

МЕСТО И УЛОГА МУКОЦИЛИЈАРНЕ БАРИЈЕРЕ И ТРАНСПОРТА У АНТИМИКРОБНОЈ ОДБРАНИ РЕСПИРАЦИЈСКЕ СЛУЗНИЦЕ

Љиљана ЈАНОШЕВИЋ, Слободанка ЈАНОШЕВИЋ, Владимир ЂОРЂЕВИЋ,
Јовица МИЛОВАНОВИЋ

Институт за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Систем мукоцилијарне баријере и транспорта представља прву линију локалне, неимунолошке одбране респирацијске слузнице носа, параназалних синуса, пнеуматског система средњег ува, епифаринкса, ларинкса и картилагинозног дела трахеобронхијског стабла до 16. генерације гранања дисајних путева. Поремећаји овог система предиспонирају развој како акутне тако и рекурентне или хроничне инфекције респирацијског система и у основи су 80 посто свих инфекција горњих дисајних путева, за разлику од дефеката неспецифичног и специфичног хуморалног и целулног имунитета, који се констатују само код око 20 посто болесника. Значајан напредак постигнут је прецизним дефинисањем услова за оптимално функционисање овог заштитног механизма (интактан цилијарни епител; мукус одговарајуће количине, висцероеластичитета, киселинске реактивности - pH и осмоларности; ваздух адекватне температуре, влажности и без штетних гасова; тзв. физиолошко дисање кроз нос), као и утврђивањем стања и обољења који те услове нарушавају (Картагенеров синдром, вирусне и бактеријске инфекције, инхалација сувог и веома хладног или прегрејаног ваздуха, неких гасова, пара и прашине, локална примена лекова са заштитним супстанцијама итд.). Увођење у клиничку праксу тестова за објективну дијагностику функције мукуса и цилија (клиренс сахарина и директно мерење фреквенције покрета цилија специјалним микроскопом с фото-ћелијом) и терапијског протокола омогућило би да се код знатног броја болесника избегне прогресија инфекције у дубока оштећења структура.

Кључне речи: неимунолошка одбрана слузнице, епител респирацијски, мукоцилијарни транспорт (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Селекционисање резистентних и мултирезистентних сојева микроорганизама у последњој деценији и опасност за човека да ће се наћи у блиској будућности у условима сличним преантбиотској ери, навела је бројне истраживаче да се усредсреде на боље упознавање природних баријера и механизма одбране с циљем да они буду ефикасније искоришћени у превентивно-терапијским поступцима. Један од фокуса експериментних и клиничких студија представља слузница горњих дисајних путева, као лако доступан и практичан модел за проучавање структура и процеса у биолошким системима одбране. Систем мукоцилијарне баријере и транспорта у истраживањима је идентификован као кључна карика у ланцу локалне заштите, што је дало нову димензију клиничком приступу инфекцијама горњих респирацијских путева. Према дефиницији, овај систем представља физичку баријеру продору страних супстанција и механизам клиренса епителног секрета и заробљених честица који се обавља активним покретима цилија. Он функционише у горњем и доњем респирацијском стаблу до 16. генерације дисајних путева. У раду су систематизована савремена сазнања о месту и улози мукоцилијарног система у одбрани против инвазије микроорганизама (морфолошке структуре на којима је заснован, услови за оптимално функционисање, обољења и стања поремећене функције, могућности савремене дијагностике и терапијски протокол) с циљем да се истакне значај испитивања и модификације овог система у превенцији и лечењу инфекција горњих дисајних путева.

Значај и улога биолошких система заштите дисајних путева

Мада у суштини функционишу као јединствена целина, одбрамбени механизми дисајних путева се из дидактичких разлога могу груписати према својој природи на неимунске и имунске, док се према дејству на агресивне факторе деле на неспецифичне и специфичне [1–6].

Неимунски механизми су физичке или хемијске природе и неспецифичног дејства и чине прву линију одбране дисајног система. Они обухватају: систем мукоцилијарне баријере и транспорта, неурогене рефлексе одбране (кијање, кашаљ) и сапрофитну флору горњег респирацијског стабла. Испод тог нивоа процес чишћења епитела обављају макрофагне ћелије у алвеолама. Морфолошку базу мукоцилијарног система чини већи број структура ткива, ћелија и молекула, међу којима су посебно значајни површински епител и његов секреториони слој (филм) [7].

