

РЕСПИРАТОРНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

И. М. Рахматуллин, Р. М. Галлямов, Р. С. Фассахов

*Кафедра патологической физиологии (зав.—проф. И. М. Рахматуллин)
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского
института имени С. В. Курашова*

Основным и обязательным звеном патогенеза бронхиальной астмы (БА) является гиперреактивность бронхов. Анализ причин, приводящих к ее формированию у больных БА, позволил разделить их на две большие группы: 1) факторы внешней среды, аллержизирующие больного и изменяющие реактивность бронхов; 2) факторы внешней среды, влияющие непосредственно на бронхи с возникновением в последующем изменений реактивности (химические и механические раздражители, физические и метеорологические факторы).

По особенностям биологического действия факторы внешней среды, приводящие к изменениям функционального состояния бронхов, могут быть условно разделены на три группы: 1) неинфекционные (атопические аллергены); 2) инфекционные агенты; 3) химические и механические раздражители, физические воздействия [5]. К атопическим аллергенам относят бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые и промышленные [1], вызывающие атопическую астму у лиц с аллергической предрасположенностью. Среди инфекционных агентов особое место занимают вирусы, так как одной из наиболее частых причин изменения реакций бронхов является вирусная инфекция дыхательных путей, приводящая к выраженному повышению реактивности бронхов к гистамину и метаколину не только у больных БА, но и у здоровых [5].

К факторам внешней среды, изменяющим реактивность бронхов, относятся различные соединения, загрязняющие воздух: озон, диоксид серы, диоксид азота и др. К подобным поллютантам причисляют также уголь, сажу, деготь, оксиды железа, алюминия, кремния, сульфаты, фосфаты и различные органические соединения.

Гиперреактивность бронхов у больных БА в значительной степени зависит от увеличения возбудимости рецепторов бронхов по отношению к самым различным раздражителям. Среди этих рецепторов особое значение имеют ирритантные рецепторы блуждающих нервов, возбуждающихся от самых разных причин: перемещения воздуха в воздухоносных путях, различных раздражителей (ацетилхолина, гистамина, аммиака) и др.

Одной из причин гиперреактивности бронхов при БА может быть снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов, которая объясняется не только воздействием β -стимуляторов, но и другими причинами. Исследование препаратов изолированных бронхов больных БА выявило снижение β -адренергической функции бронхов, вызванное, вероятно, передозировкой симпатомиметиков или какими-

либо патогенными факторами. Это согласуется с данными об уменьшении числа β -адренорецепторов на лейкоцитах, полученных от больных БА [5].

Нервная регуляция тонуса гладких мышц (ГМ) дыхательных путей осуществляется адренергической, холинергической и недавно описанной неадренергической, нехолинергической нервной системой [8]. Неадренергические ингибирующие нервы вызывают расслабление ГМ бронхов, нейротрансмиттерами которых предполагаются пуриновые нуклеотиды. Нехолинергические возбуждающие нервы ведут к сокращению ГМ бронхов у морских свинок [8], где нейротрансмиттером является вещество Р. В легких найден целый ряд нейропептидов: вазоактивный кишечный пептид, пептид гистидин-изолейцин, вещество Р, тахикинины, кальцитонинсвобождающий пептид, нейропептид У, галанин, гастринсвобождающий пептид. Эти протеины влияют на тонус ГМ дыхательных путей и сосудов, секрецию слизи в легких. Они могут действовать как тонкие регуляторы при физиологических состояниях, но при таких воспалительных заболеваниях, как астма, могут играть патогенетическую роль, вносить дисбаланс в бронхомоторный тонус.

Роль повреждения эпителия в гиперреактивности бронхов. Одним из механизмов формирования измененной реактивности бронхов является повреждение эпителия бронхов. Ингаляция озона, хронический воспалительный инфекционный и аллергический процессы в бронхах сопровождаются повреждением эпителия бронхов, что способствует действию гистамина, ацетилхолина и других биологически активных веществ к воспринимающим рецепторам бронхов и ГМ.

Повреждение эпителия может как бы «обнажать» ирритантные рецепторы блуждающего нерва с последующим бронхоспазмом и развитием гиперреактивности бронхов. Деструкция эпителия, кроме того, вызывает гиперреактивность дыхательных путей из-за увеличения проницаемости слизистой оболочки бронхов, в результате этого ингалируемые вещества, особенно крупные частицы (аллергены), в повышенных концентрациях могут достигать клеток-мишеней (сенсорные нервные окончания, тучные клетки, ГМ и др.).

