

Б.Т.Величковский

Молекулярные механизмы нарушения газообменной функции легких на Крайнем Севере

Российский государственный медицинский университет, Москва

B.T. Velichkovsky

Molecular mechanisms of gas exchange disorders in the lung at the Extreme North

Большая продолжительность холодного периода года представляет собой характерную особенность климата значительной части территории нашей страны. На Кольском полуострове время напряженной холодовой терморегуляции составляет в среднем 152 дня, в центральных районах Западной и Восточной Сибири — 210–270 дней, на арктическом побережье Крайнего Севера — 345 дней [1]. При длительном пребывании на Севере у человека развивается комплекс характерных адаптационных изменений органов дыхания. Клинически они проявляются в виде одышки и повышенной утомляемости при выполнении повседневной работы. Указанное состояние получило название "полярной одышки" [2]. Морфологические и функциональные изменения органов дыхания заключаются, прежде всего, в увеличении площади альвеолярной поверхности легких в среднем на 24 % и объема легочных капилляров — на 39 % [3, 4]. Характерной особенностью процесса адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера является повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт. ст., которое выявляется у большинства обследованных здоровых жителей Заполярья [3]. Этому специфичному для высоких широт комплексу изменений были даны различные наименования: "синдром полярного напряжения" [5], "магаданская пневмопатия" [4], "циркумпольный гипоксический синдром" [6], "экзогенная гипоксия Севера" [7]. Были высказаны предположения, что в его развитии, наряду с холодом, играют роль и другие факторы природной среды Крайнего Севера. Однако длительное время их не удавалось определить. Или подозрительный фактор был недостаточно постоянен и характерен для высоких широт (низкое парциальное давление кислорода в атмосфере, сильные ветры), или он не мог быть причиной изменений организма, специфичных для жителей Крайнего Севера (колебания активности геомагнитного поля Земли). Только в конце 80-х гг. был выявлен фактор природной среды, в такой же мере характерный для высоких широт, как и холод. Это — низкое абсолютное содержание водяных паров в атмосфере [8, 9]. Среднегодовое абсолютное содержание влаги в атмосферном воздухе приполярных областей ниже, чем

в воздухе пустынь, т. к. при сильном морозе влага вымерзает. В районах холодного климата низкая абсолютная влажность характерна не только для открытого пространства, но и для жилых, служебных и производственных помещений, т. е. сухость воздуха является постоянным фактором среды обитания [10]. Каким образом холодный сухой воздух ухудшает условия газообмена в легких, до последнего времени остается не выясненным.

Изменение функции внешнего дыхания (ФВД) характерно как для коренного населения Севера, так и для переселенцев. Об этом, в частности, свидетельствуют данные *Г.Е. Мироновой и соавт.* [1]. Авторы обследовали проживающих в Республике Саха (Якутии) практически здоровых лиц двух основных этнических групп — якутов и русских (табл. 1). Группы были сопоставимы по полу (мужчин — 72–74 %, женщин — 28–26 %), возрасту (20–59 лет) и числу курящих (по 48 человек).

Минутный объем дыхания (МОД) у мужчин и женщин в условиях основного обмена был повышен и составлял в среднем $144,6 \pm 5,0$ % и $142,8 \pm 4,8$ % соответственно, что указывает на наличие гипервентиляции и заставляет искать причины ее развития. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) при сопоставлении с должными величинами для населения средней полосы России имела тенденцию к более высоким показателям, близким к верхним границам нормы. Так, при нормативах ЖЕЛ для средней полосы России — $84,1 \pm 2,4$ % (Н), у коренного населения Севера этот показатель соответствовал $90,8 \pm 1,6$ %, а у русских, проживающих в Якутии, — $96,3 \pm 1,4$ %. Соотношение составляющих ЖЕЛ было обычным.

