

بیماری‌های تنفسی در کودکان

کندیک ۲۰۲۴

ویرایش ۱۰

Kendig and wilmotts

مترجم

دکتر ایمان وفائی

بورد فوق تخصص ریه کودکان

استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مطهره مجدی

بورد فوق تخصص ریه کودکان

استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود

با نام خدا

همکاران گرامی

کتاب پیش‌رو ترجمه ویرایش دهم (۲۰۲۴) کتاب «کندیگ در فوق تخصص ریه کودکان» است که به‌عنوان یکی از منابع مرجع و رفرنس آزمون دستیاران فوق‌تخصص ریه اطفال شناخته می‌شود. با توجه به تحولات سریع علم پزشکی و نیاز به دسترسی آسان‌تر به منابع آموزشی به‌روز، این اثر با بهره‌گیری از شیوه‌های نوین آموزشی در قالب کتاب الکترونیک (E-book) در اختیار شما عزیزان قرار می‌گیرد. امید است این کتاب بتواند در ارتقای دانش فوق تخصصی و کمک به آموزش دستیاران و همکاران گرامی در حوزه بیماری‌های ریه کودکان مفید واقع شود.

دکتر ایمان وفائی

بورد فوق تخصص ریه کودکان

استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مطهره مجدی

بورد فوق تخصص ریه کودکان

استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود

فهرست مطالب

بخش اول

فصل ۱: عوامل مولکولی و سلولی مورفوژنز ریه ۱	فصل ۱۵: فیزیوتراپی در بیماری‌های تنفسی
فصل ۲: ژنتیک اساسی و اپی‌ژنتیک بیماری ریه	کودکان..... ۳۷۷
دوران کودکی..... ۲۳	فصل ۱۶: کودکان وابسته به حمایت تنفسی:
فصل ۳: کلان داده‌ها و Omics در بیماری‌های	تهویه تهجمی و غیر تهجمی..... ۴۰۷
تنفسی: یک دیدگاه تحلیلی..... ۴۳	فصل ۱۷: تشخیص میکروبیولوژیک بیماری‌های
فصل ۴: سیستم سورفکتانت..... ۵۱	تنفسی..... ۴۲۹
فصل ۵: پایه ساختاری و فیزیولوژیک بیماری‌های	فصل ۱۸: گذر از مراقبت از دوران کودکی به
ریوی..... ۶۳	بزرگسالی..... ۴۴۷
فصل ۶: بیولوژی و ارزیابی التهاب راه هوایی..... ۱۲۹	فصل ۱۹: پیامدهای درازمدت بیماری تنفسی
فصل ۷: دفاع ریه: ذاتی، غریزی و تطبیقی..... ۱۶۱	دوران کودکی..... ۴۵۹
	فصل ۲۰: پیوند ریه کودکان..... ۴۸۵

بخش دوم

بخش سوم

فصل ۸: تاریخچه، معاینه فیزیکی، و استراتژی- برای نظارت از راه دور..... ۱۹۳	فصل ۲۱: بیماری مادرزادی ریه..... ۵۰۵
فصل ۹: برونکوسکوپی و لاواژ برونکوالوئولار در بیماران اطفال..... ۲۰۵	فصل ۲۲: اختلالات تنفسی در نوزاد..... ۵۸۹
فصل ۱۰: تصویربرداری تشخیصی از مجاری تنفسی..... ۲۳۷	فصل ۲۳: دیسپلازی برونکوپولمونری..... ۶۳۷

بخش چهارم

فصل ۱۱: تست‌های عملکرد ریوی در نوزادان و کودکان پیش دبستانی..... ۲۸۳	فصل ۲۴: عفونت‌های حاد منجر به انسداد راه هوایی فوقانی..... ۶۶۱
فصل ۱۲: ورزش، فعالیت بدنی و سلامت و بیماری تنفسی در اطفال..... ۳۰۱	فصل ۲۵: برونشیولیت..... ۶۸۵
فصل ۱۳: ادغام نتایج گزارش شده توسط بیمار در تحقیقات و عملکرد بالینی: معیارهای کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و سلامت روان..... ۳۳۳	فصل ۲۶: پنومونی در کودکان..... ۶۹۹
فصل ۱۴: آئروسول درمانی در کودکان..... ۳۵۵	فصل ۲۷: عفونت‌های ویروسی جدید و در حال ظهور ریه؛ تمرکز روی SARS-CoV-2..... ۷۲۱
	فصل ۲۸: سل..... ۷۳۵
	فصل ۲۹: بیماری مایکوباکتریال غیر سلی..... ۷۷۱
	فصل ۳۰: قارچ‌های ریوی..... ۷۸۵

فصل ۳۱: سیاه سرفه و سایر عفونت‌های بوردتلا	فصل ۴۶: اختلالات ریوی دوران کودکی نادر و به
دستگاه تنفسی..... ۸۲۱	تازگی شناخته شده..... ۱۱۴۵
فصل ۳۲: توکسوکاریازیس، بیماری هیداتید	فصل ۴۷: بیماری ریه بینابینی دوران کودکی که
ریه، استروئیلوئیدیازیس و پاراگوئیمیاژیس	در دوران نوزادی شیوع بیشتری دارد..... ۱۱۵۳
ریوی ۸۳۱	فصل ۴۸: بیماری‌های ریوی مرتبط با اختلال در

بخش پنجم

فصل ۳۳: اپیدمیولوژی آسم دوران کودکی ۸۵۳	فصل ۴۹: درگیری ریوی در بیماری‌های التهابی
فصل ۳۴: ایمونوپاتوژن آسم..... ۸۶۳	سیستمیک دوران کودکی..... ۱۱۹۵
فصل ۳۵: آسم در کودکی سنن پیش	فصل ۵۰: آسیب ریه ناشی از عوامل
دبستانی ۸۸۳	فارماکولوژیک..... ۱۲۳۹
فصل ۳۶: ویزینگ در کودکان بزرگتر: آسم..... ۸۹۹	فصل ۵۱: خونریزی آلوئولی منتشر در
فصل ۳۷: آسم شدید..... ۹۶۱	کودکان..... ۱۲۵۷

بخش ششم

فصل ۳۸: ژنتیک و پاتوفیزیولوژی فیبروز	فصل ۵۳: نقص ایمنی اولیه و سایر بیماریهای
کیستیک..... ۹۸۷	همراه با اختلالات سیستم ایمنی..... ۱۲۸۵
فصل ۳۹: تشخیص و ارائه فیبروز کیستیک ۱۰۰۹	فصل ۵۴: بیماری ریوی در بیماران مبتلا به
فصل ۴۰: بیماری ریوی در فیبروز	سرکوب سیستم ایمنی..... ۱۳۰۷
کیستیک..... ۱۰۲۱	فصل ۵۵: اختلالات تنفسی در کودکان و
فصل ۴۱: تظاهرات غیرریوی فیبروز	نوجوانان مبتلا به HIV..... ۱۳۴۱
کیستیک..... ۱۰۳۹	
فصل ۴۲: درمان‌های مولکولی مدرن برای فیبروز	
کیستیک..... ۱۰۵۹	

بخش هفتم

فصل ۴۳: دیسکینزی سیلیاری اولیه و سایر	فصل ۵۶: آمبولی ریه و بیماری‌های
بیماری‌های سیلیوپاتی..... ۱۰۷۷	ترومبوآمبولیک..... ۱۳۶۳
فصل ۴۴: برونشکتازی و بیماری چرکی مزمن	فصل ۵۷: فشار خون شریان ریوی در دوران
ریه ۱۰۹۷	کودکی..... ۱۳۷۹

بخش هشتم

فصل ۴۵: مفاهیم جدید در بیماری بینابینی و	فصل ۵۸: ناهنجاری‌های شریانی وریدی
منتشر ریه کودکان..... ۱۱۳۷	پولمونری..... ۱۴۱۹
	فصل ۵۹: بیماری لنفاوی ریوی..... ۱۴۲۷

بخش دهم

فصل ۷۰: سندرم دیسترس تنفسی حاد کودکان	۱۶۱۹
فصل ۷۱: ادم ریوی	۱۶۳۷
فصل ۷۲: آسیب ریه از آسپیراسیون هیدروکربن و استنشاق دود	۱۶۶۱
فصل ۷۳: غرق شدن	۱۶۷۵
فصل ۷۴: تروما به قفسه سینه	۱۶۸۳
فصل ۷۵: عوارض ریوی مراقبت‌های ویژه	۱۶۹۹

بخش سیزدهم

فصل ۷۶: بیماری ریوی مرتبط با بیماری قلبی مادرزادی	۱۷۱۵
فصل ۷۷: ریه در بیماری سلول داسی شکل	۱۷۳۳
فصل ۷۸: عوارض تنفسی سندرم داون و سایر سندرم‌های ژنتیکی	۱۷۴۹
فصل ۷۹: تومورهای قفسه سینه	۱۷۷۵
فصل ۸۰: جنبه‌های تنفسی اختلالات عصبی عضلانی	۱۸۰۵
فصل ۸۱: هوا و سیال در فضای پلور، و آتلکتازی	۱۸۱۹

بخش چهاردهم

فصل ۸۲: کمک‌های محیطی به بیماری‌های تنفسی در کودکان	۱۸۶۱
فصل ۸۳: سیگارهای قابل احتراق و الکترونیکی: مصرف تنباکو و ماری جوانا در کودکان و نوجوانان	۱۸۷۹

فصل ۶۰: مدل Aerodigestive بهبود مراقبت‌های بهداشتی برای بیماران پیچیده	۱۴۴۳
فصل ۶۱: اختلالات آسپیراسیون، تغذیه و بلع	۱۴۴۷
فصل ۶۲: بیماری رفلاکس معده و ازوفژیت ائوزینوفیلیک در کودکان مبتلا به بیماری پیچیده راه هوایی	۱۴۷۵
فصل ۶۳: اختلالات راه هوایی حنجره و تراشه	۱۴۸۱

بخش یازدهم

فصل ۶۴: اصول اولیه فیزیولوژیک خواب و کنترل تنفس در نوزادان و کودکان	۱۴۹۵
فصل ۶۵: آزمایش برای تنفس اختلال در خواب	۱۵۰۹
فصل ۶۶: آپنه انسدادی خواب در کودکان	۱۵۲۷
فصل ۶۷: اختلالات پیچیده خواب و هیپوونتیلیشن در کودکان	۱۵۳۹
فصل ۶۸: سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، وقایع غیر قابل توضیح حل شده مختصر و وقایع تهدیدکننده زندگی آشکار، و آپنه نارس	۱۵۶۵

بخش دوازدهم

فصل ۶۹: اصول تهویه مکانیکی	۱۵۹۹
----------------------------	------

عوامل مولکولی و سلولی مورفوژن ریه

ارگانوژن ریه

تشکیل نقشه پایه بدن

رویدادهای حیاتی برای ارگانوژن ریه با تشکیل محورهای قدامی- خلفی (A-P)، پشتی- شکمی و چپ-راست در جنین اولیه آغاز می‌شود که به نوبه خود، طرح اولیه بدن هر ارگانیسم را مشخص می‌کند. تشکیل این محورها توسط ژن‌هایی تعیین می‌شود که تکثیر و تمایز سلولی را کنترل می‌کنند و به برهمکنش‌های پیچیده بین بسیاری از انواع سلول‌ها بستگی دارد. اصول اساسی تعیین‌کننده ارگانیزاسیون جنینی در ارگانیسم‌های ساده‌تر (مانند دوزیستان، مگس میوه، جوجه تیغی دریایی، حلزون، کرم و ماهی گورخری) توضیح داده شده است و برای موجودات پیچیده (مانند موش و انسان) به عنوان ژن‌های تعیین‌کننده محوری اعمال شده است. تقسیم بندی، تشکیل ارگان، تکثیر سلولی و تمایز شناسایی شده است. تقسیم بندی و تشکیل اندام در جنین عمیقاً تحت تأثیر مجموعه‌ای از ژن‌های کنترل‌کننده اصلی است که شامل کلاس‌های مختلفی از فاکتورهای رونویسی است. برای شکل‌گیری نقشه محور بدن، ژن‌های همئوتیک یا HOX حیاتی هستند. ژن HOX در الگوهای فضایی کاملاً مشخص در داخل خوشه‌هایی روی چندین کروموزوم قرار گرفته‌اند. بیان ژن HOX در جنین در حال رشد تا حدی با موقعیت ژن‌های منفرد در این خوشه‌های ژنی تعیین می‌شود که در امتداد کروموزوم به همان ترتیبی که در امتداد محور A-P بیان می‌شوند، هم‌تراز هستند. موجودات پیچیده دارای ژن‌های HOX منفرد بیشتری در هر مکان هستند و جایگاه‌های ژنی HOX بیشتری نسبت به موجودات ساده‌تر دارند. علاوه بر این، ژن‌های HOX پروتئین‌های هسته‌ای را کد می‌کنند که از طریق یک موتیف همودومین بسیار