В связи с достижениями последних десятилетий в определении значения эндотелиальных тканей в поддержании нормального функционирования различных органов весьма актуально изучение роли эндотелия (эпителия) воздухоносных путей в обеспечении их гомеостаза.

Известно, что фундаментом патогенеза астмы являются гиперреактивность ГМ бронхов и бронхоспазм, которые могут быть связаны с повреждением эпителия дыхательных путей [32]. По аналогии с эндотелием сосудов, роль которого изучается в регуляции сосудистого тонуса [22], респираторный эпителий также стал объектом интенсивных исследований. Известно, что респираторные вирусные инфекции сопровождаются гиперреактивностью бронхов [16] и потерей эпителия [25], что указывает на определенное взаимодействие эпителия и ГМ дыхательных путей.

Данные о взаимосвязи эпителия и подлежащих ГМ дыхательных путей противоречивы. Было предположено [27], что повышение реактивности ГМ дыхательных путей к сокращающим и расслабляющим препаратам после удаления эпителия есть не что иное как устранение барьера для диффузии. Другие исследователи [8, 20, 24] считают, что это связано со снижением выделения эпителием модулирующего(их) фактора(ов). Ослабление барьера диффузии может иметь место при удалении эпителия, но это не объясняет данных [18], когда удаление эпителия не изменяет реактивность ГМ к салбутамолу, папаверину, аденозину и изопроterenолу в присутствии кортикостерона.

Респираторный эпителий модулирует сокращение ГМ дыхательных путей. Удаление эпителия трахеи повышало реактивность ГМ к таким сокращающим агентам, как агонисты холинорецепторов (гистамин, 5-гидрокситриптамиин) и электрическая стимуляция на дыхательных путях собаки, морской свинки, быка, кролика и человека [8, 20, 23, 38, 39]. Можно предположить, что реактивность ГМ дыхательных путей к стимулам, вызывающим сокращение, может быть снижена одним или более редуцирующими факторами, освобождаемыми от клеток эпителия. Таким образом, удаление эпителия устраняет их ингибирующее действие и повышает реактивность к бронхосуживающим стимулам. Эта ситуация может быть аналогичной при повышении реактивности ГМ сосудов к норадреналину и 5-гидрокситриптамину после удаления эндотелия [11] за счет снятия ингибирующего эффекта эндотелийзависимого расслабляющего фактора.

Получены данные о модулирующей роли эпителия у сенсибилизированных морских свинок [34]. Механическое удаление эпителия дыхательных путей у интактных и сенсибилизированных морских свинок вызвало повышение реактивности трахеи и максимального ответа на гистамин. Наибольшие ответы наблюдались на трахее без эпителия сенсибилизированных животных.

Есть сведения [13], что жидкость из культуры клеток респираторного эпителия повышает чувствительность ГМ дыхательных путей к гистамину как препаратов трахеи с эпителием, так и без эпителия. Наши исследования *in vitro* [2] также показали, что удаление эпителия трахеи морских свинок приводит к достоверному повышению реактивности ГМ к гистамину [3].

Удаление эпителия снижает действие веществ, вызывающих расслабление ГМ дыхательных путей. Важное практическое значение имеет исследование эффекта удаления эпителия на силу действия веществ, вызывающих расслабление дыхательных путей. Рас-

слабляющее действие агонистов β -адренорецепторов — изопrenalина, ингибитора фосфодиэстеразы — теofilлина и форсколина — стимулятора аденилциклазы [40] было значительно ниже на препаратах без эпителия, чем на интактных, максимально сокращенных вначале карбохолином [3]. Подобный эффект на реактивность ГМ к изопrenalину наблюдали на бронхах собаки [20]. Однако реакция на нитроглицерин при удалении эпителия не изменялась. Таким образом, возможно, что ингибирующий сигнал из клеток эпителия в ответ к изопrenalину, форсколину и теofilлину повышает уровень внутриклеточного аденозин-3'-5'-циклического монофосфата (цАМФ).

Методом ауторадиографической идентификации связанного (125 I) йодоцианопинидола показано [23], что клетки эпителия трахеи морской свинки имеют большую плотность β -адренорецепторов, чем ГМ, это совпадает с результатами предыдущих исследований на легких крыс и хорька [7, 44]. Стимуляция β -адренорецепторов дыхательных путей повышает активный транспорт хлорид-ионов через эпителий трахеи [14] и активность мукоцилиарного клиренса [35]; кроме того, может опосредовать образование фактора, расслабляющего ГМ. Вероятно, снижение реактивности ГМ трахеи без эпителия к изопrenalину есть результат отсутствия расслабляющего фактора, но не следствие механического повреждения ГМ.

