до коморбидност. Връзката между ХОББ и белодробен карцином (ХОББ + Са) е изследвана: А. клинично и Б. експериментално. А. Проследени са 120 пушачи с ХОББ + Са и 181 пушачи с ХОББ. Доказа се, че количеството изпушени цигари ($p = 0,009$) и замърсен въздух в работната среда (екзогенни фактори) са по-рискови за ХОББ + Са, отколкото пропушване в млада възраст ($p = 0,82$) и място на живеене. Фамилната обремененост за карцином (ендогенни фактори) е по-рискова за ХОББ + Са (20%), отколкото починали в семейството от други белодробни болести (14,17%). Има разлика в коморбидността при пушачи с ХОББ + Са и такива с ХОББ. Установява се, че пушачи с ХОББ + Са имат сигнификантно по-рядко сърдечно-съдови, метаболитни и тромбемболични заболявания, отколкото тези с ХОББ. Фамилната обремененост за сърдечно-съдови и метаболитни заболявания надхвърля интервала 2-4% на контролната група при болните с белодробен карцином. Б. Изследвани са морфологично бял дроб и костен мозък у плъхове след 30-дневно третиране с цигарен дим. Постигнати са бронхиолит и центроацинарен емфизем с преобладаваща деструкция при помасивна експозиция; в алвеолите, алвеоларните ходове и около терминалните бронхи са струпани макрофаги, има дифузен интерстициален пневмонит. В костния мозък микронуклеите (еритроцити с ядрен хроматин) са трикратно по-високи в сравнение с контролата: $4,35 \pm 0,50$ срещу $1,58 \pm 0,33$, т.е. успоредно с локалните белодробни изменения настъпват и системни (кластогенеза), тежестта на процесите е дозозависима. Тютюнопушенето е причина за локални и системни промени, допълнителни екзогенни и ендогенни фактори са причина за коморбидност. Индивидуалната оценка на рисковите фактори може да подобри прогнозата.

Ключови думи:	хронична обструктивна белодробна болест, белодробен карцином, рискови фактори, коморбидност
Адрес за кореспонденция:	Доц. д-р Златка Янкова, Клиника по пулмология, I МБАЛ, бул. „П. Евтимий“ № 35, 1000 София
Summary:	An analysis of our observations and literature data was made on the cumulative effect of exogenic and endogenic factors resulting in comorbidities of COPD. The relation between COPD and lung carcinoma (COPD + Ca) was clinically and experimentally examined. 120 smokers with COPD + Ca and 181 smokers with COPD, as well as 50 patients with lung Ca and 50 healthy smokers (a control group) were clinically examined. We found that the number of cigarettes smoked ($p = 0.009$) and occupational air pollutants (exogenic factors) are more risky for developing COPD + Ca than start smoking at an early age ($p = 0.821$). Familial aggravation for Ca (endogenic factors) was more risky for developing COPD + Ca (20%) than other lung diseases in a familial history (14.17%). There was a difference in co-morbidity rates between smokers with COPD + Ca and these with COPD. Smokers with COPD + Ca had significantly lower rates of cardiovascular, metabolic and thromboembolic diseases than these with COPD. In lung carcinoma patients, familial aggravation for cardiovascular and metabolic diseases exceeded that of the control group (2-4%). The lungs and bone marrow of rats were morphologically examined after a 30-day period of treatment with tobacco smoke. At higher exposures, we found bronchiolitis and centroacinar emphysema with predominant destruction. In the alveoli, alveolar ducts and round terminal bronchi, accumulation of macrophages and diffusive interstitial pneumonitis were observed. In the bone marrow, the number of micronuclei (erythrocytes with nuclear chromatin) was 3 times higher, compared with the controls, 4.35 ± 0.5 versus 1.58 ± 0.33 , which shows that simultaneously with local changes, systemic effects (clastogenesis) also occur due to cytotoxic effects. Smoking results in local and systemic changes. Comorbidities of COPD are related with the cumulative effect of exogenic and endogenic factors. An individually based evaluation of risk factors may improve patient prognosis.
Key words:	chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, risk factors, comorbidity
Address for correspondence:	Assoc. Prof. Zl. Yankova, M. D., Clinic of Pulmonology, I MHAT, 35 P. Evtimiy Blvd., Bg – 1000 Sofia

Разработката е опит да се свърже коморбидната ХОББ с екзогенни и ендогенни рискови фактори за превантивни действия в ежедневната клинична практика.