مقدمه

ریه انسان بالغ از یک منطقه تبادل گاز به مساحت تقریباً ۱۰۰ متر مربع تشکیل شده است که اکسیژن رسانی و دفع دی اکسید کربن مورد نیاز برای متابولیسم سلولی را فراهم می‌کند. از نظر تکاملی، ریه مکانیسم‌های تعادلی فیلوژنتیکی نسبتاً دیررسی را برای تبادل گاز کارآمد مورد نیاز برای بقای زمینی ارگانیسم‌هایی با سایز بزرگ‌تر نشان می‌دهد، مشاهده‌ای که ممکن است شباهت ساختار ریه در مهره‌داران را توضیح دهد. سیستم تنفسی متشکل از فضاهای مکانیکی و راه‌های هدایتی است که گازهای استنشاقی را به یک سطح بزرگ تبادل گاز که بسیار عروقی است می‌رساند. سلول‌های اپیتلیال آلوئولی (AECs)^۱ در ارتباط نزدیک با مویرگ‌های ریوی قرار می‌گیرند و انتقال موثر گازها را از فضای آلوئولی به گردش خون ریوی فراهم می‌کنند. انتقال گازهای خارجی به بافت ریوی نیازمند یک سیستم ارگانی پیچیده است که (۱) راه هوایی را عاری از عوامل پاتوژن و دبری‌ها نگه می‌دارد، (۲) رطوبت گازهای آلوئولی و هیدراتاسیون دقیق سطح سلول‌های اپیتلیال را حفظ می‌کند، (۳) نیروهای کلاپس‌کننده ذاتی را در سطح هوا-مایع آلوئول در فضای هوایی ریه را کاهش می‌دهد، و (۴) جریان خون ریوی را برای تبادل اکسیژن و دی اکسید کربن به طور موثر تامین و تنظیم می‌کند. این فصل چارچوبی برای درک مکانیسم‌های مولکولی که منجر به تشکیل ریه پستانداران می‌شود، با تمرکز بر فرآیندهایی که در تکثیر سلولی و تمایز دخیل در ارگانوژن و تطابق تنفسی پس از تولد نقش دارند، ارائه می‌کند. در صورت امکان، پاتوژن بیماری ریه مادرزادی یا پس از تولد در زمینه عوامل مولکولی مورفوژن و عملکرد ریوی مورد بحث قرار می‌گیرند

¹ Alveolar epithelial cells

WNT2/2b در مزودرم آغاز شد انجام می شود. زیرمجموعه‌ای از سلول‌های اپیتلیال که SOX9 را در جوانه‌های توبول‌ها بیان می‌کنند، (SHH) را بیان می‌کنند که Gli2/3، FOXF1، TBX4 و فاکتور رشد فیبروبلاست 10-(FGF) را در مزانشیم فعال می‌کند. FGF10 به نوبه خود FGFR2 را در سلول‌های اپیتلیال فعال می‌کند که برای تکثیر و مهاجرت آنها لازم است (شکل ۱-۱). پس از تشکیل لوله‌های برونش اصلی، لوله‌های ریه تحت مورفوژن انشعابی قرار می‌گیرند تا الگوهای بسیارشاخه دار شده و استریوتیپیکی از بخش‌های راه هوایی ایجاد کنند. این ناحیه از اندودرم فورگات شکمی توسط سلول‌های اپیتلیال بیان‌کننده ژن هومئوباکس، NKX2-1 (همچنین به عنوان فاکتور رونویسی تیروئید-1 [TTF1] شناخته می‌شود) مشخص می‌شود، که اولین نشانگر شناخته شده اپیتلیوم تنفسی آینده نگر است. پس از آن، رشد ریه را می‌توان به پنج دوره متمایز مورفوژن بر اساس ویژگی‌های مورفولوژیکی بافت تقسیم کرد (جدول ۱-۱؛ شکل ۱-۲). اگرچه زمان این فرآیند بسیار خاص وابسته به گونه است، رویدادهای آناتومیک زیربنایی مورفوژن ریه توسط همه گونه‌های پستانداران مشترک است. جزئیات رشد ریه انسان در بخش‌های بعدی و همچنین در چندین بررسی توضیح داده شده است.

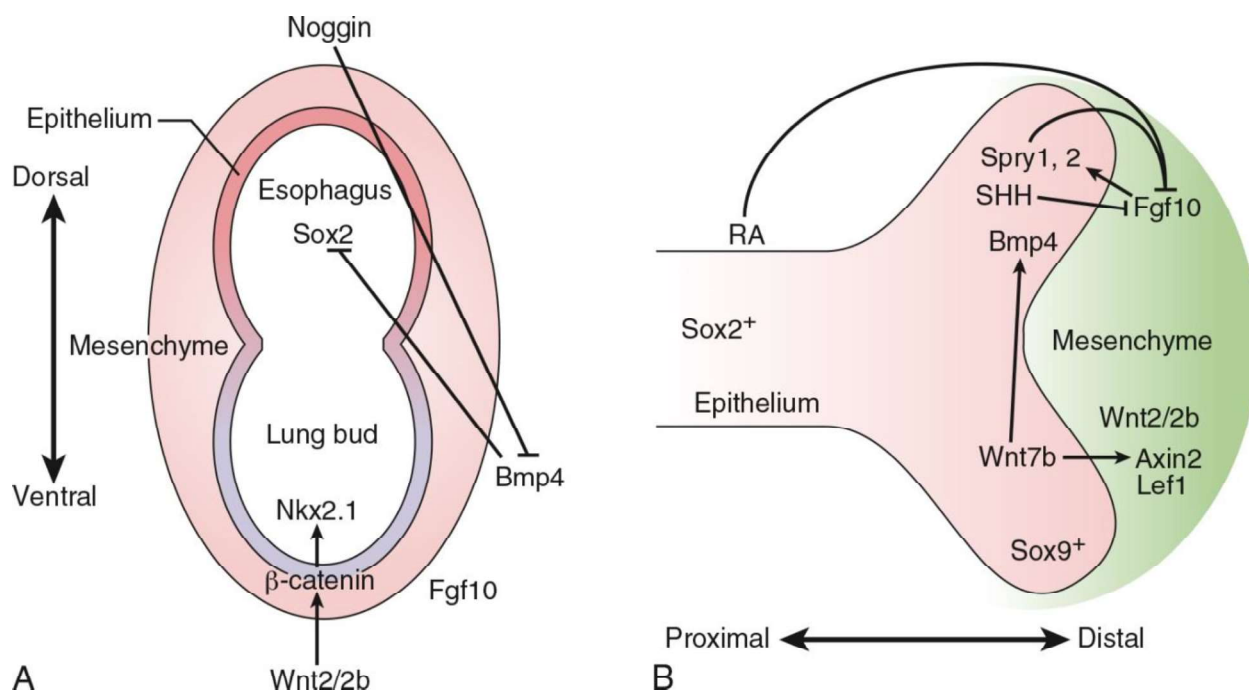
حفاظت‌شده به DNA متصل می‌شوند که رونویسی مجموعه‌های خاصی از ژن‌های هدف را تعدیل می‌کند. بیان زمانی و مکانی این فاکتورهای رونویسی هسته‌ای، به نوبه خود، بیان سایر ژن‌های HOX و اهداف رونویسی آنها را در طول مورفوژن و تمایز سلولی کنترل می‌کند. بیان ژن‌های HOX بر بسیاری از ژن‌های پایین‌دست، مانند فاکتورهای رونویسی، فاکتورهای رشد، پپتیدهای سیگنال‌دهنده و مولکول‌های چسبندگی سلولی تأثیر می‌گذارد که برای تشکیل اندودرم ابتدایی که اپیتلیوم تنفسی از آن مشتق می‌شود، حیاتی هستند.

مشخصات اندودرم فورگات

اندودرم ابتدایی خیلی زود در فرآیند امبریوژن، یعنی در حین گاسترولاسیون و قبل از تشکیل مزودرم اینترامبریونیک، اکتودرم و نوتوکورد، که در ۳ هفته پس از لقاح در انسان رخ می‌دهد، رشد می‌کند. تعیین اندودرم قطعی و پیش‌رونده اولیه به فعالیت تعدادی از فاکتورهای رونویسی هسته‌ای نیاز دارد که بیان ژن را در جنین تنظیم می‌کند، از جمله forkhead box A2 (FOXA2) (همچنین به عنوان فاکتور هسته‌ای هپاتوسیت ۳-بتا [HNF-3β] شناخته می‌شود)، پروتئین 6 متصل‌شونده به GATA (GATA6)، منطقه تعیین‌کننده جنسیت مربوط به گروه تحرک بالا (HMG)-box 17(SOX) (SOX17)، SOX2، B-catenin، گیرنده‌های اسید رتینوئیک (RAR) و اعضای خانواده فاکتورهای رونویسی T-box قطع ژنتیکی این عوامل رونویسی تشکیل اندودرم فورگات اولیه و مشتقات رشدی آن از جمله نای و ریه را مختل می‌کند. برخی از این فاکتورهای رونویسی نیز در اپیتلیوم تنفسی در مراحل بعدی تکامل، زمانی که نقش مهمی در تنظیم تمایز سلولی و عملکرد عضو بیماری ایفا می‌کنند، بیان می‌شوند.

مورفوژن ریه

مورفوژن ریه در طول دوره جنینی رشد جنین (۳-۴ WPC در انسان) با تشکیل یک رشد ساکولار کوچک از دیواره شکمی اندودرم فورگات آغاز می‌شود، فرآیندی که توسط فعل و انفعالات پاراکرین بین سلول‌های اندودرم و مزودرم با بیان



شکل ۱-۱ الگوی فورگات و مورفوژن جوانه ریه. (A) قبل از رشد جوانه ریه، فورگات از یک لوله جدا نشده از اپیتلیوم تشکیل شده است که توسط مزانشیم (صورتی روشن) احاطه شده است. Wnts و فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGFs) که توسط مزانشیم ترشح می‌شوند، الگوی اپیتلیوم ریه نوپا (بنفش) هستند که با بیان Nkx2-1 مشخص می‌شود. در خلف، مری futuraea با بیان Sox2 بالا مشخص می‌شود و سیگنال‌های الگو برداری را از نوتوکورد دریافت می‌کند، مانند آنتاگونیست پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP) Noggin. (B) یک سری پیچیده از سیگنال‌ها شامل مسیرهای Wnts، Fgfs، Bmps و ریتینوئیک اسید، به الگو برداری از ریه و رشد مستقیم جوانه در مرحله سودوگلدولار ادامه می‌دهند. Fgf10 تولید شده در مزانشیم انتهایی ریه (سبز) بر روی سلول اپیتلیال در جوانه‌های ریه (صورتی) عمل می‌کند تا تکثیر سلول‌ها و مورفوژن را تقویت کند. ریتینوئیک اسید (Spray1)، Sprouty-1 (Spry2) و Sonica hedgehog (SHH) بازخورد منفی برای محدود کردن FGF-10 ارائه می‌دهند. سیگنال دهی Wnt به رشد اپیتلیوم ریه و مزانشیم ادامه می‌دهد و با چندین مسیر سیگنالینگ دیگر از جمله BMP4 تعامل دارد.