Показатели максимальной вентиляции легких, пневмотахометрии и резерва дыхания соответствовали верхним границам европейской нормы или несколько превышали ее. Индекс Тиффно у мужчин и женщин в среднем соответствовал $81,8 \pm 1,9$ % и $80,8 \pm 0,5$ %, свидетельствуя об отсутствии нарушения бронхиальной проходимости или изменений эластичности легочной ткани. В старших возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин отмечалась тенденция к снижению этого показателя. Так, у мужчин в возрастной группе 40–49 лет индекс

Таблица 1
Показатели ФВД у практически здоровых людей
различных этнических групп, проживающих
в Республике Саха (Якутия)

Показатели ФВД	Якуты (n = 197)	Русские (n = 242)
МОД, %	144,6 ± 5,0	142,8 ± 4,8
ЖЕЛ, %	90,8 ± 1,6	96,3 ± 1,4
Индекс Тиффно, %	81,8 ± 1,9	80,8 ± 0,5
Минутная вентиляция легких, %	103,9 ± 3,2	127,6 ± 1,7
Резерв дыхания, %	91,6 ± 0,6	87,6 ± 1,0
Пневмотахометрия, л / с		
Вдох	4,31 ± 0,10	3,38 ± 0,04
Выдох	4,31 ± 0,12	4,52 ± 0,06
КИО ₂ , мл / л	29,5 ± 1,3	28,9 ± 1,2

Тиффно соответствовал $77,4 \pm 1,7$ %, у женщин в возрасте 50–59 лет — $76,0 \pm 4,1$ %, что, вероятно, связано с изменением эластичности соединительнотканых структур легкого в пределах возрастных физиологических колебаний. Для оценки эффективности легочной вентиляции определялся коэффициент использования кислорода (КИО₂), отражающий количество миллилитров кислорода, потребляемого организмом из каждого литра воздуха, поступающего в легкие. Как у якутов, так и у русских, проживающих на Севере, он оказался < 35, что свидетельствует о низкой эффективности газообмена.

Таким образом, у практически здоровых лиц были выявлены развитие гипервентиляции и низкий коэффициент использования кислорода при отсутствии статистически достоверных различий сравниваемых показателей ФВД в двух сопоставимых по возрасту и полуэтнических группах населения Республики Саха (Якутия).

Типичную гипервентиляцию с гипокапнией (парциальным давлением кислорода в альвеолах 110 мм рт. ст. и понижением парциального давления диоксида углерода до 30–34 мм рт. ст.) и снижением коэффициента использования кислорода (до $30,7 \pm 1,1$ мл / л в условиях основного обмена и до $26,8 \pm 1,9$ мл / л при работе на наружном воздухе) наблюдал И.И. Диденко на Таймыре [9]. Снижение значения КИО₂ у жителей Севера отмечено и другими исследователями [7, 13].

А.П. Авцин и соавт. [3] установили, что адаптация к экстремальным климатическим условиям Севера проходит несколько этапов. В период начальной адаптации к холоду происходит наращивание функциональных резервов за счет дополнительного раскрытия альвеол в верхних и средних зонах легких. При длительном проживании на Севере, более 10–15 лет, увеличение площади газообмена и расширение "рабочей зоны" диффузии осуществляются уже, главным образом, за счет морфологических изменений: увеличения размеров альвеол, а также количества, диаметра и объема капилляров, к тому же выбухающих в просвет альвеол. У этой группы населения давление крови в малом кругу значительно

превышает нормальную величину, частота легочной гипертензии достигает 80 %. Вместе с тем, возможность дальнейшего повышения морфофункциональных адаптационных резервов у них оказывается уже достаточно исчерпанной. Поэтому большие физические перегрузки, чрезмерное курение, простуда вызывают нарастание гипоксемии и развитие деструктивных изменений легочной ткани. Это, в свою очередь, обуславливает частое возникновение и тяжелое течение острых и хронических патологических процессов в органах дыхания.