В последните няколко години има поредица съобщения за коморбидността при ХОББ [6, 7, 8]. Системното външно въздействие и наследствени фактори имат отношение към нея. Съществуват ли начини за нейното редуциране [9]? С работна хипотеза – *Коморбидността при ХОББ – комплекс от токсични външни въздействия и ендогенни рискови фактори*, анализираме литературни данни и наши клинични и експериментални наблюдения от 6 години насам. Някои от данните са публикувани или изнесени на международни конгреси, други съобщаваме за първи път. За яснота ги представяме в два раздела:

I – полиморбидност при ХОББ;
II – локални и системни изменения от цигарен дим в експеримент.

Някои данни от клиничен опит и експериментални изследвания

От натрупания клиничен опит и от наши проучвания:

1. Пушачи, които работят в среда с вредности страдат често от коморбидни състояния, вкл. карцином. Имат тежко протичане на ХОББ (кумулират рискове).

2. Пушачи с фамилна обремененост развиват по-често ХОББ, съчетана с белодробен карцином.

От експерименталните изследвания:

1. Цигарен дим с добавени рискови фактори (изгаряне – UV лъчи; алкохол-токсини и др.) увеличават риска от тумори.

2. Уврежданията от цигарен дим при експериментални животни са локални и системни и започват от първите часове.

Възниква дилемата – тютюнопушенето или ХОББ са причина за голямата коморбидност?

ХОББ – ПОЛИМОРБИДНОСТ И ПРОГНОЗА

Границата между *промените*, дължащи се на тютюнопушене, и тези на развита ХОББ се долавя трудно: 1. Преминал ли е етапът на **обратими** изменения след спиране на пушенето? [4]. 2. Каква е цитологията – на пушач със или без ХОББ? 3. Хистологично пушачи, оперирани за белодробни лезии се различават, ако клинично и функционално са налице *параметри за ХОББ* в сравнение с *безсимптомни пушачи* [7]. 4. *Морфометрично*: по-голяма е гладкомускулната маса при пушачите с ХОББ и т.н. 5. Обхващане на малките дихателни пътища? и т.н.

Доказвана е пропорционална зависимост между степента на инфилтриране с CD4+, CD8+ Т-лимфоцити и тежестта на бронхоспазъм [10]. Съществуването на корелация между клетъчна инфилтрация и бронхиална обструкция, особено обхващането на белодробните артерии е генерализиран възпалителен отговор или извънбелодробен ефект [1, 5, 10, 11]. Клетъчното и хуморалното възпаление, оксидативният стрес са свързани с ХОББ, но и с тютюнопушене. Промяната на вазомоторни и ендотелни функции е системен ефект, индуциран и от тютюнев дим. Локалните и системни възпалителни процеси кумулират в много органи и системи с времето [12]. Полиорганният ефект се допълва от тъканна хипоксемия, оксидативен стрес, метаболитни нарушения, обездвижване [12] и ендогенни особености – генетична предиспозиция. Дълго се приемаше, че 20% от хроничните пушачи развиват ХОББ, но по-нови

съобщения значително коригират този процент – В. Lundberg (по S. Rennard) [13].

В свое проучване нашият колектив проследи 181 болни с напреднал ХОББ: Метаболитен синдром имат 50,28%, а сърдечно-съдовите заболявания достигат 86,74%.

Болни с ХОББ и белодробен карцином (ХОББ + Са) изследвахме за съчетание от рискови фактори – тютюнопушене и вредности в работната среда. Установихме, че съчетанието на двете заболявания е предимно при пушачи, работещи в среда с вредни емисии – т.е. при съчетание от рискови фактори. Установихме сигнификантна зависимост при пушачи, работещи с арсен; азбест; запрашена среда, кобалт – табл. 1.

Генетичната предиспозиция се изследва отдавна. Идентифициран е белодробен карциномен локус в т. нар. никотин ацетилхолин рецепторни гени (15 q25). Установено е, че Fhit генът е най-активният туморен супресор и той е основна мишена на цигарен дим. Проучена е честотата на генотиповете при три групи пушачи. АА генотип се среща: при пациенти с белодробен карцином (16%), при пациенти с ХОББ (14%), здрави контроли пушачи (9%), т.е. най-често при белодробен Са. С други изследвания се доказва, че гените CHRNA3; CHRNA5 „са успешни“ за карцином. Фамилната обремененост за белодробен Са се изследва клинично отдавна. Скрининг на обременени с карцином фамилии е правен в Луизиана през 90-те години и доказва, че с белодробен карцином са 27% от пушачите с фамилна обремененост.