Эпителий бронхов освобождает сильное расслабляющее вещество, которое ингибирует сокращение ГМ не только дыхательных путей, но и сосудов [37]. У морских свинок, но не у собак и кошек, продукты метаболизма арахидоновой кислоты могут участвовать в модулирующей деятельности клеток респираторного эпителия. Медиатором является вырабатываемый эпителием простагландин E_2 [42], способный вызывать расслабление ГМ дыхательных путей.

Повреждение эпителия дыхательных путей при бронхиальной астме может сопровождаться гиперреактивностью бронхов к спазмогенным факторам [26]. Дисфункция β -адренорецепторов имеет место при тяжелой астме [36]. Потеря эпителия бронхов ведет к снижению функции β -адренорецепторов ГМ дыхательных путей при астме. Метаболиты фагоцитарных реакций — супероксиды — также ингибируют функцию β -рецепторов [17].

Инфекции, воспаление как причина повреждения эпителия и гиперреактивности ГМ дыхательных путей. При вирусных поражениях органов дыхания гиперреактивность ГМ дыхательных путей может иметь следующие механизмы [31]:

1) обнажение ирритантных рецепторов и рефлекс бронхоспазма; 2) прямая инфекция верхних и нижних дыхательных путей; 3) изменение адренергической реактивности; 4) IgE-ответ к вирусным антигенам; 5) продукция интерферона.

Вирусная инфекция дыхательного тракта вызывает некроз и слущивание эпителия бронхов [6]. У морских свинок вирусная инфекция повышает реактивность бронхов к гистамину, что предотвращается перевязкой блуждающих нервов [9].

Получены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что вирусы могут снижать β -адренорецепторную актив-

ность гладких мышечных волокон [41] и трансформировать β -рецепторы в α -рецепторы с присущей для них способностью вызывать бронхосуживающий эффект [5].

При заражении вирусами, которые вызывают обострения астмы, было установлено, что вирус-индуцированная продукция интерферона лейкоцитами может быть причиной повышенного аллерген- или иммуноглобулин Е-опосредованного освобождения гистамина от базофилов [29].

Вызванная вирусом гриппа А продукция интерферона в легочной ткани и дегрануляция легочных тучных клеток были выше у сенсibilизированных мышей, чем у интактных [33]. Вирус гриппа А и интерферон освобождали гистамин из лейкоцитов у здоровых и больных БА, причем у последних значительно. Ингаляции интерферона провоцировали бронхоспазм и повышали гиперреактивность бронхов у больных с БА.

Имеются данные о гомологии в последовательности аминокислот вируса гриппа, RSV и других респираторных вирусов с определенными сегментами белков β -адренорецепторов и рецепторов клетки для вирусов [12, 31].

С бактериальными эндо- и экзотоксинами связан адренергический дисбаланс гладких мышечных волокон, который характеризуется гиперчувствительностью α -рецепторов, функциональной недостаточностью β -рецепторов и проявляется повышенной реактивностью и обструкцией бронхов [5]. Ингаляция мышам эндотоксина *H. influenzae* приводила к развитию бронхоспазма, индуцированного цитотоксическим действием на клетки эпителия в сочетании с высвобождением биологически активных веществ, формированием воспаления и последующим бронхосуживающим действием.

Продукты, выделяющиеся в ходе фагоцитарных реакций (H_2O_2 и O_2), способны вызывать в их непосредственном микроокружении неиммунную дегрануляцию тучных клеток, секрецию гистамина и других биологически активных веществ, способствующих обструкции бронхов [43].

Особое место занимают механизмы стимуляции выделения медиаторов тучными клетками и базофилами через рецепторы к C_3a и C_5a -компонентам системы комплемента при его активации по классическому и альтернативному путям. В качестве активаторов системы комплемента по альтернативному пути выступают полисахариды бактерий, антигены некоторых видов грибов (плесневых, аспергилла) и компоненты аллергенов домашней пыли. Образующиеся в процессе альтернативного пути активации C_3a - C_5a -компоненты системы комплемента взаимодействуют с соответствующими рецепторами тучной клетки, приводя в конечном итоге к выделению биологически активных веществ и нарушению проходимости бронхов [4].

Исследования [17] указывают, что *H. influenzae* может быть причиной ослабления β -адренорецепторной функции трахеи морской свинки. Ослабление этой функции легких влияет на гиперреактивность дыхательных путей у больных с хроническим астматическим бронхитом.