زمان، مورفوژن شاخه‌ای را متوقف می‌کند و نقش حیاتی مزانشیم را در تشکیل دستگاه تنفسی نشان می‌دهد. فعل و انفعالات بین سلول‌های اپیتلیال و مزانشیمی توسط مسیرهای سیگنالی مختلفی انجام می‌شود که شامل اتصال پپتیدهای ترشح شده و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی به گیرنده‌های سطح سلولی مربوطه می‌شود، که رونویسی ژن را در سلول‌های ریه متمایز تنظیم می‌کند. این فعل و انفعالات اپیتلیال - مزانشیمی شامل مسیرهای سیگنال دهی اتوکراین و پاراکراین است که برای مورفوژن ریه حیاتی هستند (شکل ۱-۳).

دوره جنینی (امبریونیک) (۳-۷ هفته پس از لقاح)

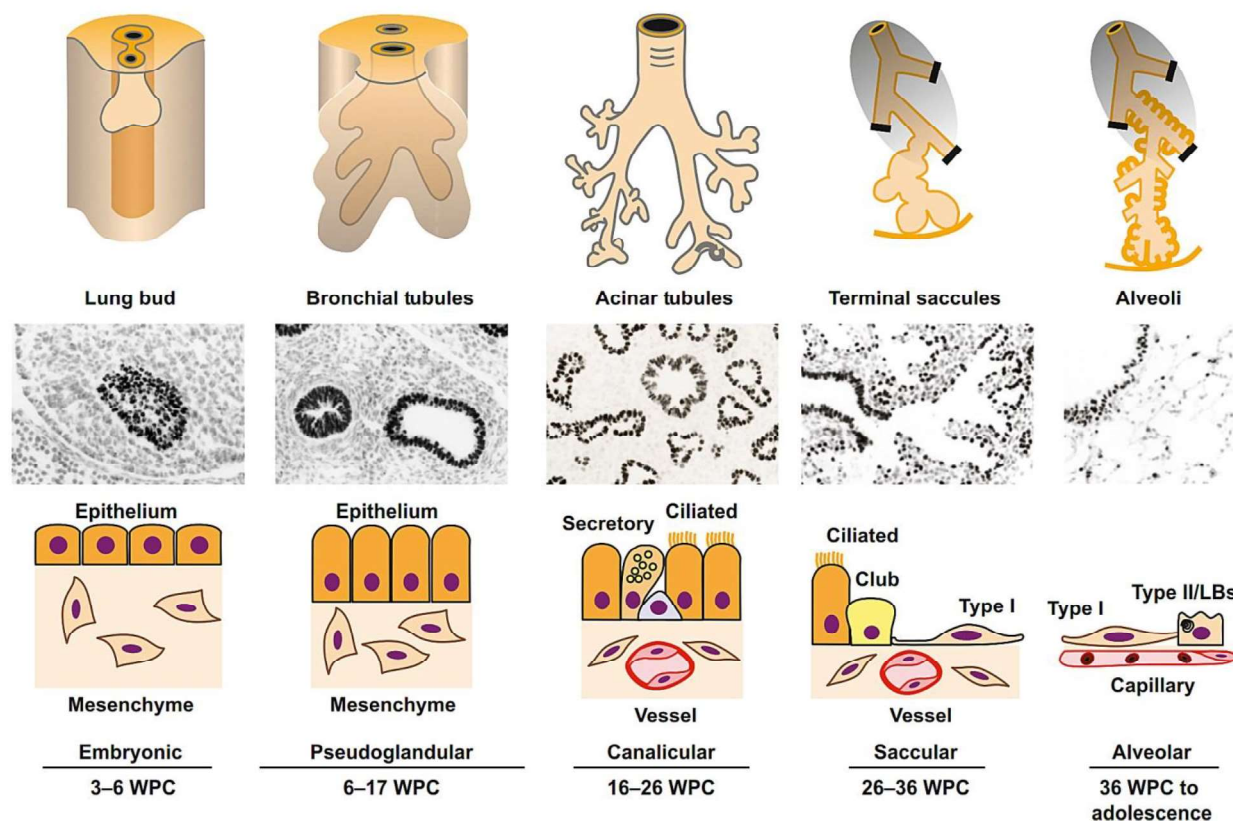
سلول‌های اپیتلیال نسبتاً تمایز نیافته اندودرم فورگات ابتدایی لوله‌هایی را تشکیل می‌دهند که به مزودرم splanchnic اطراف حمله کرده و تحت مورفوژن شاخه‌ای قرار می‌گیرند. این فرآیند نیازمند تکثیر و مهاجرت سلول‌های اپیتلیال بسیار کنترل شده به سمت انشعاب استریوتیپیکی مستقیم لوله‌های تنفسی است که ساقه اصلی، لوبار و برونش‌های سگمنتال ریه اولیه را تشکیل می‌دهند (جدول ۱-۱؛ شکل ۱-۲ را ببینید). اپیتلیوم تنفسی نسبتاً تمایز نیافته باقی می‌ماند و در طول این فرآیند توسط اپیتلیوم ستونی پوشانده می‌شود. در این دوره، تراشه و مری نیز به دو ساختار مجزا از هم جدا می‌شوند. خارج کردن تجربی بافت مزانشیمی از اندودرم جنینی در این

TABLE 1.1 Morphogenetic Periods of Human Lung Development

Period	Age (WPC)	Structural Events
Embryonic	3–7	Lung buds; trachea, main stem, lobar, and segmental bronchi; trachea and esophagus separate
Pseudoglandular	6–17	Subsegmental bronchi, terminal bronchioles, and acinar tubules; mucous glands, cartilage, and smooth muscle
Canicular	16–26	Respiratory bronchioles, acinus formation and vascularization; types I and II AEC differentiation
Saccular	26–36	Dilation and subdivision of alveolar saccules, increase of gas-exchange surface area, and surfactant synthesis
Alveolar	36—maturity	Further growth and alveolarization of lung; increase of gas-exchange area and maturation of alveolar capillary network; increased surfactant synthesis

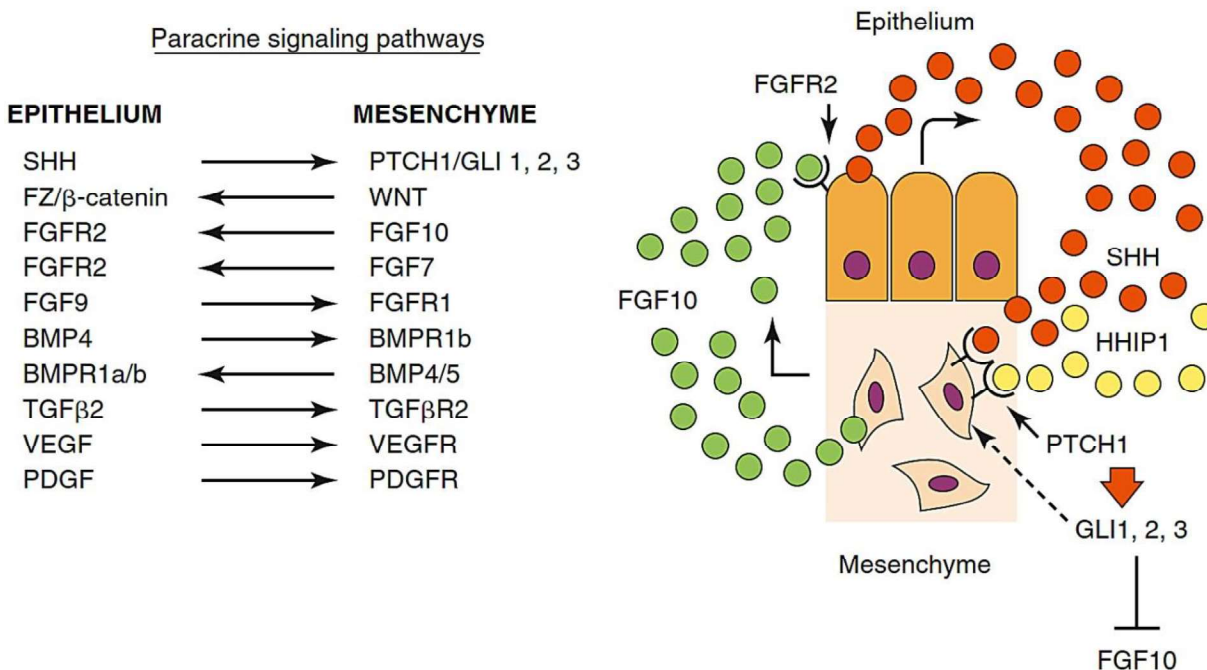
AEC, Alveolar epithelial cell; WPC, weeks postconception.

MAJOR STAGES OF LUNG DEVELOPMENT



شکل ۱-۲ مراحل اصلی رشد ریه برونش‌ها، برونشیول‌ها و توبول‌های آسینار توسط فرآیند مورفوژنز انشعاب در طول مرحله سودوگلندولار رشد ریه (۶-۱۷ هفته پس از لقاح [WPC]) تشکیل می‌شوند. تشکیل بستر مویرگی و اتساع / گسترش ساختارهای آسینار در مرحله کانالیکولار رشد ریه (۶-۲۶ WPC) آغاز می‌شود. رشد و تقسیم ساکول‌ها و آلوئول‌های انتهایی تا اوایل نوجوانی با جداسازی ساختارهای تنفسی دیستال برای تشکیل آلوئول‌های اضافی ادامه می‌یابد. تمایز سلولی سلول‌های اپیتلیال برونش بالغ (سلول‌های ترش‌چی و مزه دار) در راه‌های هوایی هدایتی پروگزیمال در طول مرحله کانالیکولار رشد ریه آغاز می‌شود و تمایز سلولی کامل در راه‌های هوایی دیستال (سلول‌های ترش‌چی و مزه دار) و آلوئول‌ها (سلول‌های آلوئولی) در طول مرحله آلوئولی نوع دوم سلول‌های پیهل دوم) (بعداً در مراحل ساکولار (۲۶-۳۶ WPC) و آلوئولار (۳۶ WPC تا نوجوانی) رشد ریه اتفاق می‌افتد. مرحله آلوئولی رشد ریه تا دوره پس از تولد گسترش می‌یابد، که در طی آن میلیون‌ها آلوئول اضافی تشکیل می‌شود و بلوغ عروق میکروسکولار یا سد خونی هوا اتفاق می‌افتد و سطح موجود برای تبادل گاز را به میزان زیادی افزایش می‌دهد.

RECIPROCAL SIGNALING IN LUNG MORPHOGENESIS



شکل ۱-۳ نمونه‌هایی از سیگنال دهی متقابل در طول مورفوژنز ریه. فعل و انفعالات پاراکرین و اتوکراین بین اپیتلیوم تنفسی و مزانشیم مجاور توسط پپتیدهای سیگنال دهنده و گیرنده‌های مربوطه آنها انجام می‌شود و بر رفتارهای سلولی (مانند تکثیر، مهاجرت، آپوپتوز، رسوب ماتریکس خارج سلولی) که برای تشکیل ریه حیاتی هستند، تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، فاکتور رشد فیبروبلاست ۱۰ (FGF10) توسط سلول‌های مزانشیمی ترشح می‌شود و به گیرنده آن، FGFR2، در سطح سلول‌های اپیتلیال متصل می‌شود (سیگنال پاراکرین). Sonic hedgehog (SHH) توسط سلول‌های اپیتلیال ترشح می‌شود و به گیرنده آن، PTCH1، سلول‌های مزانشیمی (سیگنال پاراکرین) متصل می‌شود، در حالی که HHIP1 توسط SHH در سلول‌های مزانشیمی تنظیم می‌شود، ترشح می‌شود و به گیرنده‌های سلول‌های مزانشیم متصل می‌شود (سیگنال دهی اتوکراین). اتصال SHH به سلول‌های مزانشیمی فاکتورهای رونویسی، GLI1، GLI2، GLI3 را فعال می‌کند، که به نوبه خود، بیان FGF10 (حلقه بازخورد منفی) را مهار می‌کند. در مقابل، اتصال HHIP1 به سلول‌های مزانشیمی، توانایی SHH در مهار سیگنال دهی FGF10-را ضعیف یا محدود می‌کند. این مسیرهای سیگنالینگ پیچیده و متقابل، مورفوژنز انشعاب ریه را کنترل می‌کنند و بر افزایش طول لوله برونش (رشد)، توقف، و تقسیم (جوانه‌های جانبی) به لوله‌های جدید تأثیر متفاوتی می‌گذارند. BMP، پروتئین مورفوژنیک استخوان؛ TGF- β ، تبدیل فاکتور رشد B. VEGF، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی.