Ние проучихме фамилната обремененост на пушачи с ХОББ + Са. Намерихме 20% фамилна обремененост за белодробен карцином. Роднините на болните с ХОББ + Са имат и други белодробни заболявания – при 15%, още толкова имат починал белодробно болен в семейството. Резултатите са дадени на табл. 2. и са изнесени на ERS годишния конгрес в Барселона през 2010 г.

Таблица 1

Експозиция	ХОББ + Са (n = 120)		Контроли (n = 50)		Odds Ratio	95% CI	P
	Бр. експ.	%	Бр. експ.	%			
Азбест	28	23.3	2	4.0	7.30	[1.67; 31.98]	0.0017*
Арсен	23	19.2	2	4.0	7.17	[1.64; 31.34]	0.0019*
Олово	18	15.0	5	10.0	1.59	[0.55; 4.54]	0.467
Кобалт	26	21.7	2	4.0	6.64	[1.51; 29.16]	0.0032*
Уран	15	12.5	1	2.0	7.00	[0.89; 54.53]	0.0412
Запрашена среда	29	24.2	5	10.0	2.87	[1.040; 7.91]	0.037*

Таблица 2

Фамилна обремененост	Брой	%	Sp
– по отношение на белодробен карцином	24	20,00	3,65
– по отношение на бронхит	9	7,50	2,40
– по отношение на бронхиална астма	9	7,50	2,40
Починали роднини от белодробни заболявания	17	14,17	3,18

Нашите резултати показват по-ниска честота на фамилна обремененост, отколкото намерено през 90-те години в Луизиана, но нашето проучване е при 310 болни и няма претенции за скрининг.

Изследвахме фамилната обремененост за коморбидните заболявания на ХОББ; ХОББ + Са, белодробен карцином и контролна група. Данните са на табл. 3.

Таблица 3

Групи болни	Фамилна обремененост за сърдечно-съдови заболявания	Фамилна обремененост за метаболитни заболявания
ХОББ = 181	18 (9.94%)	11 (6.08%)
ХОББ + белодробен Са	9 (7.5%)	4 (3.34%)
Белодробен Са	2 (4%)	5 (10%)
Контролна група = 50	2 (4%)	1 (2%)

Фамилната обремененост на ХОББ и съчетанието на ХОББ + белодробен Са; белодробен Са и контроли показа: честотата на фамилната обремененост на болните с белодробен карцином и контролите е сходна за сърдечно-съдовите заболявания, а двойно по-голяма при ХОББ и ХОББ + Са. Метаболитните заболявания са 2% в контролната група, но при всички останали честотата е по-висока. Не може да се отхвърли, че коморбидността при ХОББ е свързана с фамилна обремененост за сърдечно-съдови и метаболитни заболявания. В тази насока са необходими задълбочени проучвания.

P. J. Barnes, I. M. Adcock в края на 2011 г. анализираха връзките между ХОББ и белодробен карцином [7]. На първо място авторите поставят значението на бронхиалната обструкция при пушачи, като важен рисков фактор за развитие на белодробен карцином [7, 8, 11]. Коректна и максимална бронходилатация, системно наблюдение на болните с ХОББ е важно заключение от анализа дотук.

ТЮТЮНОПУШЕНЕ – ВЪЗПАЛЕНИЕ И КЛАСТОГЕНЕЗА В ЕКСПЕРИМЕНТ

Възпалението при ХОББ е с централна роля в патогенезата на заболяването, а генетичните проучвания са с над 45-годишна история – А1 антитрипсин. От няколко години има хипотеза, че при пушачи с емфизем има къси вериги на теломерите*. През 2011 г. Alder et al. [4] изследват и хора след доказване с експеримент у мишки къси вериги теломери. Същата година Peter Barnes, Ian M. Adcock изтъкват, че съчетанието ХОББ и белодробен карцином „летално действащата комбинация“ е свързана с бронхиална обструкция. Авторите цитират de Torres и колектив, които намират белодробен карцином > 16/1000 болни/год., проследявайки за 5 години 2507 болни с ХОББ. При пушачи без обструкция белодробен карцином има много по-рядко – 1-1,5/1000 бол./год. Или бронхиалната обструкция е важен рисков фактор за развитие на белодробен карцином [8, 11].

В експеримент 12 часа след раждането на мишки за 120 дни експозиция в продължение на 12 часа от денонощието се постигат пренеопластични лезии в белия дроб, съчетани с възпаление и картина на ХОББ. Микроскопични тумори има още на 75-и ден, а между 181-230-ия ден с тумори са 78,3% от животните. Общият брой е 6,1-13,6 тумора на една мишка. Хистологичният вариант – микроаденоми и аденоми; при 18,4% са на лице малигнени белодробни тумори [5]. Локално в бронхи и съдове има пролиферация.