В физиологических условиях защита органов дыхания от неблагоприятных воздействий осуществляется несколькими взаимосвязанными системами и механизмами. На Крайнем Севере особое напряжение испытывает система кондиционирования вдыхаемого воздуха. В кондиционировании температуры и влажности вдыхаемого холодного воздуха важная роль принадлежит верхним дыхательным путям. При носовом дыхании температура воздуха, поступающего в трахею, лишь на 1–2 °С ниже температуры тела, и не зависит от температуры атмосферного воздуха. Процесс согревания регулируется рефлекторно. Чувствительные окончания тройничного нерва раздражаются струей холодного воздуха. Импульс через продолговатый мозг переключается на парасимпатические центры и достигает носовых раковин. Кавернозные ткани носовых раковин расширяются и переполняются кровью. Через сузившийся просвет носовых проходов воздух движется тонкой струей, омывая теплую поверхность слизистой оболочки. Благодаря этому согревание вдыхаемого воздуха осуществляется весьма интенсивно. Для сокращения потерь тепла в верхних дыхательных путях на холоде изменяется характер дыхания: возникает частое поверхностное дыхание, иногда с явлениями ларингоспазма.

Увлажнение вдыхаемого воздуха также в основном происходит в полости носа за счет насыщения его влагой, покрывающей слизистую оболочку. Достаточная влажность воздуха необходима для оптимального функционирования мерцательного эпителия трахеи и бронхов, а также дыхательной поверхности альвеол. Дегидратация слизистого слоя, покрывающего реснички, увеличивает вязкость секрета, что снижает активность мерцательного эпителия. В средней полосе России для увлажнения вдыхаемого воздуха за сутки со слизистой оболочки носа здорового человека испаряется порядка 500 мг воды. На Севере в условиях чрезмерно низкого содержания влаги в воздухе происходит повышение влагопотерь с поверхности как верхних дыхательных путей, так и легких. Суточные потери воды с выдыхаемым воздухом достигают 1 500 мл. Теплопотери испарением с поверхности легких составляют 42 % всех теплопотерь организма за счет испарения, вместо типичных для средней полосы 30 % [7].

В нагревании и увлажнении вдыхаемого воздуха принимает участие и ротовая полость. Однако в отсут-

ствие носового дыхания ротовая полость не может обеспечить его полноценное кондиционирование.

В связи с повышением потерь влаги через легкие и кожу у полярников происходит сокращение диуреза в среднем до 600 мл / сут., тогда как у жителей умеренной климатической зоны объем диуреза колеблется от 1 200 до 1 600 мл. Одновременно наблюдается увеличение водопотребления, получившее название "жажда Севера" [10]. Количество жидкости, потребляемой участниками высокоширотных экспедиций, повышается до 2 500 мл в сутки, что примерно в 1,5 раза больше, чем средний уровень водопотребления у населения, проживающего в зоне умеренного климата — 1 800 мл / сут. [13].

Для понимания механизма адаптационных изменений в легких важны результаты исследований, проведенных *И.И. Деденко* и *Б.В. Устюшиным* в ФНЦ "Институт гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана" [14]. Они показали, в частности, что 8-часовое пребывание здоровых добровольцев в комфортных температурных условиях (+20 °С), но при сниженной абсолютной влажности воздуха до значений, характерных для регионов Крайнего Севера (2 г / м³), вызывает увеличение кровенаполнения легких и повышение сосудистого тонуса. В условиях проводимого эксперимента выявленные изменения могли быть обусловлены только потерями влаги в альвеолах. Они, по-видимому, преследуют цель ограничить потерю влаги для сохранения нормальной текучести крови в легочных капиллярах. Результаты исследований позволили авторам определить физиологически оптимальную и допустимую величину абсолютной влажности вдыхаемого воздуха: 9,6 г / м³ и 5,7 г / м³ соответственно.