Слизистая оболочка дыхательных путей морской свинки повреждается большим основным белком эозинофилов (МВР) [21]. Гистологические и ультраструктурные данные

in vitro выявили повреждения эпителия различной степени, зависящие от дозы и времени экспозиции с МВР. Эозинофилы могут быть связаны с повреждением эпителия in vivo при БА, локализуясь они перибронхиально в собственной пластинке, эпителии и в просвете бронхов [19]. Исследования на дыхательных путях собаки показало, что клетки эпителия сами являются источником медиаторов воспаления, производных липоксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты [28]. Клетки эпителия дыхательных путей человека в культуре выделяют 15-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту, которая потенцирует воспаление и стимулирует хемотаксис клеток воспаления [10]. У больных БА наряду с участками слущенного респираторного эпителия есть места, где реснитчатые клетки отечны, вакуолизированы и часто лишены ресничек, что также нарушает мукоцилиарный клиренс и усугубляет течение болезни [10].

На основании этих знаний предполагается, что повреждение респираторного эпителия или потеря его отражается на реактивности ГМ дыхательных путей. Эпителий не является просто барьером для диффузии. Потеря эпителия приводит к гиперреактивности ГМ дыхательных путей. Высокая плотность β -адренорецепторов на респираторном эпителии по сравнению с подлежащими гладкими мышцами также служит одним из факторов повышения реактивности ГМ при потере эпителия. Причиной повреждения и потери эпителия являются воспалительные процессы различной этиологии, где особое место занимают респираторные вирусные инфекции. Воспалительные процессы в эпителии при бронхиальной астме особенно выражены благодаря высокой агрессивности собственных клеток, скорее всего, эозинофилов.

Таким образом, комплексная терапия БА должна быть направлена и на восстановление реактивности бронхов. В нее следует включать мероприятия, способствующие регенерации и восстановлению функций клеток респираторного эпителия, а также средства, которые снижают агрессивность собственных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д., Польшер А. А. Современная практическая аллергология.—М., 1963.
2. Галлямов Р. М. Сборник тезисов конференции молодых ученых Казанского медицинского института.—Казань, 1991.
3. Рахматуллин И. М., Фассахов Р. С., Галлямов Р. М., Цыпиков Д. Э. //Бюлл. экпер. биол. и мед.—1992.—№ 4.—С. 365—367.
4. Федосеев Г. Б., Жиронкин А. Г. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов.—Л., 1984.
5. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.—Л., 1988.
6. Aherne W. et al. //J. Clin. Pathol.—1970.—Vol. 23.—P. 7—18.
7. Barnes P. J., Basbaum C. B. //Exp. Lung Res.—1983.—Vol. 5.—P. 183—192.
8. Barnes P. J. et al. //Br. J. Pharmac.—1985.—Vol. 86.—P. 685—692.
9. Buckner C. K. et al. //Am. Rev. Resp. Dis.—1985.—Vol. 132.—P. 305—310.
10. Campbell A. M. et al. //Advances in al-