Друго проучване за съчетание от рискови фактори – цигарен дим и UV лъчи – постига карциногенеза при новородени мишки. Те са подлагани 5 седмици след раждането в продължение на 5 месеца на *main stream smoke* цигарен дим и/или UV лъчи. Установени са сигнификантни увреждания в ниво ДНК аддукти и гена експресия на OGG1. В белия дроб – стимулирана апоптоза, хиперпролиферация и загуба на Fith протеин в ал-

*теломери – рибонуклеопротеинов комплекс в края на хромозомата, богат на G бази (TTAGGG). Промените са от оксидативен стрес, токсични външни въздействия.

веоларните макрофаги и/или бронхиалния епител. Има ранно хистопатологично увреждане на дихателните пътища. Експозицията на UV лъчи (симулира слънчево възпаление) сигнификантно причинява оксидативна ДНК експресия в белия дроб. Тя е висока в началото и намалява с възрастта. Резултатите от проучването показват, че младата възраст и съчетанието от рискови фактори имат карциногенен ефект [14].

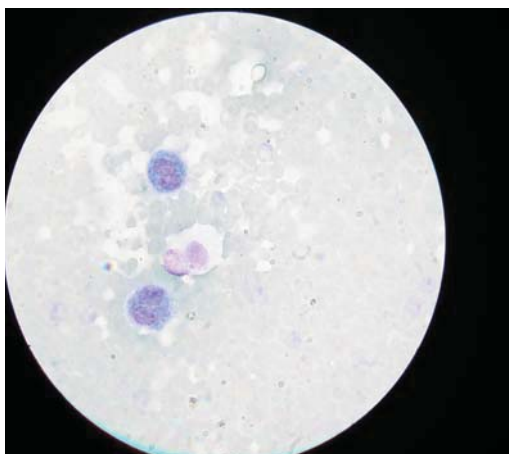
С работна хипотеза, че цигареният дим причинява локално белодробно възпаление и системен (извънбелодробен) генотоксичен ефект, съвместно с Катедрата по физиология на МУ – Пловдив, осъществихме експеримент през 2005 г. [1, 3]. Изследвахме морфологично промените у плъхове при 30-дневно третиране с цигарен дим. Степента на уврежданията се ока за дозозависима:

1. Системният ефект – сигнификантно повече микронуклеи в костния мозък – се наблюдава в групата с най-дълга експозиция на цигарен дим.

2. Локалният ефект в бял дроб – центроацинарният емфизем – е най-изразен в същата група.

Още от анализа на резултатите и обсъждане:

В костен мозък: Наблюдавахме полихромни еритроцити (прекурсори на еритроцитите с ДНК) или микронуклеи**.

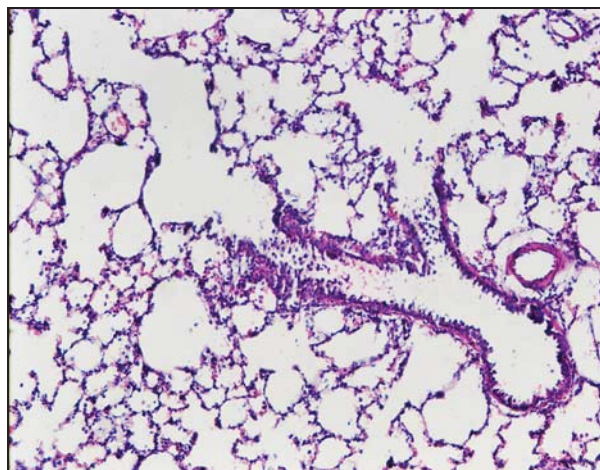


Фиг. 1. Микронуклеарен полихромнен еритроцит

Средните стойности на микронуклеарните полихромни еритроцити в костен мозък на третирани животни са почти трикратно по-високи, отколкото в контролата: $4,35 \pm 0,50$ срещу $1,58 \pm 0,33$.

Локално в белия дроб: Намерихме бронхиолит в терминалните отдели и центроацинарен емфизем. Деструктивните промени преоб-

ладават при непрекъсната експозиция (фиг. 2). Наблюдавахме интензивна макрофагеална реакция, най-изразена в алвеолите около малките въздухоносни пътища, терминалните бронхи и алвеоларните ходове. Има дифузен интерстициален пневмонит.