فاکتورهای رونویسی هسته‌ای که در اپیتلیوم تنفسی اولیه در این دوره فعال هستند عبارتند از FOXA2، NKX2-1، GATA6 و SOX2. به همین ترتیب، فاکتورهای رونویسی فعال در مزانشیم در این زمان شامل (۱) خانواده فاکتورهای رونویسی HOX (HOXA5, B3, B4)؛ (۲) خانواده SMAD از فاکتورهای رونویسی (SMAD2, 3, 4)، مبدل‌های پایین‌دستی از مسیر سیگنالینگ TGF β /BMP؛ (۳) خانواده LEF/TCF از فاکتورهای رونویسی، مبدل‌های پایین‌دستی از β -catenin؛ (۴) خانواده فاکتورهای رونویسی

مسیرهای سیگنال دهی پاراکرین که برای تشکیل اولیه جوانه ریه و همچنین انبساط و شاخه دار شدن لوله‌های تنفسی اولیه مهم هستند، شامل (۱) FGF10/FGFR2، (۲) سونیک هدرج‌هوگ (SHH/PTCH1)، (۳) فاکتور رشد تبدیل‌کننده-بتا (TGF β /TGF β R2)، (۴) پروتئین مورفوژنیک استخوان B (BMP4/BMPR1b)، (۵) رتینوئیک اسید (RA/RAR α , β , γ)، (۶) WNT2/2b, 7b, 5a و WNT، (۷) R-spondin با گیرنده‌های Frizzled و LRP5/6، و مسیرهای سیگنالینگ β -catenin.

سیستم سورفکتانت دوران کودکی

اجزای سورفکتانت و متابولیسم

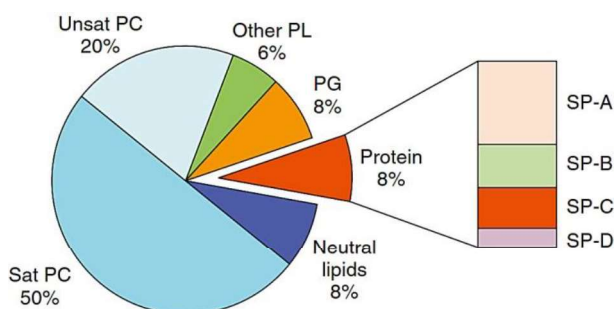
ترکیب

سورفکتانت به دست آمده از ریه‌ها با شستشوی برونکوآلئولار حاوی حدود ۸۰ درصد فسفولیپیدها، حدود ۸ درصد پروتئین، و حدود ۸ درصد چربی‌های خنثی، عمدتاً کلسترول است (شکل ۱-۴). بجز فسفاتیدیل کولین فسفولیپیدها حدود ۷۰ درصد وزنی در سورفکتانت را تشکیل می‌دهد. فسفولیپیدهای موجود در سورفکتانت نسبت به ترکیب لیپیدی بافت ریه و سایر ارگان‌ها منحصر به فرد هستند. حدود ۵۰ درصد از گونه‌های فسفاتیدیل کولین دارای دو اسید پالمیتیک یا سایر اسیدهای چرب اشباع شده استری شده در ساختار گلیسرول-فسفوریل کولین هستند که منجر به فسفاتیدیل کولین «اشباع» می‌شود که جزء فعال سطحی اصلی سورفکتانت است. حدود ۸ درصد سورفکتانت فسفولیپید اسیدی فسفاتیدیل گلیسرول است. سورفکتانت از جنین نابالغ حاوی مقادیر نسبتاً زیادی فسفاتیدیل لینوزیتول است که با ظاهر شدن فسفاتیدیل گلیسرول با بلوغ ریه کاهش می‌یابد.

چهار پروتئین اولیه مرتبط با سورفکتانت شناسایی شده‌اند، پروتئین‌های سورفکتانت A، B، C و D آنالیز اولیه این پروتئین‌ها نشان می‌دهد که پروتئین سورفکتانت هیدروفیل A (SP-A) و D (SP-D) در درجه اول در ایمنی ذاتی ریوی نقش دارد، در حالی که پروتئین سورفکتانت هیدروفوب B (SP-B) و C (SP-C) فیزیولوژی لیپید سورفکتانت را تسهیل می‌کند. با این حال، اکنون می‌دانیم که پروتئین‌های سورفکتانت اغلب از این خطوط طبقه بندی عملکردی عبور می‌کنند.

SP-A و SP-D اعضای خانواده کلترین پروتئین‌های دفاعی ذاتی هستند. کلکتین‌ها توسط چهار حوزه ساختاری مشترک

سورفکتانت ریوی یک ماده پیچیده با عملکردهای متعدد در microenvironment آلئول‌ها و راه‌های هوایی کوچک است. فعالیت اولیه بیوفیزیکی سورفکتانت کاهش کشش سطحی، باز نگه داشتن ریه‌ها، کاهش کار تنفس و جلوگیری از ادم آلئولی است. علاوه بر این، بیشتر اجزای سورفکتانت نیز به دفاع ذاتی میزبان و پاسخ‌های آسیب ریه کمک می‌کند. در پره‌مچورتی و سندروم‌های آسیب شدید ریه نقص در سورفکتانت دیده می‌شود. مطالعات اخیر بر روی انسان و موش تعداد رو به افزایشی از ناهنجاری‌های متابولیک ژنتیکی را تعریف کرده‌اند که سورفکتانت را مختل می‌کنند و باعث بیماری‌های ریوی می‌شوند که از نارسایی تنفسی کشنده در بدو تولد تا بیماری مزمن ریه بینابینی در زندگی بعدی را شامل می‌شود.



شکل ۱-۴ ترکیب سورفکتانت فسفاتیدیل کولین‌های اشباع اجزای اصلی سورفکتانت آلئولی هستند. پروتئین‌ها حدود ۸ درصد در وزن سورفکتانت نقش دارند. پروتئین سورفکتانت SP.

تعریف می‌شوند: یک دامنه cross link آمینو ترمینال کوتاه، یک دامنه کلاژنی مارپیچ سه گانه، یک دامنه گردن و یک دامنه تشخیص کربوهیدرات. سه حوزه گردن با هم ترکیب می‌شوند و تشکیل یک مارپیچ سه گانه کلاژن مانند را تسهیل می‌کنند که سپس جمع می‌شود و مولتیمرهای بزرگتری از تریمر کلتین را تشکیل می‌دهد. SP-A یک مونومر ۲۴ کیلودالتون است که بیشتر به دسته‌ای از ۶ تریمر با اندازه مولکولی ۶۵۰ کیلودالتون مونتاژ می‌شود. SP-A توسط دو ژن واقع در «موقعیت کولکتین» در بازوی بلند کروموزوم ۱۰ کدگذاری می‌شود که شامل ژن‌های SP-D و پروتئین اتصال مانوز نیز می‌شود. در انسان، سنتز SP-A در طول سه ماهه دوم بارداری شروع می‌شود و عمدتاً در سلول‌های اپیتلیال آلوئولی نوع II، کلاب سل‌ها و در سلول‌های غدد تراکتوبرونشیال رخ می‌دهد. SP-A برای تشکیل میلین توبولار مورد نیاز است و نقش‌های متعددی در دفاع از ریه میزبان دارد.

SP-D یک کلتین هیدروفیل ۴۳ کیلویی با ساختار مونومر است که شبیه SP-A است، اگرچه دامنه کلاژن SP-D بسیار طولانی‌تر است. مطالعات ساختاری نشان می‌دهد که تریمرهای SP-D بیشتر به کمپلکس‌های چندمری بزرگ‌تر ترکیب می‌شوند. SP-D به صورت مخلوطی از تریمرها، هگزامرها، دودکامرها و الیگومرهای درجه بالاتر وجود دارد که اکثریت دودکامرهای تشکیل دهنده SP-D به شکل صلیب مونتاژ شده اند. SP-D توسط سلول‌های نوع II و توسط کلاب سل‌ها و همچنین در سایر مکان‌های اپیتلیال سنتز می‌شود. مانند سایر پروتئین‌های سورفکتانت، تولید SP-D از نظر رشدی توسط گلوکوکورتیکوئیدها و التهاب القا می‌شود. علاوه بر نقش‌های پیچیده SP-D در دفاع از میزبان ریوی، SP-D بر ساختار سورفکتانت نیز تأثیر می‌گذارد و برای بازجذب سورفکتانت و تنظیم اندازه استخر سورفکتانت ریوی مورد نیاز است.

SP-B یک پروتئین هیدروفوب کوچک است که حدود ۲٪ در حجم سورفکتانت نقش دارد. ژن SP-B (SFTPB) روی کروموزوم ۲ انسان است و روی سلول‌های خاصی بروز میکند محصول رونویسی اولیه ۴۰ کیلودالتون است، اما پروتئین در

سلول نوع II بریده می‌شود تا به پروتئینی ۸ کیلویی تبدیل شود قبل از اینکه در طول تشکیل لاملار بادی با فسفولیپیدها مرتبط شود. SP-B جذب سطحی لیپیدها را در فیلم سطح آلوئولی در حال گسترش تسهیل می‌کند و ثبات آنها را در طول حرکت چرخه تنفسی افزایش می‌دهد. فقدان ژنتیکی SP-B باعث از بین رفتن اجسام لاملار طبیعی در سلول‌های نوع II، فقدان SP-C بالغ و ظهور SP-C ناقص پردازش‌شده در فضاهای هوایی می‌شود.

ژن SP-C (SFTPC) روی کروموزوم ۸ است و محصول ترجمه اولیه آن یک پروتئین ۲۲ کیلودالتون است که به یک پپتید اسید آمینه بسیار آگریز ۳۵ غنی از والین، لوسین و ایزولوسین پردازش می‌شود. ژن SFTPC در سلول‌های پوشاننده راه‌های هوایی در حال رشد از اوایل بارداری بیان می‌شود. با پیشرفت بلوغ ریه، بیان ژن SFTPC فقط در سلول‌های نوع II لوکالیزه می‌شود. SP-B و SP-C با هم در لاملار بادی بسته‌بندی می‌شوند و برای بهینه‌سازی جذب سریع و پخش فسفولیپیدها به طور مشترک عمل می‌کنند. سورفکتانت‌های تهیه شده با استخراج با حلال آلی سورفکتانت‌های طبیعی یا از بافت ریه حاوی SP-B و SP-C هستند. چنین سورفکتانت‌هایی شبیه به سورفکتانت‌های طبیعی هستند که از نظر خواص سطحی در شرایط آزمایشگاهی یا عملکرد in vivo ارزیابی شوند.

