

© А. Г. ЧУЧАЛИН, 1992
УДК 612.2.014.4+616.2-092

А. Г. Чучалин

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Болезни органов дыхания относятся к одним из наиболее распространенных заболеваний современного общества. Статистические данные свидетельствуют о том, что происходит неуклонный рост распространенности болезней органов дыхания, в частности бронхита и бронхиальной астмы. Особую тревогу вызывает продолжающийся рост числа больных, страдающих раком легкого. В России до настоящего времени наблюдались неблагоприятные тенденции в распространенности большой группы легочных заболеваний. Так, были описаны эпидемические вспышки бронхиальной астмы в г. Кириши, г. Ангарске. Очень высокий уровень заболеваемости раком легкого в центрах, где развита тяжелая индустрия. К таким центрам относятся уральский регион, северный город Норильск и целый ряд других районов, где зарегистрировано большое число лиц с болезнями органов дыхания. При анализе статистических данных выявлено, что некоторые болезни, которые ранее относились к числу редких заболеваний органов дыхания, теперь стали довольно распространенными и чаще встречаются в клинической практике как в условиях поликлиники, так и в стационарах.

Пытаясь понять те изменения, которые происходят в связи с такой высокой распространенностью болезней органов дыхания, приходится признать, что одним из наиболее важных обстоятельств, предопределивших высокую распространенность этих заболеваний, являются большие изменения факторов окружающей среды, особенно связанные с загазованностью, загрязненностью воздуха, попадающего в дыхательные пути. Иначе говоря, антропогенная нагрузка в современном индустриальном городе представляет большую угрозу и является одним из активных факторов риска возникновения наиболее грозных, наиболее тяжело протекающих болезней органов дыхания. Необходимо также подчеркнуть, что в сельской местности в связи с химизацией и индустриализацией агропромышленных работ также отмечается неуклонный рост болезней органов дыхания. Если к этому присовокупить и постоянное увеличение числа лиц, имеющих аллергическую природу воспаления дыхательных путей, то картина в целом выглядит действительно как неутешительная

для здоровья современного человеческого общества.

Необходимо осмыслить и понять более важные и тонкие механизмы, которые связаны с формированием защиты органов дыхания в физиологических условиях, а также факторы, которые необходимы для того, чтобы стимулировать именно защитную функцию органов дыхания. В последнее десятилетие она получила определение «нереспираторная функция легких», что вызвало концентрацию исследований именно в этом направлении. Анализ нереспираторной функции легких постоянно обогащается новыми факторами и открывает новые системы: энзиматические, простагландиновые, пептидные, регулирующие, которые дополняют представление о формировании защитных механизмов органов дыхания.

Следует, однако, все-таки гораздо глубже понять повреждающее действие факторов окружающей среды, особенно профессиональных. Для этого в современной науке предпринимаются принципиально новые подходы к организации эпидемиологических исследований. Группа ученых Института пульмонологии в кооперации с учеными других научных лабораторий провела работу по составлению эколого-медицинских карт ряда городов России. Эти карты включают информацию, которую предоставляет космическая служба, способная при исследовании снимков из космоса провести достаточно глубокий анализ плотности атмосферных аэрозолей и их распространенности и выявить антропогенные зоны, где, по всей видимости, наибольшая нагрузка приходится у человека на органы дыхания. Такая информация космической карты является одним из важных, начальных этапов, позволяющих в последующем наземным службам определить именно те зоны и районы, которые должны быть особенно тщательно изучены именно с позиций антропогенного воздействия повреждающих факторов внешней среды. Так, впервые были составлены карты Москвы и некоторых других городов, которые позволяют выявить ряд неблагоприятных районов. К таким районам в Москве относится место расположения автомобильного завода им. И. А. Лихачева. Эта зона в условиях Москвы

Климицин®

(клиндамицин)

антианаэробный
антибиотик,
оказывающий действие
и на
грамположительные
аэробные
микроорганизмы:
стафилококки и
стрептококки

стимулирует действие
полиморфоядерных
лейкоцитов (PMNL),
представляющих собой
главный фактор защиты
иммунной системы
больного

**Успешно и надежно лечит
тяжелые инфекции**

Показания:

- инфекции респираторных органов
- инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы, воспаление клеточной ткани)
- острый и хронический остеомиелит
- бактериемии (прежде всего анаэробные)
- внутрибрюшные инфекции
- инфекции в гинекологии

Противопоказания: сверхчувствительность к линкомицину и клиндамицину

Меры предосторожности: осторожность необходима при назначении лекарства больным пожилого возраста и больным с заболеваниями пищеварительных органов, особенно с колитом в анамнезе.