Фиг. 2. Центроацинарен емфизем заедно с измененията в костен мозък. Най-тежки са промените при най-дълго експонираните животни

От експеримента: Цигареният дим води до системни и локални промени, които са количествено зависими.

Има много хипотези за въздействието на токсичните емисии от околната среда. Те причиняват каскада процеси според хипотезата на M. Sorensen и сътр. Една наша схема изглежда така:

Екзогенни фактори

Сумиране на риск?

Цигарен дим
и/или
Вредни производства
Стрес

Природна среда

Бактериални/вирусни

други причинители

Ендогенни фактори

Дефицит на алфа-1-антитрипсин
Възраст над 50 год.
Telomer-и с късо рамо
Дефицит на P53 – „ген-пазител”
Никотин-ацетилхолинови
рецепторни вариации – 15 q25.1
Ген-CHRNA3;CHRNA5-„успешни” за Ca.

Сложната каскада от външни въздействия и персонален ендогенен отговор завършва с морфологични и функционални промени – т.е. заболявания.

За практиката е важно: при оценка на екзогенните фактори да се търси кумулиране на рискови фактори, а на ендогенните – фамилен обремененост.

**микронуклеи – еритроцити с ядрен хроматин нетипичен за нормални еритроцити

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тютюнопушенето е причина за локални и системни промени, допълнителни екзогенни и ендогенни фактори са причина за коморбидност. Индивидуалната оценка на рисковите фактори може да подобри прогнозата.

Библиография

- Ivancheva, R., R. Balanski et Zl. Iankova. Divers effects of Vit.A and C on tobacco smoke – induced emphysema and clastogenicity lung and bone marrow. – Eur. Resp. J., 28, 2006, 475.
- Shterev, F., R. Ivancheva, Zl. Iankova et N. Mateva. Scringing spirometric and inquiry assessment among residents of an ecological clear high montain region and an industrial town in Bulgaria. – Eur. Resp. J., 32, 2008, Suppl. 52.
- Иванчева, Р., Ф. Щерев, И. Дамянов, Д. Попов, С. Генова, Н. Бояджиев и Зл. Янкова. Локални и системни промени у плъхове, третирани с цигарен дим. – Мед. преглед, 2008, № 3, 82-87.
- Alder, J. et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., 184, 2011, 904-912.
- Balansky, R., G. Ganchev, M. Ilcheva et al. Potent carcinogenicity of cigarette smoke in mice exposed early in life. – Carcinogenesis, 28, 2007, № 10, 2236-2243.
- Fabri, L. M. et al. Complex chronic comorbidities of COPD. – Eur. Respir. J., 31, 2008, 204-212.
- Barnes, P. J. et B. R. Celli. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. – Eur. Rrespir., 33, 2009, 1165-1185.
- Barnes, P. J. et I. M. Adcock. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., 184, 2011, № 8, 86.
- Balansky, R. B. et al. Protection by N-acetylcysteine of the histopathological and cytogenetical damage produced by exposure of rats to cigarette smoke. – Cancer Lett., 64, 1992, № 2, 123-131.
- Walter, R. E. et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., 167, 2003, 911-916.
- Wasswa-Kintu, S. et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. – Thorax, 60, 2005, 570-575.
- Heinrich, P. C. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. – Biochem. J., 374, 2003, 1-20.
- Renard, S. I. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. – Proc. Am. Thorac. Soc., 2, 2005, 94-100.
- De Flora, S. et al. High susceptibility of neonatal mice to molecular, biochemical and cytogenetic alterations induced by environmental cigarette smoke and light. – Mutation Res., 659, 2008, 137-146.

Постъпила за печат на 6 март 2012 г.

Михаил Боянов, с участието на Калин Видинов ЕХОГРАФИЯ НА ШИЙНА ОБЛАСТ В ПРАКТИКАТА НА ЕНДОКРИНОЛОГА

С., ЦМБ, 2011, 140 с.

Монографията прави преглед на някои основни и дидактични аспекти при приложението на ехографската диагностика. Упоменати са съвременните консенсусни становища по проблема. Допълнително са представени библиографска справка и съответните тълкувания, които разкриват част от най-горещо дискутираните теми. Последователно са разгледани нормалната анатомия и ехографски образ, дифузните и огнищни промени в паренхима на щитовидната жлеза, парацистовидните лезии, шийните лимфни възли. Изброени са накратко и новите приложения на ехографската методика. Предложено е и представяне на българските разработки в разглежданата област, включващи и собствените научни и практически търсения на автора.