Прву линију локалне имунске одбране респирацијске слузнице чини секреториони имуноглобулин А (IgA) у секретима на површини слузнице. Димерни IgA стварају плазма-ћелије у непосредном суседству серозних и серомукозних жлезда у ламини проприји мукозе. За време селективног транспорта кроз епител жлезда, IgA се везује за секреториону компоненту и потом укључује у заштитни слој слузи на површини епитела. Инсуфицијенција „прве одбрамбене линије” чини неопходном чешћу активацију „друге линије IgG система одбране” коју представља локална реакција инфламације [8–12].

Када је интегритет структура, које учествују у неимунској и имунској заштити, очуван и ако између њих постоји добра динамичка интеракција, тада одбрамбене баријере и механизми, који су на њима засновани, успостављају и одржавају стање хомеостатске равнотеже у дисајном систему.

С клиничког аспекта значајно је имати у виду две чињенице. Прво, координисана дејства, многобројне интеракције и преклапање ефеката различитих механизма одбране дисајног система омогућавају да се поремећај функције једног система компензује активношћу других одбрамбених система. Друго, иако су се имунске реакције развиле првенствено као одбрамбене, оне могу да оштете ткиво домаћина уколико су неадекватне или хроничне [13].

Епител дисајних путева

Типични респирацијски епител је псевдовишеслојни цилиндрични епител с цилијама, који лежи на базалној мембрани и ламини проприји. Све су ћелије на површини чврсто међусобно повезане терминалним преградама које стварају баријеру за улазак супстанција из секрета. Следећа баријера је базална мембрана која се састоји од танке двоструке мембране и везивно-ткивне мембране. Типичне ћелије у овом епителу су: цилиндричне ћелије с цилијама, цилиндричне ћелије без цилија, пехарасте ћелије и базалне ћелије. Све цилиндричне ћелије на површини епитела су с микровилима, танким непокретним продужецима, који спречавају исушивање површине епитела и убрзавају промет воде и супстанција између ћелија и епителног секрета. Неке цилиндричне ћелије су на својој површини са 100 до 300 цилија у виду танких, дугих и покретних продужетака. На попречном пресеку цилије запажа се прстен од девет двоструких микротубула, који окружује два једнострука централна микротубула. Раније се веровало да централни микротубули функционишу као скелет, а периферни као мишићи за покретање цилија. Данас се, међутим, зна да микротубули нису контрактибилни, иако су ангажовани у покретању цилија. Енергија за покрете цилија, као и за друге процесе ћелија, добија се из аденозин-трифосфата (АТФ) помоћу ензима атепазе. Пехарасте ћелије су једноћелијске мукозне жлезде које на површину епитела излучују вискозни секрет. Однос цилиндричних и пехарастих ћелија у слузници носа јесте пет према један. Базалне ћелије су причвршћене за базалну мембрану и не допиру до лумена дисајног пута, што даје епителу псевдовишеслојни изглед. Бројним дезмозомима базалне ћелије су причвршћене за друге ћелије епитела, услед чега настају тунели за међућелијске комуникације.

Мада је епител раније сматран само инертном баријером према спољашњој средини, данас се непобитно зна да епител дисајних путева обавља неколико значајних функција. У основи физичко-хемијске заштите, коју обезбеђује интактни епител дисајних путева, лежи његова улога fine структурне баријере, улога у мукоцилијарном транспорту и улога у регулацији транспорта јона, воде и селектованих протеина. Заштитна улога епитела постаје још суптилнија

када се има у виду да је то место на коме почиње интеракција између страних супстанција (антигена) и имунског система, која често доводи до одговора слузнице инфламацијом. Утврђено је да су ћелије епитела значајан извор цитокина – фактора раста (*IL-1, IL-4, IL-6, GM-CSF, G-CSF, TNF, INF-γ*). Медијатори ослобођени из епитела омогућавају епителним ћелијама да комуницирају с другим ћелијама и ткивима дисајних путева, као што су жлезде, глатки мишићи бронха и инфламацијске ћелије. Све је више доказа да очуваност интегритета епитела представља важан фактор у хомеостатској регулацији количине и састава секрета епитела, биоматрикса (нарочито базалне мембране епитела) и у функционисању околних ћелија и ткива (утицај на бронхомоторни тонус, инфлукс ћелија инфламације итд.). С друге стране, циљне ћелије могу да покрену реципрочну регулацију раста и развоја епитела [14].