Побочные действия: желудочно-кишечные расстройства (боли, тошнота, рвота, понос). При более тяжелом поносе лекарство отменяют или же дают его только под строгим наблюдением врача; необходимо исключить возможность псевдо-мембранозного колита.



ЛЕК, фармацевтиче́ско-химический завод, д. д. Любляна

является наиболее агрессивной, где постоянно регистрируется очень высокое содержание атмосферного аэрозоля. Следующим этапом этой работы явилось исследование химического состава воздуха и выявление именно тех химических соединений, которые обладают наибольшим повреждающим действием на органы дыхания. К ним относятся азотистые, сернистые соединения, углекислота в высокой концентрации и целый ряд других химических агентов. Итак, на космическую карту была наложена химическая карта, подтвердившая, что действительно этот район, эта часть Москвы, является для человека весьма агрессивной. Следующим этапом стал этап формирования медицинской программы, которая включала в себя исследование респираторной функции лиц, находящихся в этом районе. Ее реализация была возможна при формировании подвижной лаборатории — пульмомобиля, который выехал в этот район Москвы, где и началось обследование рабочих, занятых на одном из агрессивных производств на заводе им. И. А. Лихачева. Исследование функции дыхания было проведено у рабочих сталелитейного цеха, мужчин в возрасте 25—45 лет. Это именно та часть рабочих, которые не имеют постоянного медицинского наблюдения и редко обращаются к врачам. Они не числились как больные хроническими легочными заболеваниями и сами чаще всего оценивали свое состояние как удовлетворительное. Проведение этой программы исследования позволило выявить бронхит более чем у 60 % сталелитейщиков — это довольно высокий уровень распространенности заболевания.

Эти данные приводятся, чтобы понять важность значения воздействия окружающей среды на органы дыхания. Для этого были необходимы принципиально другие, новые подходы, и один из примеров приводится выше. Он позволяет выявлять истинную эпидемиологию распространения бронхитов и установить насколько тесно болезнь может быть связана с профессиональными факторами и с факторами окружающей среды. Клинические проявления той или иной болезни, естественно, возникают гораздо позже, когда и проводятся более активные методы лечения. Однако следует выделить наиболее важный вопрос, составляющий по-другому подойти к оценке всех событий, связанных с распространенностью легочных заболеваний, понять как формируется механизм защиты органов дыхания и как возникает хронический воспалительный процесс.

Необходимо подчеркнуть, что в последние годы были предприняты большие усилия, направленные на расшифровку механизмов воспалительной реакции. В целом любое воспаление начинается с повреждения клеточных структур. Применительно к органам дыхания таким объектом является эпителиальная клетка, точнее мембрана эпителиальных клеток.

Когда мы пытаемся теперь представить как фак-

тор окружающей среды агрессивную, богатую поллютантами атмосферу — воздух, то становится понятным, что современный человек практически постоянно находится под повреждающим действием поллютантов и живет в условиях хронического воспалительного процесса.

Наличие повреждающих физических и химических факторов часто предопределяет развитие воспалительных процессов, связанных с присоединением вирусной или бактериальной инфекции. Эта ситуация должна всегда учитываться. Люди определенных профессий очень склонны к респираторным вирусным и бактериальным заболеваниям. В данном случае это длительное воздействие химических или других агентов непосредственно на органы дыхания является фактором, предопределяющим такое развитие событий.

Итак, необходимо подчеркнуть, что эпидемиология легочных заболеваний относится к разряду тех, которые требуют принципиально другого подхода, осмысления. Каждый раз мы убеждаемся в том, что эти заболевания по существу гораздо распространеннее, чем мы обычно думаем о них. Очень важно то обстоятельство, что современный человек, живущий под антропогенным воздействием целого ряда неблагоприятных факторов, практически находится в состоянии хронического воспалительного процесса.

Как уже отмечалось, последние годы ознаменовались тем, что появились новые данные, раскрывающие механизмы воспаления. Применительно к системе органов дыхания можно сказать, что большой интерес представляют как местные локальные, так и общие реакции всей системы органов дыхания и, естественно, в последующем реакции всего организма.