متابولیسم و ترشح سورفکتانت

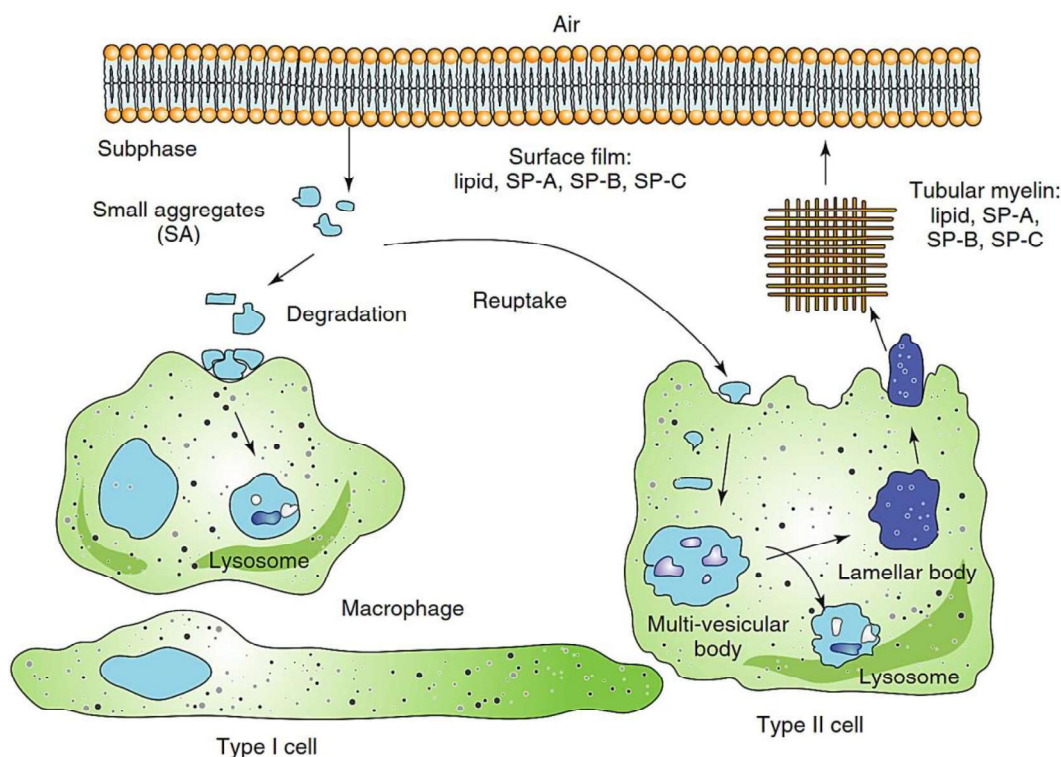
سنتز و ترشح سورفکتانت توسط سلول نوع II یک پروسه پیچیده است که منجر به آگزوسیتوز لاملار بادی به آلوئول می‌شود. آنزیم‌های درون شبکه آندوپلاسمی از گلوکز، فسفات و اسیدهای چرب به عنوان سوسترا برای سنتز فسفولیپید استفاده می‌کنند. پس از سنتز شدن در شبکه آندوپلاسمی، لیپیدهای سورفکتانت توسط پروتئین‌های انتقال چربی به لاملار بادی منتقل می‌شوند. لاملار بادی با کمک یک پروتئین کاست اتصال دهنده ATP به نام ABCA-3 تشکیل می‌شوند که از هیدرولیز ATP برای انتقال لیپیدها به سمت مجرای لاملار بادی استفاده می‌کند. در طی این مدت، SP-B و SP-C از پیش سازهای بزرگ به شکل‌های بالغ خود پردازش

در مقایسه، نیمه عمر پروتئین‌های سورفکتانت بسیار کوتاه‌تر است (SP-A ۶-۶.۵ ساعت، SP-B ۷-۲۸ ساعت، SP-C ۱۱-۲۷ ساعت، و SP-D: ۷-۱۳ ساعت). اجزای سورفکتانت به سلول‌های نوع II بازیافت می‌شوند و بازیافت در نوزادان نسبت به حیوانات بالغ کارآمدتر است. این مشاهدات توسط مطالعات کاملاً گسترده در انسان‌های نارس و ترم با استفاده از ایزوتوپ‌های پایدار برای برچسب زدن پیش سازها یا اجزای سورفکتانت تأیید شده است. محدودیت مطالعات، نیاز به یک لوله داخل تراشه در محل است تا امکان نمونه برداری مکرر از مایع ریه را فراهم کند. بسته به پیش ساز نشاندار شده، زمان از سنتز تا اوج ترشح سورفکتانت جدید بین ۲ تا ۳ روز و نیمه عمر کلیرانس در نوزادان نارس ۲ تا ۴ روز بود. مقادیر مشابهی برای نوزادان ترم اندازه گیری شد. به طور کلی، نوزادان نارس یا ترم مبتلا به بیماری ریوی دارای سورفکتانت با اندازه کوچکتر، سنتز و ترشح کمتر و نیمه عمر کوتاهتر هستند. این اندازه‌گیری‌ها شامل نوزادان ترم مبتلا به پنومونی، سندرم آسپیراسیون مکونیوم و فتق دیافراگم مادرزادی می‌شود. هیچ اندازه‌گیری متابولیسم سورفکتانت برای کودکان بزرگتر وجود ندارد. در یک گزارش در بزرگسالان عادی که از نمونه‌های خلط استفاده می‌کردند، حداکثر علامت‌گذاری سورفکتانت فسفاتیدیل کولین حدود ۲ روز پس از تجویز پیش‌ساز نشان‌دار رخ داد و نیمه‌عمر بعدی حدود ۷ روز بود. ۳۵ این مطالعات نشان می‌دهد که جایگزینی استخرهای سورفکتانت اندوژن کند است و حوضچه‌های آلوئولی به آرامی تغییر می‌کنند.

می‌شوند و با لاملار بادی متراکم می‌شوند تا کمپلکس لیپوپروتئین سورفکتانت را تشکیل دهند. در طول ترشح از سلول‌های آلوئولی نوع II، غشای محدودکننده خارجی لاملار بادی با غشای پلاسمایی سلولی ترکیب می‌شود و باعث می‌شود ABCA-3 وارد غشای پلاسمایی شود، جایی که بعداً بازیافت می‌شود. ناهنجاری‌های فراساختاری سلول‌های نوع II با کمبود SP-B و کمبود ABCA3 در نوزادان ترم نشان می‌دهد که این محصولات ژنی برای تشکیل لاملار بادی ضروری هستند.

اندازه حوضچه آلوئولی سورفکتانت در انسان بالغ حدود ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن است. بافت ریه انسان بالغ حاوی سورفکتانت بسیار بیشتری است و تنها حدود ۷ درصد از لیپیدهای سورفکتانت در مخزن ترشح شده است. اندازه استخر سورفکتانت آلوئولی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن احتمالاً با افزایش سن پس از دوره نوزادی تغییر کمی می‌کند. در حالی که هیچ تخمینی برای نوزاد تازه متولد شده انسان کامل وجود ندارد، حیوانات کامل دارای اندازه حوضچه آلوئولی حدود ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هستند و این استخر بزرگ تا حدود هفتگی به ارزش بالغ کاهش می‌یابد. اندازه مخزن سورفکتانت آلوئولی در انسان بالغ (و احتمالاً کودک خردسال) نسبت به سایر گونه‌های پستانداران کوچک است (به عنوان مثال، ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم در انسان در مقابل حدود ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در گوسفند بالغ)، که ممکن است باعث این شود که ریه انسان بیشتر مستعد کمبود سورفکتانت با آسیب ریه باشد نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی (RDS) دارای اندازه مخزن سورفکتانت آلوئولی کمتر از ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هستند.

میزان پایه ترشح سورفکتانت به طور مداوم رخ می‌دهد و ترشح سورفکتانت می‌تواند توسط آگونیست‌های B و پورین‌ها یا با اتساع ریه و هیپرونتیلیسیون تحریک شود. در تمام گونه‌های مورد مطالعه تا به امروز، از جمله پستانداران، سنتز جزء سورفکتانت تا فاصله ترشح نسبتاً طولانی است و نیمه عمر آلوئولی لیپیدهای سورفکتانت تازه ترشح شده بسیار طولانی در حدود ۶ روز در بره‌های تازه متولد شده سالم است.



شکل ۲-۴ چرخه زندگی آلوئولی سورفکتانت. سورفکتانت از اجسام لایه‌ای در سلول‌های نوع II ترشح می‌شود. در لایه پوششی مایع آلوئولی، سورفکتانت به میلین توپولارو سایر اشکال غنی از پروتئین سورفکتانت تبدیل می‌شود که جذب سطحی را تسهیل می‌کند. لیپیدها به صورت اشکال وزیکولی کوچک توسط ماکروفاژها و سلول‌های نوع II کاتابولیز می‌شوند و توسط سلول‌های نوع II بازیافت می‌شوند. SP، پروتئین سورفکتانت.

شکل وزیکول‌های کوچک ترک می‌کند. میلین توپولار فعال سطحی حاوی SP-A، SP-B و SP-C است، در حالی که وزیکول‌های کوچک غیرفعال بیوفیزیکی که بازیافت و کاتابولیز می‌شوند حاوی پروتئین سورفکتانت بسیار کمی هستند. اندازه کل مخزن سورفکتانت کمتر از مقدار سورفکتانت فعال است زیرا ۳۰ تا ۵۰ درصد از فسفولیپیدهای آلوئولی در ریه‌های طبیعی به شکل کاتابولیک هستند. ادم ریوی و فرآورده‌های آسیب ریه می‌توانند تبدیل فرم را تسریع کنند و باعث کاهش بخش فعال سطحی سورفکتانت علیرغم اندازه کل سورفکتانت معمولی یا بالا شوند.

سورفکتانت عمدتاً توسط سلول‌های نوع II و ماکروفاژهای آلوئولی کاتابولیز می‌شود. کمبود فعالیت فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF)، یا از طریق تخریب خود ایمنی GM-CSF یا از طریق نقص مادرزادی در گیرنده

چرخه زندگی آلوئولی سورفکتانت

پس از ترشح، سورفکتانت از طریق یک سری تغییر شکل در فضای هوایی عبور می‌کند (شکل ۲-۴). ۲۵ اجسام لاملار باز می‌شوند و ساختار ظریفی به نام میلین توپولار را تشکیل می‌دهند. این آرایه لیپوپروتئین دارای SP-A در گوشه‌های شبکه است و برای ساختار منحصر به فرد خود حداقل به SP-A، SP-B و فسفولیپیدها نیاز دارد. میلین توپولار و دیگر ساختارهای لیپوپروتئین سورفکتانت بزرگ ذخایری به فرم مایع برای تشکیل لایه سطحی در آلوئول و راه‌های هوایی کوچک هستند. هیپوفاز یک لایه مایع بسیار نازک است که اپیتلیوم دیستال را با حجمی در حدود ۰.۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن می‌پوشاند که غلظت سورفکتانت آن احتمالاً ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر است. سورفکتانت جدید وارد لایه سطحی می‌شود و سورفکتانت «استفاده شده» را به

سورفکتانت اعمال می‌شود، آئول‌های نرمال‌تر تمایل به انبساط بیش از حد دارند و آئول‌های دارای سورفکتانت ناکافی کلاپس می‌شوند و یک ریه متسع غیر هموزن ایجاد می‌کنند.

سورفکتانت و مکانیک ریه

فشار مورد نیاز برای باز کردن آئول به شعاع انحنای آئول و کشش سطحی منیسک مایع در فضای هوایی مربوط می‌شود. از آنجایی که فشار باز شدن با شعاع بزرگ‌تر کاهش می‌یابد، آئول‌هایی با شعاع بزرگ‌تر و کشش‌های سطحی پایین‌تر ابتدا باز می‌شوند و سپس به انبساط ادامه می‌دهند، زیرا با انبساط جزئی، شعاع افزایش می‌یابد و نیروهای مورد نیاز برای پایان باز کردن واحد کاهش می‌یابد. ریه‌های خرگوش با کمبود سورفکتانت زودرس شروع به باد کردن تا زمانی که فشارها از $20 \text{ cm H}_2\text{O}$ بیشتر نشود نمی‌کنند (شکل ۳-۴). از آنجایی که سورفکتانت قطر راه هوایی را تغییر نمی‌دهد، کاهش فشار باز شدن منحصراً ناشی از جذب سطحی سورفکتانت به سطح مشترک مایع هوای آئولی و کاهش کشش سطحی است. علاوه بر این، تورم یکنواخت‌تر است زیرا آئول‌های بیشتری می‌توانند در فشارهای کمتر باز شوند و در نتیجه باز شدن بیش از حد واحدهای باز کمتر می‌شود.