Секретни епитела

У зависности од дела дисајног пута, површински епител је покривен фрагментисаним или континуисаним секретом, дебљине око 10 μ . Основни извор секрета епитела су серомукозне жлезде ламине проприје, док је количина коју луче пехарасте ћелије епитела 50 пута мања. Трансудат плазме такође улази у састав ових секрета. Секрет је распоређен у два слоја. Унутрашњи, перилицијарни, серозни (слој сола), у коме се покрећу цилије, ниског је вискозитета, а његов састав регулишу ћелије епитела транспортом јона. У том процесу, активна апсорпција јона натријума и активна секреција јона хлора у лумен представљају основни механизам од кога зависи садржај воде у течности покрова епитела. Спољашњи, горњи, мукоидни (слој гела), веома је вискозан, а његов састав зависи од секреције серомукозних жлезда и пехарастих ћелија. Многи неуротрансмитери и хемијски медијатори су секретологи серомукозних жлезда. Оне су првенствено под утицајем нервних система парасимпатикуса. Поред холинергијске стимулације, секрецију мукуса такође стимулишу неки медијатори ослобођени из инфламацијских ћелија, у које по редоследу јачине спадају *LTD₄, LTC₄, HETE*, простагландини и хистамин. Због недостатка специфичних маркера, секрецију из пехарастих ћелија тешко је одвојити од других извора, али досадашња истраживања указују да неки трансмитери, као што су ацетилхолин, вазоактивни полипептид интестинума (*VIP*), супстанција *P* и неурокинин *A*, индукују егзоцитични одговор. Пехарасте ћелије нису инервисане аутономним системом, али локални фактори, као што су медијатори или промене у осмоларности, могу да регулишу њихову секрецију слузи. На пример, хистамин може да испољи индиректно дејство на секрецију мукуса из пехарастих ћелија активацијом рецептора H_1 сензорних нерава.

Осим тога што механички зауставља продор депонованих честица, секрет епитела, захваљујући својим имуноглобулинима и ензимима, делује као „антисептична боја”, која „неутралише” микроорганизме. Секрециони имуноглобулин *A* је главни имуноглобу-

лин у секретима и заједно с лизозимом, лактоферином и каликреином чини групу секреторионих протеина синтетисаних у ћелијама респирацијског система. У респирацијским секретима су откривени и други протеини с ензимским својствима, као што су лактат-деhidрогеназа, неколико протеолитичких ензима (протеазе) и инхибитори протеаза.

Активност цилија и клиренс мукуса

Цилије су веома активне структуре, које се непрекидно померају фреквенцијом од око 1000 покрета у минути. За време активног таласа цилије се покрећу у периферијарном слоју, својим врховима издижу и померају вискозни слој гела који лежи на њима. За време пасивног таласа, тело цилија се косо повлачи уназад кроз течни слој сола. Цилије једног региона померају се у истом правцу, али не у исто време. Њихови покрети су синхронизовани и одвијају се у виду метахроничног таласа. Из свих делова горњег и доњег респирацијског стабла мукоцилијарни транспортни систем се покреће у правцу фаринкса. Мукус доспео у орофаринкс бива затим прогутан или искашљан. На тај начин, мукоцилијарним транспортним системом непрекидно се измењује прекривач слузи респирацијског стабла.

Када је мукоцилијарни транспорт интактан, мале су шансе да се агресивни агенси задрже и прођу кроз површину епитела, пошто се у току једне секунде пренесу дужином 20 ћелија епитела. Средња брзина којом се преноси мукус и честице у њему у носу варира у широком распону од 1 до 20 *mm/min*, с просеком од 5 *mm/min*, што значи да се удахнута честица из носа одстрани за 15 до 20 минута. Снага цилија и адхезивна својства мукуса омогућују да се овим системом транспортују чак и велике честице, промера 0,5 *mm*.

Фактори који утичу на мукоцилијарни транспорт

Оптимално функционисање овог заштитног механизма зависи од неколико фактора, у које спадају: киселина секретa (*pH* = 6,5–8,4), осмоларност секретa (300–400 *mosm/L*), температура ваздуха (18–40°C), влажност ваздуха (50–60 посто), адекватно дисање

кроз нос и средина без штетних гасова, одговарајући квалитет и квантитет секретa епитела и морфолошки и функционално очуване цилије [15].

Студије *in vivo* и *in vitro* показале су да активност цилија потенцирају скретање киселиности ка алкалној реакцији, физичка активност и уношење топлих напитака [16, 17].

Мукоцилијарни транспорт смањују сви фактори који деструишу цилије, смањују њихову активност и/или

доведе до поремећаја количине и висцероеластичности секретa епитела (Табела 1).

Удисање веома сувог и хладног или топлог ваздуха (релативна влажност 10 посто, температура ваздуха испод 7°C и изнад 32°C), киселина (*pH* мање од 5,5) и хипотонична или хипертонична средина, могу потпуно обуставити или успорити покрете цилија.