Сегодня считается, что наиболее важным механизмом, предопределяющим дальнейшее развитие воспалительного процесса, является воздействие на реснитчатый мерцательный эпителий. Это воздействие приводит к тому, что формируется дисфункция реснитчатого мерцательного эпителия и в ряде случаев его паралитическое состояние (этому моменту придается важная роль в активизации сапрофитирующей флоры) приводит к изменению движения слизи, т. е. к стазу этой слизи. Она очень быстро становится вязкой и является уже не фактором защиты органов дыхания, а благоприятной питательной средой для того, чтобы осуществился последующий очень важный этап в развитии воспалительного процесса — это момент адгезии и проникновения микробов и вирусов через мембрану эпителиальных клеток. Вот этот момент и последующая колонизация возбудителей играют важную пусковую роль в развитии и дальнейшем прохождении всех этапов воспалительного процесса в органах дыхания.

Итак, необходимо подчеркнуть, что одним из наиболее важных механизмов защиты органов дыхания является механизм, связанный с функциональной активностью каждого морфологического

субстрата клетки. Это относится как к реснитчатому мерцательному эпителию, так и клеткам, лишенным ресничек, таким как клетки Кларка и некоторые другие морфологические структуры органов дыхания. Они в условиях активного антропогенного воздействия на органы дыхания приходят в состояние гиперфункции, если этого не происходит, а наступает противоположное состояние, то это предрасполагает, как правило, к колонизации сапрофитирующей флоры, особенно находящейся в верхних отделах дыхательных путей.

В последние годы удалось расшифровать функцию каждого вида клеток. Достаточно сказать, что расположение реснитчатого мерцательного эпителия на протяжении дыхательных путей не однозначно. В терминальных отделах дыхательных путей реснитчатые мерцательные клетки чередуются или смешиваются с клетками Кларка, которые не несут на своей поверхности ресничек. Эти секретирующие клетки вырабатывают целый ряд энзиматически активных секретов и, как выяснилось, они особенно богаты ферментом Р-450, обладающим высокой способностью подвергать энзиматической деградации некоторые химические агенты, в частности, входящие в состав табачного дыма.

В процессе воспаления также большую роль играют серозные бокаловидные клетки. Им принадлежит ведущая роль в формировании двух фаз — желя и геля. Эти фазы позволяют осуществить более эффективный мукоцилиарный клиренс. Он действительно является весьма эффективным. Постепенное движение слизи из нижних дыхательных путей осуществляется с помощью реснитчатого мерцательного эпителия. Воздух, который приходит в соприкосновение с так называемым мертвым пространством и который уже вследствие диффузионных механизмов доходит до поверхности альвеол, стерилен, увлажнен, имеет уже повышенную температуру и поэтому создаются благоприятные условия для того, чтобы осуществлялся эффективный диффузионный механизм — O_2 на CO_2 .

Итак, нужно сказать, что во время воспалительной реакции, в период этапов повреждения каждая морфологическая структура по-своему гипертрофирует свою функцию и включается в реакцию воспалительного процесса. Каждая из них, имея свои специфические черты, вместе с тем включается в процесс, который отражает реакцию органов дыхания в целом. Необходимо понять эти местные регуляторные механизмы, которые позволяют обеспечить функциональное единство различных по своим морфологическим структурам и функциям систем. Пониманию этих регуляторных механизмов в последние годы придается очень большое значение.

В 80-е годы произошло обобщение накопившихся данных, которое позволило сформировать теорию о нехолинергической и неадренергиче-

ской иннервации органов дыхания.

Установлено, что холинергические рецепторы не однородны, и в настоящее время выделено 5 подклассов мускариновых рецепторов, осуществляющих различные функции в органах дыхания. Также одним из наиболее важных методов защиты является участие нехолинергических рецепторов. Их медиаторами служат, как правило, пептиды. К ним относятся субстанция П и целый ряд тахикининов и некоторых других пептидов.

Неадренергическая иннервация представлена в основном в терминальных отделах в отличие от нехолинергических рецепторов, которыми гораздо больше обогащены клеточные элементы системы органов дыхания, и пептидом, регулирующим ее функциональную активность, является в основном вазоактивный интестинальный пептид.

Таким образом, очень важно с позиций современных теорий понять, что так называемый третий тип нервной системы, нехолинергическая и неадренергическая нервная система, обуславливает важнейшую способность каждой клетки к бактериолизу и дает возможность представить эти клетки как единое органное образование, позволяющее органу в целом реагировать на повреждение, которое может быть обусловлено самыми разнообразными агентами.