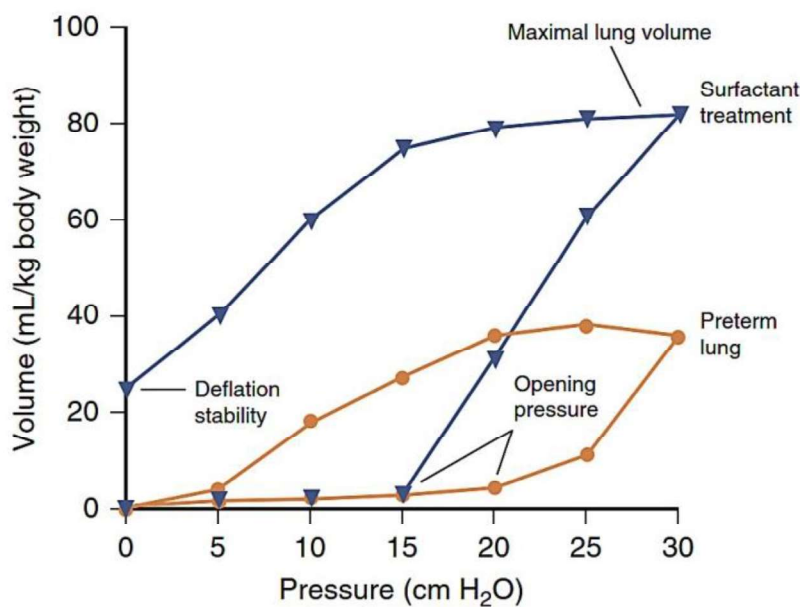
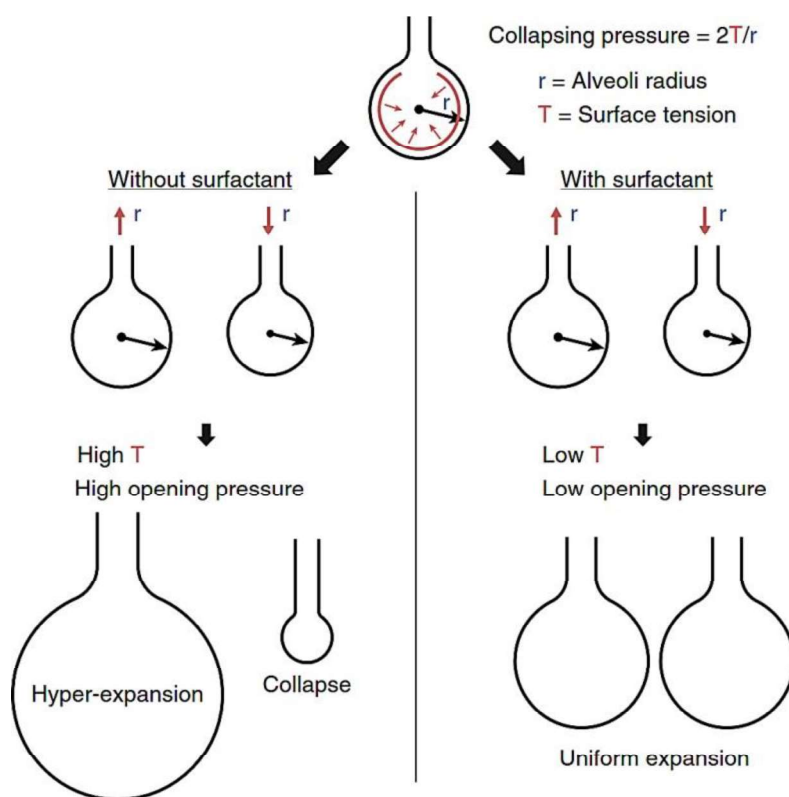
یکی از تأثیرات مهم سورفکتانت بر روی ریه دارای کمبود سورفکتانت، افزایش حداکثر حجم در فشار حداکثر است. در این مثال، حداکثر حجم در 30 سانتی‌متر H_2O بیش از دو برابر با سورفکتانت افزایش می‌یابد. سورفکتانت همچنین ریه را در هنگام کاهش اتساع تثبیت می‌کند. ریه دارای کمبود سورفکتانت در فشارهای ترانس‌پولمونی کمتر کلاپس می‌شود در حالی که ریه تحت درمان با سورفکتانت حدود 30 درصد از حجم ریه را با کاهش اتساع حفظ می‌کند. این حجم حفظ شده مشابه حجم کل ریه فاقد سورفکتانت در 30 سانتی‌متر H_2O است و نشان می‌دهد که چگونه درمان‌های سورفکتانت ظرفیت باقیمانده عملکردی ریه را افزایش می‌دهند.

GM-CSF در ماکروفاژهای آئولی، از تمایز ماکروفاژهای آئولی به شکل بالغ خود جلوگیری می‌کند. قادر به کاتابولیزاسیون لیپیدهای سورفکتانت نیست. در نتیجه، بیماران مبتلا به نقص در عملکرد GM-CSF به تدریج دچار تجمع سورفکتانت آئولی و سندرم بالینی پروتئینوز آئولی ریوی می‌شوند. مفهوم مهم این است که حوضچه آئولی سورفکتانت عملکردی توسط فرآیندهای متابولیکی دینامیک که شامل ترشح، بازجذب و ترشح مجدد متعادل شده توسط کاتابولیسم است، حفظ می‌شود.

عملکرد سورفکتانت

ثبات آئول

آئول‌ها چند ضلعی با سطوح صاف و انحنایی هستند که در آن دیواره‌های آئول‌های مجاور همدیگر را قطع می‌کنند. آئول‌ها از این جهت به یکدیگر وابسته هستند که ساختار آنها توسط شکل و خاصیت ارتجاعی دیواره‌های آئولی مجاور تعیین می‌شود. نیروهای وارد بر ریزساختار ریوی عبارتند از کشش دیواره قفسه سینه، کشش بافت ریه و کشش سطحی رابط‌های هوا-مایع راه‌های هوایی کوچک و آئول‌ها. سورفکتانت کشش سطحی آئول‌ها را با تشکیل یک تک لایه لیپیدی کاهش می‌دهد که زنجیره‌های آسیل هیدروفوب را به سمت هوا هدایت می‌کند در حالی که گروه‌های سر پولاریزه در معرض فاز آبی در سطح مشترک آئولی قرار می‌گیرند. اگرچه کشش سطحی سورفکتانت با فشرده سازی سطح کاهش می‌یابد و با گسترش سطح افزایش می‌یابد، مساحت سطح آئول با تنفس تا پیدال تغییر کمی می‌کند. کشش سطحی کم ناشی از سورفکتانت به جلوگیری از کلاپس آئول کمک می‌کند و از رفتن مایع بینابینی به درون آئول‌ها جلوگیری می‌کند. سورفکتانت همچنین از پر شدن مجاری هوایی کوچک با مایع جلوگیری می‌کند و در نتیجه از انسداد مجرای احتمالی ناشی از آن جلوگیری می‌کند. اگر آئول‌ها کلاپس شوند یا با مایع پر شوند، شکل آئول‌های مجاور تغییر می‌کند که می‌تواند منجر به تغییر شکل، اتساع بیش از حد یا کلاپس شود. هنگامی که فشار مثبت بر روی یک ریه با کمبود



شکل ۳-۴ اثر درمان سورفکتانت بر ریه‌های کمبود سورفکتانت. فشار باز شدن آلونول به شعاع آلونول (r) و کشش سطحی رابط مایع هوای آلونولی (T) بستگی دارد. بدون سورفکتانت، ابتدا آلونول‌های بزرگ‌تر باز می‌شوند و با افزایش شعاع به اتساع شدید ادامه می‌دهند. این منحنی‌های فشار-حجم ایده‌آل، اثر سورفکتانت با سورفکتانت طبیعی گوسفندی را بر فشار باز شدن، حداکثر حجم ریه، و ثبات کاهش اتساع ریه‌ها از خرگوش‌های نارس نشان می‌دهد.

می‌کند و توانایی اندوسیتی سلول‌های دندریتیک را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، SP-A فعالیت و تکثیر لنفوسیت‌ها را کاهش می‌دهد.

پروتئین‌های سورفکتانت هیدروفوب SP-B و SP-C ممکن است عملکرد دفاعی میزبان را نیز داشته باشند. اگرچه SP-B می‌تواند رشد باکتری را در شرایط آزمایشگاهی مهار کند، بیان بیش از حد SP-B یا کاهش بیان SP-B در ریه‌های موش، پاک‌سازی باکتریایی را تغییر نداد، که نشان می‌دهد SP-B در دفاع ذاتی میزبان نقش ندارد. با این حال، سطوح بالای SP-B در ریه‌های موش‌هایی که در معرض اندوتوکسین قرار داشتند، التهاب ریوی را کاهش داد. بنابراین، SP-B ممکن است به تعدیل التهاب در ریه آسیب‌دیده کمک کند. SP-C به لیپوپلی ساکارید متصل می‌شود و از تولید فاکتور نکروز تومور- α توسط ماکروفاژها جلوگیری می‌کند. با این حال، نقش احتمالی SP-C در پاک‌سازی باکتریایی یا التهاب ریه در داخل بدن ارزیابی نشده است. دفاع ذاتی بیشتر در فصل ۷ مورد بحث قرار می‌گیرد.

کمبود سورفکتانت

شیرخوار نارس با سندرم دیسترس تنفسی

RDS در شیرخواران نارس یک کمبود سورفکتانت اولیه است که در ابتدا باعث آسیب ریه نمی‌شود. با این حال، اغلب در ریه‌های پرمچور، سطوح پایین لیپید و پروتئین سورفکتانت ریوی، مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی توسعه نیافته و پاک‌سازی ناکافی مایعات، همراه با وجود التهاب ناشی از آسیب و عفونت‌های مکرر، باعث آسیب ناهمگن در ریه‌ها می‌شود که منجر به دیسپلازی برونش ریوی (BPD) یا بیماری مزمن ریوی ناشی از پرمچوریتی می‌شود.

سیستم سورفکتانت به طور معمول در حدود هفته ۳۵ بارداری بالغ می‌شود، اما بلوغ زودرس ریه اغلب در نوزادانی که قبل از هفته ۳۵ بارداری به دنیا می‌آیند مشاهده می‌شود. تصور می‌شود بلوغ زودرس در پاسخ به استرس جنینی که منجر به افزایش سطح کورتیزول جنین می‌شود، یا با

عملکردهای سورفکتانت در دفاع میزبان

SP-D و SP-A مولکول‌های تشخیص الگو هستند که انواع پلی ساکاریدها، فسفولیپیدها و گلیکولیپیدها را روی سطح پاتوژن‌های باکتریایی، ویروسی و قارچی متصل می‌کنند. اتصال SP-A و SP-D پل‌های پروتئینی را بین میکروب‌ها تشکیل می‌دهد که تجمع میکروبی را القا می‌کند و شناسایی، جذب و پاک‌سازی پاتوژن‌ها توسط سلول‌های دفاعی میزبان را تحریک می‌کند. علاوه بر این، اتصال SP-A و SP-D ممکن است با افزایش نفوذپذیری غشای پاتوژن یا مسدود کردن ورود پاتوژن به سلول‌های میزبان، فعالیت ضد باکتری، ضد قارچی و ضد ویروسی مستقیم داشته باشد.