Епидемиолошке студије су показале да постоји веза између загађености ваздуха и поремећаја система мукоцилијарне одбране, као и броја епизода хоспиталног лечења болесника. Постоје докази да сумпор-диоксид, формалдехид, озон, високе концентрације угљен-диоксида или кисеоника и дим дувана оштећују мукоцилијарни транспорт. Познато је, такође, да изложеност аерозагађењу (прашина дрвета, паре никла или хрома) предиспонује сквамозну метаплазију респирацијског епитела. У једном броју савремених студија изучава се утицај различитих аерозагађивача на фреквенцију покрета цилија, пермеабилност епитела и лучење специфичних медијатора и цитокина [18].

Утврђено је да локална примена кокаина, антибиотских лекова, антифунгицидних средстава и антисептичких раствора делује цилиотоксично. Изгледа да негативни ефекти, које на мукоцилијарни клиренс испољавају назална средства за деконгестију слузнице, потичу од средстава за заштиту која се додају лековитим средствима у облику спрејева или капи.

Инфекције горњег респирацијског система могу у мањој или већој мери да деструишу цилије, обуставе мукоцилијарни клиренс, узрокују стазу секретa и омогуће одржавање и прогресију обољења, све до дубоких оштећења структура. Овакве промене узрокују посебно аденовируси и вируси инфлуенце, као и већина патогених бактерија.

Цилије могу да преживе само у течној средини. Дебљина слоја сол нормално варира само у уским границама које одговарају дужини цилија (4–6 микрона). Уколико настане губитак слоја сол, што се дешава када је прилив течности у њега, путем серозне секреције, трансудације и кондензације, мањи од губитка течности евапоризацијом, мукоцилијарна активност може привремено или трајно престати, а респирацијски епител бити замењен епителом без цилија. Сувише дебео слој сол или гел такође су неповољни фактори.

Примарна или конгенитална дискинезија цилија (синдром непокретности цилија) одликује се хетерогеношћу клиничког тока, ултраструктуре, функције и генетике. Наслеђује се обично аутозомно-рецесивно и може бити са ситусом инверзусом или без њега. Један од облика болести је Картагенеров синдром, који се одликује тријасом: рекурентни синуситис, бронхектазије и ситус инверзус (декстрокардија). Бољењем танинском киселином утврђено је да су код овог обољења fine структуре цилија нормалне, док су покрети цилија поремећени услед урођеног недостатка интрацелулног ензима атепазе. Постоје докази да овај дефект такође представља узрок хроничних инфекција дисајних путева код неких болесника без ситуса инверзуса. Редак ентитет је синдром ацилије, по-

ТАБЕЛА 1. Чиниоци који оштећују мукоцилијарни транспорт.

Стечени
Инхалација веома сувог, хладног или врелог ваздуха
Ацидна (низак <i>pH</i>) и хипотонична или хипертонична средина
Дуготрајна изложеност аерозагађености
Локална примена цилиотоксичних супстанција
Акутне и хроничне инфекције дисајних путева
Поремећај квантитета и квалитета секретa епитела
Конгенитални
Картагенеров синдром
Синдром ацилије

себно синдром назалне ацилије који се одликује потпуним недостатаком цилија [19, 20].

Перспективе дијагностике и лечења

У савременој ринологији придаје се доста пажње дијагностиковању поремећаја функције мукоцилија и предузимању мера за њено очување и опоравак, али ова настојања још нису довољно заживела у нашој средини.

За мерење мукоцилијарног клиренса најчешће се користи метод клиренса сахарина и мерења фреквенције покрета цилија посебним микроскопом с фотоћелијом. Метод мукоцилијарног клиренса сахарина примењујемо у нашој пракси за дијагностику степена оштећења слузнице горњих дисајних путева, испитивање ефеката примењене терапије и прогнозу болести. Поступак је једноставан: честице сахарина се поставе на предњи пол доње носне шкољке и мери се време за које се осети слadak укус у устима у тренутку када сахарин доспе у орофаринкс. Уколико овај ефекат изостане, треба проверити способност болесника да осећа слadak укус уопште. Брзина мукоцилијарног клиренса, изражена као транспорт сахараина, креће се у широком распону, од 1 до 20 *mm/min* или као време клиренса од 7 до 11 минута [21]. Утврђено је да мукоцилијарни клиренс није исти у оба кавума носа, већ да корелише с отпором мукоцилијарном транспорту у носу с једне стране, односно да је бржи у оном кавуму носа у коме је отпор мањи [22].

За сакупљање секрета у носу, у циљу мерења и даљег испитивања, користе се методи лаваже, сукције и апсорпције. Према мишљењу већине аутора, најбољи је метод апсорпције с финим папиром.