Итак, одно из больших достижений в современной медицине связано с пониманием регуляторных механизмов, и в данном случае нехолинергической, неадренергической иннервации. В качестве иллюстрации роли и мобильности этой регуляторной системы можно привести пример с человеком, который находится в условиях Крайнего Севера, дышит холодным воздухом $-45^\circ C$.

Температура воздуха, который приходит в соприкосновение с носом, с верхним отделом дыхательных путей, т. е. проходит небольшой участок до бифуркации трахеи, уже значительно повышается — до плюсовой. Таким образом, за очень короткое время при прохождении небольшого отрезка дыхательных путей этот воздух согревается от $-45^\circ C$ до $20^\circ C$. Этот механизм связан с мощной регуляцией венозного кровотока и непосредственным участием пептидов, т. е. механизмом нехолинергической, неадренергической иннервации — это механизм, который играет исключительно важную роль в адаптационных реакциях, и это один из ведущих механизмов защиты органов дыхания.

Нехолинергические, неадренергические механизмы играют важную роль, в первую очередь, в функциональной активности серозных и бокаловидных клеток. Это клетки, которые формируют один из очень важных процессов — образование бронхиального секрета, обуславливают особенности его химического состава и реологические свойства. Секрет, попадая в определенные рефлекторные зоны, вызывает один из самых мощных защитных механизмов — кашель. Он предназначен для удаления бронхиального секре-



АМИНОФИЛЛИН®

(бронхоспазмолитик, антиастматик)

- Аминофиллин — сочетание теofilлина с этилендиамином
- классическая водорастворимая форма теofilлина
 - блокирует фосфодиэстеразу, снижая тонус гладких мышц
 - сокращает синтез и освобождение спазмогенов из мастоцитов
 - обладает умеренным диуретическим действием
 - стимулирует центр дыхания
 - повышает частоту и силу сердечных сокращений

Успешно и надежно купирует приступ бронхиальной астмы

Показания:

- острый приступ астмы
- хроническая бронхиальная астма и бронхит
- бронхоспазм вследствие напряжения

Противопоказания:

- эпилепсия,
- острый инфаркт миокарда.

Меры предосторожности:

Следует применять меньшие дозы у больных с гепатитом или циррозом печени, с острой сердечной недостаточностью, при одновременном приеме антибиотиков группы макролидов (эритромицин).

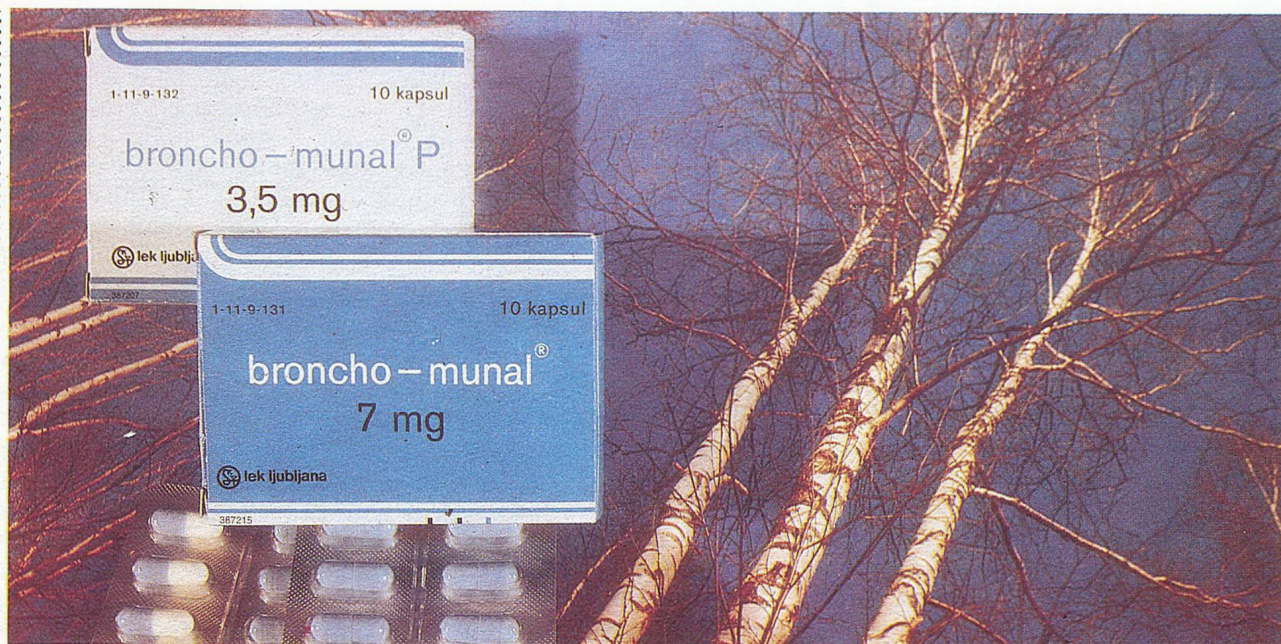
Не рекомендуется назначать аминофиллин во время беременности.