SP-D گلیکوزیلاسیون روی سطح باکتری‌ها (به عنوان مثال، لیپوپلی ساکارید در باکتری‌های گرم منفی)، ویروس‌ها (مانند پروتئین F در ویروس سنسیشیال تنفسی یا پروتئین اسپایک SARS-CoV و SARS-CoV-2) را تشخیص می‌دهد و به آن متصل می‌شود. و قارچ‌ها (B-گلوکان و مانوز در دیواره، به عنوان مثال، در کاندیدا آلبیکنس). اتصال پاتوژن‌ها باعث افزایش اپسونیزاسیون، تجمع و جذب توسط سلول‌های فاگوسیتی می‌شود. اگرچه اتصال و تجمع میکروب‌های عفونی یکی از ویژگی‌های مهم فیزیولوژی SP-A و SP-D است، این پروتئین‌ها همچنین نقش‌های پیچیده‌تری در دفاع میزبان دارند. SP-A و SP-D در تحریک و مهار چندین مسیر ایمنی نقش دارند. هر دو SP-A و SP-D به CD14 متصل می‌شوند و بیان سیتوکین‌های پیش التهابی ناشی از لیپوپلی ساکارید را از طریق CD14 و گیرنده شبه ۴ پاسخ به پپتیدوگلیکان رامهار می‌کنند. گردای و همکاران مدلی را پیشنهاد کرد که توسط آن SP-A و SP-D ممکن است التهاب را از طریق اقدامات رقابتی پروتئین تنظیم‌کننده سیگنال A (SIRPa) و calreticulin/CD91 تحریک یا مهار کنند.

SP-A. calreticulin/CD91 همچنین ممکن است به پاسخ‌های ایمنی تطبیقی کمک کند. SP-A بلوغ سلول‌های دندریتیک را در پاسخ به محرک‌های قوی سلول T مهار



دفاع ریه: ذاتی، غریزی و تطبیقی

آناتومیک بینی می‌شود. ادم شاخک‌های بینی ناشی از عفونت‌های ویروسی آلرژی ممکن است اثرات مشابهی داشته باشد.

ذرات بین ۲ تا ۱۰ میکرومتر از جریان هوا توسط گیرافتادن بر روی دیواره‌های مجاری هوایی منشعب خارج از بینی و با رسوب برداشته می‌شوند. ته نشینی به این دلیل رخ می‌دهد که افزایش سطح مقطع راه‌های هوایی هدایتی منجر به کاهش سرعت جریان هوای خطی می‌شود، به طوری که نیروهای جاذبه ممکن است بر روی ذرات اثر بگذارد. ذرات کوچکتر (به کوچکی ۰/۲ میکرومتر) ممکن است اصلاً رسوب نکنند و با زدم شوند. ذرات در محدوده اندازه ۰/۲-۲ میکرومتر به طور کلی به راه‌های هوایی نفوذ می‌کنند و می‌توانند در آلئول‌ها رسوب کنند. دستگاه‌های آئروسول و دستگاه‌های استنشاقی با دوز اندازه‌گیری شده^۲ از اندازه ذرات برای هدایت دارو در سطوح مختلف راه هوایی استفاده می‌کنند. رسوب ذرات می‌تواند رفلکس‌های راه هوایی و پاسخ‌های التهابی موضعی را تحریک کند.

مرطوب سازی^۳

گرم کردن و مرطوب سازی از بینی شروع می‌شود و تا قسمت دیستال ادامه می‌یابد. در نهایت، هوای استنشاق شده تا دمای بدن (۳۷ درجه سانتیگراد) و رطوبت نسبی ۱۰۰٪ گرم می‌شود. هیدراتاسیون کافی موکوس راه هوایی برای عملکرد مناسب آن ضروری است. راه هوایی فوقانی قسمتی از رطوبت را از گردش گاز گرم و مرطوب آلئولولی دریافت

دفاع داخلی ریه

دفاع داخلی از ساختار متعدد راه‌های هوایی هدایتی^۱ و سطوح ریه ناشی می‌شود. آناتومی راه‌های هوایی و ویژگی‌های جریان هوای ریه، ذرات را در اثر رسوب یا گیر افتادن در ریه خارج کند. هنگامی که این ذرات با سطح راه هوایی تعامل دارند، می‌توانند رفلکس‌هایی برای حذف آنها از راه هوایی (عطسه یا سرفه) ایجاد کنند.

فیلترینگ آیرودینامیک

آناتومی راه‌های هوایی فوقانی و تحتانی به دفاع از ریه‌ها در برابر عفونت کمک می‌کند. بینی به دلیل ساختار و مساحت سطح، فیلتراسیون و رطوبت اولیه الهام گرفته شده را فراهم می‌کند. ذرات بسیار بزرگ توسط موهای بینی فیلتر می‌شوند و ذرات بزرگتر از ۱۰ میکرومتر بر روی سطح توربین‌ها و سپتوم گیر می‌افتد. این گیر افتادن به این دلیل رخ می‌دهد که ذرات بزرگ دارای سرعت خطی و اینرسی بالایی هستند. بنابراین، آنها به راحتی تغییر جهت نمی‌دهند تا جریان هوا را دنبال کنند. علاوه بر این، ذرات هیدروفیل بر اثر مرطوب شدن هوای استنشاقی طسی دم بزرگ می‌شوند و این امر تجمع آنها را در مجاری هوایی فوقانی تسهیل می‌کند. لوزه‌ها و آدنوئیدها به طور استراتژیک برای کنترل این ذرات محلول بزرگتر توسط دفاع موضعی خاص قرار دارند. اگر لوزه‌ها و آدنوئیدها به طور قابل توجهی بزرگ شوند، مقاومت بینی افزایش می‌یابد. این به طور بالقوه منجر به تنفس دهانی و بای پس دفاع

^۲ metered-dose inhalers (MDI)

^۳ Humidification

^۱ Conducting airways

می‌کند. در حین بازدم، دما کاهش می‌یابد و تغلیظ در راه‌های هوایی فوقانی ایجاد می‌شود و سطح آنها را مرطوب نگه می‌دارد. در مرز اشباع هم دمایی (نقطه‌ای که هوا به دمای بدن می‌رسد)، هوا در رطوبت نسبی ۱۰۰٪ قرار دارد و با ادامه حرکت به سمت دیستال، این رطوبت ثابت می‌ماند. این نقطه هم دما معمولاً در زیر کارینا رخ می‌دهد و بسته به دمای محیط، رطوبت، حجم و میزان تبادل هوا تغییر می‌کند. همچنین هنگامی که راه هوایی فوقانی بای پس می‌شود، مانند تراکئوستومی، به سمت دیستال جابه جا می‌شود. هرگز تا سطح برونش‌های تنفسی پایین نمی‌آید. به طوری که در ظرفیت باقیمانده عملکردی (FRC)^۱ در راه هوایی طبیعی، گاز استنشاقی از نظر دما و رطوبت پایدار است.

رفلکس‌های راه هوایی

عطسه، انقباض برونش و سرفه رفلکس‌های راه هوایی هستند که به عنوان دفاع غیر اختصاصی میزبان عمل می‌کنند. عطسه یک خروج نیرومند هوا است که توسط گیرنده‌های موجود در بینی و نازوفارنکس ایجاد می‌شود و در پاکسازی حلق و قسمت فوقانی بینی موثر است. مکانیسم‌ها شبیه سرفه است. انقباض برونش ممکن است با کاهش کالیر راه هوایی و هدایت مجدد جریان هوا به دور از راه‌های هوایی تحریک شده از ورود ذرات به راه‌های هوایی دیستال جلوگیری کند. با این حال، همچنین منجر به افزایش مقاومت ریوی، کاهش سرعت هوا در راه‌های هوایی محیطی و در نتیجه افزایش احتمال رسوب می‌شود.

سرفه خروج نیرومند هوا از ریه‌ها است که هم تحت کنترل ارادی و هم غیرارادی است. حداقل نه گیرنده حسی در سیستم برونکوپولمونری وجود دارد که در اپیتلیوم حلق، حنجره، تراشه و دو شاخه شدن برونش‌های اصلی قرار دارند. حداقل پنج مورد از اینها، از جمله فیبرهای C غیر میلین و گیرنده‌های تحریک‌کننده میلین‌دار حاوی ماده P و پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین (CGRP) در رفلکس سرفه درگیر هستند. این گیرنده‌ها می‌توانند توسط واسطه‌های التهابی،

محرک‌های شیمیایی، محرک‌های اسمزی و تحریک مکانیکی تحریک شوند. تحریک آوران‌های تنفسی منجر به آگاهی شناختی از تنفس و میل به سرفه می‌شود. کلاس پتانسیل گیرنده گذرا (TRP)^۲ از کانال‌های یونی بیان شده بر روی نورون‌های حسی اخیراً در درک محرک‌های مضر که منجر به سرفه می‌شوند نقش دارند. رفلکس سرفه با تحریک فیبرهای آوران منتهی به عصب واگ شروع می‌شود، که سپس به مرکز سرفه در بصل النخاع متصل می‌شود و منجر به آگاهی آگاهانه در مغز سوپراپونتین می‌شود. فیبرهای وایران محرک‌هایی را در طول عصب واگ و نخاع به حنجره، دیافراگم و عضلات شکم منتقل می‌کنند تا سرفه ایجاد کنند. پس از سرفه، یک لوپ فیدبک رخ می‌دهد تا مشخص شود که آیا سرفه تحریک سرفه را کاهش داده است یا خیر. میل آگاهانه به سرفه ترکیبی از آوران‌های تنفسی، سیستم حرکتی تنفسی، حالت عاطفی، توجه، یادگیری و تجربه است.

مکانیک سرفه و ناهنجاری در رفلکس سرفه

شش مرحله سرفه سرعت جریان هوای بالایی را ایجاد می‌کند که نیروهای برشی لازم برای پاکسازی موکوس از دیواره‌های راه هوایی را ایجاد می‌کند و باعث دفع آن از طریق حنجره می‌شود.

۱. **فاز تحریک** - سرفه ناشی از تحریک گیرنده‌های تحریک‌کننده در درخت تراکئوبرونش‌یال.

۲. **فاز دمی** - با یک نفس عمیق که معمولاً ۱/۵-۲ برابر حجم تاییدال است آغاز می‌شود. هوا وارد راه هوایی دیستال به ترشحات می‌شود. روابط طول-تنش^۳ عضلات تنفسی افزایش یافته و برای انقباض آماده می‌شود، پتانسیل الاستیک ریکویل افزایش می‌یابد و برونش‌ها دیلاته می‌شوند.

۳. **بسته شدن گلو** - برای ایجاد فشار برای مراحل بعدی سرفه ضروری است.

۴. **فاز فشرده سازی** - با بسته شدن حنجره شروع می‌شود و به دنبال آن انقباض عضلات بین دنده‌ای و عضلات شکمی

^۲ transient receptor potential

^۳ length-tension

^۱ functional residual capacity

کمک‌کننده سرفه ممکن است در افزایش کلیانس راه هوایی مفید باشد.

دفاع‌های ذاتی ریه^۱

ایمنی ذاتی دفاع فوری در برابر طیف وسیعی از پاتوژن‌ها و مواد مضر را بدون مواجهه قبلی با آنها فراهم می‌کند. ایمنی ذاتی می‌تواند عوامل عفونی را با اتصال و به دام انداختن آنها برای حذف (خلط و پاکسازی مخاطی) از راه هوایی خارج کند. تلاش برای حفظ تعادل بین استرس اکسیداتیو (از هر دو منبع اندوژن و اگزوژن) و مسیرهای دفاعی آنتی‌اکسیدانی است. چندین گیرنده تشخیص الگو (PRRs) الگوهای حفاظت شده ساختارهای مولکولی را روی پاتوژن‌ها تشخیص می‌دهند (الگوهای مولکولی مرتبط با بیماری را [PAMPs]). درگیر شدن PRRها می‌تواند آبشار سیگنال‌های داخل سلولی را فعال کند و سیتوکین‌های التهابی و کموکاین‌هایی تولید کند که سلول‌های موثر را جذب و فعال می‌کند. PRRهای ذاتی و پروتئین‌های گیرنده چسبندگی سلولی و فعال‌سازی عوامل باکتری‌ساییدال محلول مانند کمپلمان را تسهیل می‌کنند. پروتئین‌های ترشح شده، مانند کالکتین‌ها و پروتئین‌های آنتی‌بیوتیک، به دفاع ذاتی ریه کمک می‌کنند. سلول‌های ایمنی ذاتی ساکن وجود دارند که به عنوان «اولین پاسخ دهنده» به عفونت (سلول‌های دندریتیک [DCs]، ماکروفاژها و ماست سل‌ها) عمل می‌کنند. این «اولین پاسخ دهندگان» نه تنها با عفونت مبارزه می‌کنند، بلکه واسطه‌هایی تولید می‌کنند که «پاسخ دهندگان اولیه» را از گردش خون جذب می‌کنند. این دفاع‌ها از ریه قبل از ایجاد فرآیندهای ایمنی سازگار محافظت می‌کنند.