Актуелни стандард за откривање примарних дискинезија цилија јесте дефицит тзв. динеина у узорцима ткива, мада тест није довољно сензитиван. Данас се сматра да је једино координација активности цилија после цилиогенезе потпуно (100 посто) поуздана за дијагностику ових обољења.

Дефект било ког дела мукоцилијарног система одбране предиспонује развој како акутне тако и рекурентне и хроничне инфламације услед лакше колонизације микроорганизама. Налаз поремећаја мукоцилијарног система транспорта обавезује лекара да примени мере за обнављања ове функције, чиме се може из-

бећи колонизација микроорганизама у око 80 посто случајева (Табела 2). Циљ примене ових мера је да се подстицањем природне неимунолошке одбране предупредује обољења респирацијског система и спрече компликације већ развијених облика болести [23].

ЛИТЕРАТУРА

- Janošević Lj, Janošević S, Ugrinović A. Funkcionalni aspekti nosnosnog kompleksa. Udruženje otorinolaringologa Jugoslavije, Niš 1998;82-4.
- Vander A, Sherman J, Luciano D. Human physiology: the mechanisms of body function. 7th ed. McGraw-Hill, Boston 1998.
- Van De Graaff KM, Fox SI, LaFleur KM. Synopsis of human anatomy and physiology, Brown Publishers, Dubuque 1997.
- Playfair JHL, Lydyard PM. Medical Immunology for Students. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1995.
- Jelušić V. Dijagnostički markeri inflamacije. Arh Farm 2000;5-6:553-7
- Van De Graaff KM, Fox SI, LaFleur KM. Synopsis of human anatomy and physiology. Brown Publishers, Dubuque 1997.
- Janošević Lj. Nos i paranazalne šupljine. U: Stojičić G (Ured.). Urgentna otorinolaringologija. DTA Trade, Beograd 1999;75-122.
- McWilliam AS, Bilyk N, Holt PG. Macrophages and dendritic-cell population in the airways. In: Busse WW, Holgate ST (Eds). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;474-90.
- Calhoun WJ, Jarjour NN. Macrophages and macrophage diversity in asthma. In: Busse WW, Holgate ST (Eds.). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;476-74.
- Pabst R. Mucosa-associated lymphoid tissue: only one part of the dynamic lung lymphoid system. In: Busse WW, Holgate ST (Eds). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;415-25.
- Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. Immunology Today 1998;19(9):414-20.
- Spuzić I, Konjević G. Tonzile kao deo imunog sistema. U: Radulović R (Ured.). Tonzilarni problem. Otorinolaringološka sekcija, Beograd 1999;10-27.
- Cohen SG. From immunity to autoimmune disease, a historic trail. Allergy and Asthma Proc 2000, 21(1):63-8.
- Eccles R. Nasal airways. In: Busse WW, Holgate ST (Eds). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;73-9.
- Mygind N. Essential Allergy. Blackwell Scientific Publications, London 1986,
- Proctor DF. The mucociliary sistem. In: Proctor DF, Andersen I (Eds). The Nose, Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam 1982;245-78.
- Pavia D. Acute respiratory infections and mucociliary clearance. Eur J Respir Dis 1987; 71:219-26
- Devalia JL, Bayram H, Rusznak C et al. Mechanisms of pollution-induced airway disease. Allergy 1997;52(Suppl 38):57-8
- Janošević Lj, Janošević S. Pathological conditions associated with recurrent sinonasal polyposis. In: McCafferty G, Coman W, Carroll R (Eds). IFOS. Monduzzi Editore 1997;1803-6.
- Behran RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC. Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Saunders, Philadelphia 1992.
- Moriarty BG, Robson AM, Smallmann LA, Drake-Lee AB. Nasal mucociliary function: comparison of saccharin clearance with ciliary beat frequency. Rhinology 1991;29:173-9.
- Doyle WJ, Van Cauwenberge PB. Relationship between nasal patency and clearance. Rhinology 1987;25:167-79.
- Janošević Lj, Janošević S. Bolesti gornjih disajnih puteva. U: Simić D (Ured.). Racionalna terapija. Naučna knjiga, Beograd 1993;333-63.

LJILJANA JANOŠEVIĆ

Institut za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 2

Tel.: 011/643-694

ТАБЕЛА 2. Мере за побољшање мукоцилијарног система одбране.

Испитивање функције мукоцилијарног транспорта
Модификовање висцероеластичитета мукуса
Рано и адекватно лечење акутне респирацијске инфекције
Избегавање излагања аерозагађености
Избегавање локалне примене цилиотоксичних супстанција
Хируршка корекција анатомских поремећаја у дисајном путу