Не следует во время лечения аминофиллином пользоваться крепким чаем или кофе.

Побочные явления можно избежать, если концентрации теofilлина в плазме крови не будут превышать 20 мкг/мл, если назначение аминофиллина начинается с малых доз и постепенно нарастает до оптимального терапевтического эффекта, если внутривенное введение производить медленно (в течение 5 - 10 минут).

«ЛЕК», Фармацевтичко-химический завод, д.д., г. Любляна, Словения





БРОНХО-МУНАЛ®
для взрослых
БРОНХО-МУНАЛ®
для детей
 (иммунотерапевтическое средство)

Бронхо-мунал это лиофилизированный лизат из восьми наиболее патогенных бактерий, вызывающий инфекции дыхательных путей.

Бронхо-мунал — ваш надежный помощник в борьбе с бронхолегочной инфекцией

Повышая естественные защитные свойства организма, его клеточный и гуморальный иммунитет, Бронхо-мунал уменьшает силу и частоту бронхолегочной инфекции, и необходимость применения антибиотиков.

Показания:

- острый и хронический бронхит,
- тонзиллит, фарингит, ларингит,
- ринит, синусит, отит,
- инфекции дыхательных путей, плохо поддающиеся лечению антибиотиками,
- бактериальные осложнения на фоне вирусных инфекций особенно у пожилых людей и детей.

Противопоказания: не отмечены.

Меры предосторожности:

Не рекомендуется применение Бронхо-мунала в первые три месяца беременности.

Побочные явления очень редки. проявляться могут в виде нарушения пищеварения, слабости, болей в желудке, рвоты, поноса.

Бронхо-мунал применяется по одной капсуле утром натощак, ежедневно. Курсы лечения продолжаются от 10 до 30 дней. Двойной курс лечения по 10 дней с интервалом в три недели дает положительное последствие у больного длительностью до одного года.

В ряде случаев целесообразно сочетанное применение с антибиотиками.

«ЛЕК», Фармацевтичеко-химический завод, д.д., г. Любляна, Словения



та, в состав которого вошли химические агенты — поллютанты, и является одним из наиболее эффективных механизмов защиты у лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, у которых потерян целый ряд физиологических защитных свойств. Сначала происходит гиперфункция этого процесса, а в последующем, когда он заходит очень далеко, происходит формирование неэффективного, непродуктивного кашля, что усугубляет, естественно, инфекционный процесс.

Распространение инфекционного процесса идет не только на поверхности эпителиальных клеток, но переходит гораздо глубже, на базальную мембрану, затрагивает лимфоидные образования, так называемую бронхоассоциируемую лимфоидную ткань, имеющую большое значение в формировании иммунологического ответа органов дыхания — одного из наиболее важных факторов, поддерживающих гомеостаз. И, наконец, естественно, вовлекается интерстициальная ткань, одним из наиболее важных элементов которой является тучная клетка, реакция дегрануляции которой, выход целого ряда биологически активных веществ, поддерживает воспалительную реакцию.

Участие тучной клетки и медиаторов, которые высвобождаются из тучных клеток, эозинофилов и целого ряда других клеточных элементов, с одной стороны, обуславливают иммунологические реакции, с другой стороны, могут реализовывать свою функциональную активность и без участия этих реакций. Эти факторы имеют большое значение, в частности, в регуляции таких процессов, как экссудация плазмы из сосудов в интерстиций и непосредственно на поверхность дыхательных путей. Большую роль играет формирование тонуса сосудов, особенно микроциркуляторного русла легких. Все это также является очень мощным фактором защиты органов дыхания, хотя и с ними связаны механизмы дальнейшего повреждения функций легких и определенных морфологических структур.

Настала необходимость соединить и, с другой стороны, разграничить целый ряд понятий, которые появились в последнее время. Это связано с пониманием такого состояния, как гиперреактивность дыхательных путей.