Основная причина снижения содержания кислорода в артериальной крови — гипоксемии — в условиях Севера заключается в нарушении диффузии газов (O₂ и CO₂) через альвеолярно-капиллярную мембрану легких. На снижение гипоксемии направлены, в конечном счете, все компенсаторные механизмы системы дыхания. Согласно закону Фика, диффузионная способность легких прямо пропорциональна градиенту концентрации газов (O₂ и CO₂), площади аэрогематического барьера, коэффициенту растворимости газов в водной фазе альвеолярно-капиллярной мембраны и обратно пропорциональна толщине аэрогематического барьера [15]. Ни концентрация газов, ни растворимость их не нарушаются в условиях Севера, а площадь аэрогематического барьера даже возрастает. Следовательно, причину надо искать в увеличении толщины или, в общем виде, ухудшении проницаемости аэрогематического барьера. Подобные изменения аэрогематического барьера может вызвать интерстициальный отек, при котором практически не нарушается структура альвеолярно-капиллярной мембраны: вода, фильтрующаяся в интерстиций легких, бедна протеинами, а функциональная способность в наибольшей мере понижена в нижних и базальных отделах легких

в связи с влиянием силы тяжести. В норме легочная ткань содержит мало воды. Это обусловлено дренажной функцией лимфатической системы легких и постоянством соотношения онкотического давления крови и проницаемости легочных капилляров. Классическими причинами развития интерстициального отека служат нарушения функции сердца, заболевания почек, гипопропротеинемия, вызванная циррозом печени. Но ни в одном из этих случаев не наблюдается такой большой влагопотери с выдыхаемым воздухом, как на Севере. Поэтому и при анализе причин развития интерстициального отека в легких необходимо определить молекулярный механизм, специфичный для высоких широт.

Движение воды и растворенного в ней кислорода и диоксида углерода через клеточные мембраны осуществляется путем диффузии в направлении меньшей концентрации. Возможности регулирования этого, по своей сути, физического процесса у организма крайне ограничены. Вместе с тем, направление этих диффузионных потоков в альвеолярной области легких в условиях высоких широт прямо противоположное. Вода из легочных капилляров просачивается на поверхность слизистой оболочки альвеол, а растворенный в ней кислород с поверхности альвеол перемещается в легочные капилляры. Указанная встречная диффузия, в конечном счете, снижает скорость перемещения кислорода. Тем самым понижается диффузионная способность альвеолярной поверхности по отношению к кислороду и уменьшается коэффициент использования кислорода (КИО₂). Наоборот, однонаправленная диффузия воды и диоксида углерода, усиливает гипокапнию. В разнонаправленной диффузии воды и газов в альвеолярноклеточной мембране, по нашему мнению, и заключается скрытая молекулярная первопричина характерного для Крайнего Севера ухудшения газообменной функции легких, возникновения интерстициального отека в нижних и базальных зонах легких, развития гипоксемии и гипокапнии.

Следует отметить, что принципиально аналогичные адаптационные изменения в альвеолах развиваются не только в условиях высоких широт. Они постоянно наблюдаются после резекции доли легкого при развитии компенсаторных процессов улучшения газообмена в оставшейся легочной ткани [16].

На Севере, по-видимому, возможен и дополнительный механизм затруднения газообмена, связанный с нарушением теплового гомеостаза в глубоких отделах легких. Испарение влаги с поверхности альвеол вызывает дополнительные потери тепла. На испарение 1 мл воды, как известно, требуется 2,4 кДж. Усиленного кровенаполнения существующей капиллярной сети альвеол может быть недостаточно для поддержания необходимого уровня как газообмена, так температурного гомеостаза. Обе указанные причины обуславливают развитие однонаправленных адаптационных морфологических изменений в легких, заключающихся в образовании в альвео-

лярных стенках новых капилляров, увеличении их диаметра и общей объемной плотности на единицу площади альвеолярных перегородок.