- lergology and clinical immunology.—Paris, 1992.
11. Cocks T. M., Angus J. A.//Nature.—1983.—Vol. 305.—P. 627—630.
 12. Co M. S. et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1985.—Vol. 82.—P. 5315—5318.
 13. Craig A. D. et al.//Am. Rev. Resp. Dis.—1989.—Vol. 139.—P. A615.
 14. Davis B. et al.//Am. Rev. Resp. Dis.—1979.—Vol. 120.—P. 547—552.
 15. Diamond J., Chu E. B.//Res. Commun. Chem. Path. Pharmac.—1983.—Vol. 41.—P. 369—381.
 16. Empey D. W. et al.//Am. Rev. Resp. Dis.—1976.—Vol. 113.—P. 131—139.
 17. Engels F. et al.//Agents and Actions 1985.—Vol. 17.—P. 401—402.
 18. Farmer S. G. et al.//Br. J. Pharmac.—1986.—Vol. 89.—P. 407—414.
 19. Filley W. C. et al.//Lancet.—1982.—Vol. —P. 11—15.
 20. Flavahan N. A. et al.//J. Appl. Physiol.—1985.—Vol. 58.—P. 834—838.
 21. Frigas S. E. et al.//Lab. Invest.—1980.—Vol. 42.—P. 35.
 22. Furchtgott R. F., Zawadzki J. V.//Nature.—1980.—Vol. 288.—P. 373—376.
 23. Goldie R. G. et al.//Br. J. Pharmac.—1986.—Vol. 87.—P. 5—14.
 24. Hay D. W. P. et al.//Life Sci.—1986.—Vol. 38.—P. 2461—2468.
 25. Hers J. F. P.//Am. Rev. Resp. Dis.—1966.—Vol. 93.—P. 162—171.
 26. Hogg J. C., Eggleston P. A.//Am. Rev. Resp. Dis.—1984.—Vol. 129.—P. 207—208.
 27. Holroyde M. C.//Br. J. Pharmac.—1986.—Vol. 87.—P. 501—507.
 28. Holtzman J. et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun.—1983.—Vol. 114.—P. 1071—6.
 29. Ida S. et al.//J. Exp. Med.—1977.—Vol. 145.—P. 892—906.
 30. Itoh T. et al.//Br. J. Pharmac.—1985.—Vol. 84.—P. 393—406.
 31. James T. C. Li et al.//Annals of Allergy.—1987.—Vol. 59.—P. 321—331.
 32. Laitinen L. A. et al.//Am. Rev. Resp. Dis.—1985.—Vol. 131.—P. 599—606.
 33. Malolepszy J.//The congress of allergology and clinical immunology of the socialist countries.—Warsaw, 1988.
 34. Montano L. M. et al.//Res. Exp. Med.—1988.—Vol. 188.—P. 167—173.
 35. Mossberg B. et al.//Scand. J. Resp. Dis.—1976.—Vol. 57.—P. 119—128.
 36. Paterson J. W. et al.//Perspectives in Asthma II. Beta-adrenoceptors in Asthma.—London, 1984.
 37. Paul M. Vanhoutte et al.//The J. of Allergy and Clin. Immunol.—1989.—Vol. 83.—P. 855—861.
 38. Raeburn D. et al.//Eur. J. Pharmac.—1986.—Vol. 123.—P. 451—453.
 39. Raeburn D. et al.//Life Sciences.—1986 b.—Vol. 38.—P. 809—816.
 40. Seamon K. B. et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1981.—Vol. 78.—P. 3363—3367.
 41. Stempel D., Boucher R. C.//Med. Clin. N. Am.—1981.—Vol. 65.—P. 1045—1053.
 42. Stuart-Smith K., Vanhoutte P. M.//Am. Rev. Resp. Dis.—1988.—Vol. 137.—P. 100.
 43. Wasserman S. I.//Environ. Health Persp.—1980.—Vol. 35.—P. 153—164.
 44. Xue Q.-F. et al.//Arch. int. Pharmacodyn. Ther.—1985.—Vol. 266.—P. 308—314.

Поступила 24.09.92.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.13—004.6—007.271—009.614:611.835.8

В. А. Фоминых, В. Х. Алханов (Казань).
Длительная проводниковая анестезия седалищного нерва в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза

Проводниковая анестезия как терапевтическое средство при повреждениях и заболеваниях нижних конечностей проводится довольно редко. Это связано прежде всего с тем, что для выполнения блока седалищного нерва используется в основном задний доступ, который требует специальной укладки больного и не подходит для установки катетера. Наиболее удобен в этом отношении передний доступ к седалищному нерву. Мы катетеризировали седалищный нерв по В. В. Кузьменкову и соавт. Метод длительной проводниковой блокады седалищного нерва (ДПБСН) выполнен у 23 больных. У пациентов были выраженные боли, отечность стопы и голени, явления наступающей гангрены, интоксикация, продолжительная бессонница. Больные были в возрасте от 43 до 84 лет. Длительность заболевания составляла 5 и более лет. Все пациенты неоднократно лечились в стационаре без особого улучшения.

Время анестезии варьировало от 1 до 3 суток. Применяемые анестетики — тримекан (у 8) и дикаин (у 15). Использованная нами

методика на фоне общей клинической терапии позволила улучшить общее состояние у всех больных. Уже через сутки от начала ДПБСН — и это являлось основным успехом — на длительное время были купированы боли, стали уменьшаться отек конечности и интоксикация. Устранение спазма ишемизированной конечности улучшило в ней кровообращение. Такие результаты позволяли выполнять ампутацию в менее ишемизированных тканях, что способствовало более быстрому заживлению раны. В некоторых случаях удавалось снизить уровень ампутации или даже отказаться от нее. Никаких осложнений при осуществлении блокады седалищного нерва по данной методике мы не наблюдали.

УДК 616.617—089.844

Ю. Н. Ярисов, В. В. Оленин, В. А. Чернов, А. Ю. Ярисов (Чебоксары). Илеоуретеропластика как повторная операция при высокой протяженной стриктуре мочеточника

При определенных ситуациях возникает необходимость кишечной пластики мочеточника, позволяющей восстанавливать свободный отток мочи по искусственному мочеточнику и сохранять почку. Мы вынуждены были прибегнуть к ней при повторной операции, когда предыдущее вмешательство по устранению