Еще одним очень важным фактором защиты органов дыхания является развитая лимфоидная ткань, позволяющая формировать мобильные иммунологические механизмы защиты органов дыхания. В концепции нереспираторных функций органов дыхания особое направление было связано с расшифровкой функций бронхоассоциированной лимфоидной ткани, позволяющей формировать как Т-клеточные, так и В-клеточные виды иммунитета. На поверхности эпителиальных клеток непосредственно в контакте со слизью происходит образование секреторного иммуноглобулина клас-

са А. Синтез его, происходящий при функциональной активности В-лимфоцитов, осуществляется локально, местно, непосредственно в органах дыхания. После выработки секреторного иммуноглобулина класса А происходит его связь с гликопротеидом, синтезируемым железистыми клетками органов дыхания. Так образуется комплекс белок-гликопротеид, обладающий высокой бактериостатической активностью и обеспечивающий один из наиболее важных иммунологических факторов защиты органов дыхания.

Снижение мукоцилиарного клиренса всегда сопровождается развитием иммунодефицита в отношении иммуноглобулина класса А. В бронхиальном секрете находится также иммуноглобулин класса G и в случаях аллергических реакций — антитела реагиновой природы в высокой концентрации. Выход в бронхиальный секрет иммуноглобулинов других классов свидетельствует об определенном типе аллергических и инфекционных процессов, в частности микоплазменная пневмония сопровождается выходом иммуноглобулина класса M и увеличением его концентрации в бронхиальном секрете.

Другие лимфоидные элементы, которые сконцентрированы в фолликулах бронхолимфоидной ткани, прежде всего Т-клетки, осуществляют местные иммунологические реакции. Большую роль играют, кроме названных клеток, макрофаги. Как установлено, они относятся к гетерогенной популяции и определяют одну из наиболее важных фагоцитирующих функций, позволяющих поддерживать гомеостаз системы органов дыхания. Они являются активно секретирующими клетками. Целый ряд соединений необходим для осуществления механической защиты органов дыхания. Макрофагам придается очень важная роль в формировании одного из центральных механизмов защиты системы органов дыхания.

Итак, пытаясь определить основные аспекты, связанные с механизмом защиты органов дыхания, следует выделить, что в процессе эволюции человек впервые в своей жизни столкнулся с таким активным антропогенным воздействием на органы дыхания, к которому не адаптированы механизмы защиты, что часто является причиной возникновения хронических, длительно протекающих, болезней органов дыхания. К ним относятся бронхит, бронхиальная астма и рак легкого. Наиболее важной является способность каждого элемента морфологической и регуляторной цепочки осуществить одно из наиболее важных звеньев механизмов защиты. Поразительным является то, что они под воздействием регуляторных систем объединяются и целенаправленно обеспечивают высокий потенциал поддержания гомеостаза. Так формируется одна из наиболее важных функций, определяемая как нереспираторная функция органов дыхания.

Большое значение придается участию нехоли-

нергической и неадренергической иннервации в поддержании местных регуляторных процессов. Так, собственно говоря, возникает современное представление о том, как центральные механизмы непосредственно могут влиять на местные локальные механизмы. Они предопределяют ответ органа в целом на повреждающее воздействие того или иного агента и демонстрируют, что система органов дыхания может противодействовать повреждающему действию как целостный орган. Одним из наиболее важных механизмов защиты является мукоцилиарный клиренс. Он также контролируется как местными, так и периферическими регуляторными механизмами. Они также тесно взаимодействуют в поддержании иммунологического гомеостаза и некоторые из них, определяющие выработку секреторного иммуноглобулина класса А, играют исключительно важную роль в формировании локальных защитных механизмов органов дыхания. Помимо этого, важная роль в механизмах защиты принадлежит системе фагоцитоза при непосредствен-

ном участии гетерогенной популяции макрофагов, представляющих основную популяцию клеток в бронхиальном секрете.

Понимание смысла этих процессов позволяет определить новые понятия, которые появились в последнее время, такие как гиперреактивность и воспалительная реакция. Появились принципиально новые подходы в трактовке воспалительной реакции,— как уже указывалось, наиболее важными инициальными механизмами воспалительного процесса являются: поражение ресничек мерцательного эпителия, нарушение движения слизи по поверхности эпителиальных клеток, адгезия микробов и проникновение вирусов на поверхность эпителиальных клеток, а также пенетрация вирусов непосредственно в клеточные морфологические структуры органов дыхания. Все это позволяет сформулировать определенные программы, которые преследуют свою цель — повысить механизмы защиты. Они сегодня определяются как медикаментозным, так и немедикаментозным воздействием.