В физиологии и клинике исследуется дыхание при повышенном и пониженном атмосферном давлении. Для нашей страны не менее актуальным является изучение дыхания при нормальном атмосферном давлении, но пониженной абсолютной влажности воздуха. Необходима оценка изменений функции внешнего дыхания у больных и здоровых лиц, проживающих на Крайнем Севере с учетом как уровня гипоксемии, так и гипокапнии, снижающей чувствительность дыхательного центра. Постоянный интерстициальный отек со временем приводит к развитию фиброзных изменений и понижению функции в нижних и базальных отделах легких. Лица с подобными изменениями органов дыхания должны подлежать переводу с работы на наружном воздухе. Длительная гипоксемия, усиливающаяся в холодное время года, повышает свободнорадикальные процессы и снижает содержание антиоксидантов в организме, в частности, витаминов С и Е, не столько вследствие дефицита их в пище, сколько благодаря повышенной утилизации. Как показала Г.Е. Миронова и соавт. [11], в условиях Крайнего Севера оправдано проведение кратковременных двухнедельных курсов приема высоких доз пищевых антиоксидантов: аскорбиновой кислоты (по 25 мг на кг массы тела) и α -токоферола (по 4 мг на кг массы тела) совместно в два приема утром и вечером. Целесообразно проведение двух таких курсов в год в зимний период, особенно лицам, злоупотребляющим курением табака, представляющего собой фактор высокого риска в условиях Севера. Не менее велико на Севере отрицательное влияние и другой пагубной привычки — злоупотребления алкоголем. Легкие представляют собой самую большую мембрану нашего организма. Ухудшение функционального состояния печени, синтезирующей как фосфолипиды, необходимые для построения клеточных мембран, так и антиоксидантные ферменты и низкомолекулярные антиоксиданты (мочевую кислоту и др.), необходимые для нейтрализации избытка свободных радикалов, ведет к ослаблению устойчивости органов дыхания к внешним воздействиям. Именно по этой причине пневмония алкоголика на Крайнем Севере представляет собой смертельное заболевание.

В северных районах в жилых и производственных помещениях следует поддерживать оптимальными

не только температурный, но и влажностный режим воздуха, а одежда и средства индивидуальной защиты органов дыхания должны предотвращать пагубное влияние как холода, так и низкого абсолютного содержания влаги в атмосферном воздухе.

Литература

1. Кандрор И.С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере. М.: Медицина; 1968.
2. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Медгиз; 1972.
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
4. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера. Новосибирск: Наука; 1981.
5. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука; 1980.
6. Авцын А.П., Марачев А.Г., Матвеев А.Н. Циркумпольярный гипоксический синдром. Вестн. АМН СССР 1979; 6: 32–39
7. Бобров Н.И., Ломов О.П., Тихомиров В.П. Физиолого-гигиенические основы акклиматизации человека на Крайнем Севере. Л.: Медицина; 1979.
8. Диденко И.И. Изучение теплообмена человека на Крайнем Севере в различных микроклиматических производственных условиях. Гиг. и сан. 1979; 3: 75–78.
9. Гигиена микроклимата и физиология теплообмена в процессе труда на Крайнем Севере / Диденко И.И., Устюшин Б.В., Лыткин Б.Г. и др. М.: ВНИИМИ; 1983.
10. Чащин В.П., Диденко И.И. Труд и здоровье человека на Севере. Мурманск: НПО "Гигиена и профпатология"; 1990.
11. Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера. (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии). Красноярск: Сибирь; 2003.
12. Нефедов В.Б. Газообменные функции легких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000. 44–56.
13. Деряпа Н.Р., Рябинин И.Ф. Адаптация человека в полярных районах Земли. Л.: Медицина; 1977.
15. Ткаченко Б.И. (ред.) Основы физиологии человека. Т. 3 Клинико-физиологические аспекты. М.: Литера; 1998.
14. Устюшин Б.В. Физиолого-гигиенические аспекты труда человека на открытых территориях Крайнего Севера: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М.; 1991.
16. Романова Л.К. Регенерация легких в эксперименте и клинике. М.: Медицина; 1971.

Поступила 16.09.05
© Величковский Б.Т., 2005
УДК 616.24-008.7-092