موکوس و مایع سطحی راه هوایی

موکوس و پاک‌سازی موکوسیلیاری اجزای ضروری دفاع مکانیکی ذاتی در ریه‌ها هستند. مخاط راه هوایی شبکه

که به سرعت منجر به افزایش فشار داخل قفسه سینه می‌شود (تا ۳۰۰ سانتی‌متر آب یا بیشتر در بزرگسالان عادی) می‌شود. این مرحله سریع است و تقریباً ۲۰۰ میلی‌ثانیه طول می‌کشد.

۵. **فاز انفجاری** - زمانی شروع می‌شود که گлот باز می‌شود و جریان هوای بالایی حاصل می‌شود. به دنبال باز شدن گлот، راه‌های هوایی ممکن است تا ۸۰ درصد در سطح مقطع تراشه کلاپس شوند، که باعث افزایش بیشتر سرعت گاز بازدمی می‌شود (به ۲۵۰۰ سانتی‌متر بر ثانیه - سرعت صوت نزدیک می‌شود)، و موکوس را از دیواره‌های راه هوایی برش می‌کند. سرفه ممکن است با یک سری بسته شدن‌های گлот قطع شود که هر کدام فازهای فشاری و دفعی خاص خود را دارند. این «SPIKE‌های» در جریان (موقت) می‌تواند اثربخشی سرفه را با افزایش نیروهای برشی بهبود بخشد. در بیماران مبتلا به تراکئومالاسی قابل توجه، نقطه فشار برابر ممکن است کاملاً پروگزیمال باشد و اثربخشی سرفه را محدود کند. تلاش برای حرکت این نقطه به سمت دیستال (مثلاً دستگاه فشار مثبت بازدمی در دهان) اثربخشی سرفه را بهبود می‌بخشد.

۶. **مرحله ریلکسیشن** - با کاهش فشار داخل قفسه سینه همراه با شل شدن عضلات بین دنده‌ای و شکمی مشخص می‌شود.

ناهنجاری‌های مکانیسم سرفه می‌تواند منجر به سرفه بی‌اثر شود. رستپورهای سرفه در آلئول‌ها یا پارانشیم ریه وجود ندارند، و بنابراین سرفه در کودکان مبتلا به بیماری آلئولی یا کدورت‌های ریه وجود ندارد. کاهش حساسیت مرکز سرفه در بیماران ناتوان و افراد تحت تأثیر مواد افیونی رخ می‌دهد. اعصاب وایران ممکن است تحت تأثیر پولیومیلیت یا بوتولسم شیرخوارگی قرار گیرند. نیروی عضلانی مورد نیاز برای ایجاد سرفه را می‌توان با بیماری‌های عصبی عضلانی، مانند SMA یا دیستروفی عضلانی کاهش داد. اختلالات لارنکس مانند فلج تارهای صوتی یا وجود لوله تراکئوستومی از بسته شدن حنجره جلوگیری می‌کند، بنابراین سرفه می‌تواند کیفیت انفجاری خود را از دست بدهد. استفاده از دستگاه‌های

¹ Innate lung defenses

² pattern recognition receptors

³ pathogen-associated molecular patterns

(Mucin 1 ، Cell Surface Associated [MUC1] ،
 Mucin 4 ، Cell Surface Associated [MUC4] ،
 Mucin 16 ، Cell Surface Associated [MUC16] ،
 و Mucin 20 ، Cell Surface Associated [MUC20])
 ساخته شده است. و تقریباً ارتفاع مژک (۷ میکرون) است. این
 موسین‌های متصل، شبکه‌ای برس مانند را ایجاد می‌کنند که
 از نفوذ ذرات و ارگانسیم‌های استنشاق شده به سطح اپیتلیال
 جلوگیری می‌کند. لایه PCL بسیار حیاتی است زیرا مایعی با
 ویسکوزیته کم فراهم می‌کند که در آن مژک‌ها می‌توانند به
 سرعت (۸ تا ۲۰ هرتز) ضربه بزنند، لایه موکوس با ویسکوزیته
 بالا روی آن را حرکت داده و سطح اپیتلیال را از مواد محبوس
 شده در لایه موکوسی روی آن حرکت می‌کند. لایه تنوع
 زنجیره‌های جانبی کربوهیدرات‌های ماکرومولکول‌های موسین،
 مجموعه‌ای از توالی‌های کربوهیدراتی را فراهم می‌کند که
 می‌تواند به مجموعه عظیمی از ذرات ساکن و نشسته بر روی
 لایه موکوسی متصل گردد.

خواص این ژل موسین تولید محتویات موسین و آب،
 تغلیظ یون‌های تک ظرفیتی و دو ظرفیتی و pH ASL است.
 محتوای آب ASL با تنظیم سطوح انتقال یون در لایه PCL
 از طریق کانال‌های کلریدی (تنظیم‌کننده گذر غشایی فیبروز
 کیستیک [CFTR] و کانال کلرید [جایگزین] فعال‌شده با
 کلسیم، و کانال سدیم اپیتلیال (ENaC) کنترل می‌شود. این
 کانال‌ها از طریق سلول‌های اپیتلیال تنفسی از طریق
 مکانیسم‌های وابسته به انرژی، با حرکت غیرفعال آب در
 سراسر غشای اپیتلیال در پاسخ به انتقال یون بازجذب سدیم و
 ترشح کلرید را کنترل می‌کنند. اپی تلیوم راه هوایی از طریق
 فعل و انفعالات مژک با موکوس رویی آن، عمق و ویسکوزیته
 موکوس را حس میکند. افزایش «کشش» بر روی حرکت
 مژگانی به شفت مژه منتقل می‌شود و در نتیجه ATP از سلول
 اپیتلیال آزاد می‌شود. سپس ATP خارج سلولی گیرنده‌های
 پورینی را فعال می‌کند که بازجذب سدیم را از طریق ENaC
 مهار می‌کنند و ترشح یون کلرید را از طریق CFTR و کانال
 فعال‌شده با کلسیم تسریع می‌کنند و در نتیجه ترشح مایع
 خالص روی سطح راه هوایی ایجاد می‌شود. غلظت موسین در

پیچیده‌ای از موسین‌ها، الکترولیت‌ها، آنزیم‌ها و دفاع‌های
 پروتئینی است که ذرات خطرناک، اجسام خارجی و
 میکروارگانسیم‌های مهاجم را از راه هوایی بی‌حرکت، تخریب و
 حذف می‌کند. این اولین خط دفاع ذاتی در ریه است.
 موکوس چندین عملکرد مهم دفاعی راه هوایی را فراهم
 می‌کند، زیرا: (۱) پوششی را فراهم می‌کند که ذرات و
 میکروارگانسیم‌ها را به دام می‌اندازد. (۲) یک محیط متحرک
 است که می‌تواند روی سیلیاها قرار گیرد (نوک سیلیاها لایه
 ژله‌ای موکوس را به سمت اوروفارنکس هدایت می‌کند). (۳)
 یک لایه ضد آب ایجاد می‌کند که برای کاهش از دست دادن
 مایع از طریق راه‌های هوایی عمل می‌کند. (۴) مواد محرک
 استنشاقی خطرناک را سم زدایی می‌کند. و (۵) مواد مترشحه
 ضروری مانند آنزیم‌ها، دفنسین‌ها، کالکتین‌ها، آنتی‌پروتئازها،
 و ایمونوگلوبولین‌ها را حمل می‌کند.

راه‌های هوایی بین لارنکس و برونشیول‌های تنفسی توسط
 اپیتلیوم استوانه‌ای مژک‌دار پوشیده شده و توسط یک لایه
 مایع سطح راه هوایی (ASL)^۱ به ضخامت ۵ تا ۱۰۰ میکرومتر
 پوشیده شده است. ASL از دو لایه مجزا تشکیل شده است:
 لایه ژل پریسیلیاری کم ویسکوزیته (PCL)^۲ در مجاورت
 سطح اپیتلیال و لایه مخاطی که روی PCL شناور است. لایه
 مخاطی ویسکوالاستیک از گلیکوپروتئین‌های مخاطی ترشح
 شده (موسین) علاوه بر چندین محصول ترشح شده دیگر
 تشکیل شده است. این موسین‌ها دارای وزن مولکولی بالا، بلند
 (۲۰-۵/۵ um) و به شدت گلیکوزیله و شاخه‌دار هستند.

Mucin 5AC

Oligomeric Mucus/Gel-Forming (MUC5AC)

Mucin 5B

Oligomeric Mucus/Gel-Forming (MUC5B)

موسین‌های اصلی در لایه مخاطی هستند. مطالعات روی
 موش‌های ناک اوت ژن نشان می‌دهد که MUC5AC و
 MUC5B نقش‌های متمایز و مهمی در هموستاز راه هوایی
 دارند. PCL از موسین‌های سطح متصل

¹ airway surface liquid

² Peri ciliary gel layer

هتروتاکسی است. سیلیاها ساختارهای پیچیده‌ای هستند که از مجموعه‌ای بسیار سازمان یافته از میکروتوبول‌ها و عناصر جانبی، از جمله بازوهای داینئین داخلی و خارجی، اسپوک‌های شعاعی و پیوندهای نکسین تشکیل شده‌اند (به فصل ۴۳ مراجعه کنید). اختلال در این سازمان ساختاری با بی‌حرکی^۲ یا اختلال حرکتی^۳ سیلیاری همراه بوده است. اندازه‌گیری‌های کلیرانس موکوسیلیاری در بیماران مبتلا به PCD، پاکسازی موکوسی پایه و وابسته به سیلیا را نشان نداد، اگرچه کلیرانس وابسته به سرفه تقریباً طبیعی است. این بیماران با افزایش تکیه به سرفه، میزان پاکسازی موکوس تقریباً طبیعی را حفظ می‌کنند در نتیجه، این بیماران، بیماری راه هوایی خفیف‌تری نسبت به فیروز کیستیک (CF) نشان می‌دهند و معمولاً تا میانسالی و بعد از آن زندگی می‌کنند. با این حال، برونشکتازی و بیماری انسدادی راه هوایی ممکن است در کودکان پیش‌دبستانی رخ دهد.

CF ناشی از جهش در کانال کلرید القایی اپیتلیال تنفسی (CFTR) است (به فصل ۳۸، فصل ۳۹، فصل ۴۰ مراجعه کنید). در افراد مبتلا به CF، به نظر می‌رسد انتقال موکوس به طور قابل توجهی با کاهش ASL و pH و تغییرات الکترولیت ناشی از جهش در CFTR تغییر می‌کند. نقص حاصل در انتقال یون سدیم و کلرید منجر به کاهش حجم در سطوح راه هوایی می‌شود که به نوبه خود PCL از بین میرود، فعالیت طبیعی سیلیاری را مختل می‌کند و پاکسازی موکوسیلیاری را مهار می‌کند.

دفاع آنتی‌اکسیدانی

قرار گرفتن مداوم در معرض عوامل محیطی و تولیدات اندوژن رادیکال‌های آزاد اکسیداتیو و نیتروژاتیو در صورت عدم تعادل بین این عوامل اکسیداتیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی ریه می‌توانند منجر به آسیب اکسیداتیو در ریه شوند. ریه‌ها به دلیل قرار گرفتن مداوم در معرض محیط زیست، به ویژه در معرض آسیب‌های ناشی از اکسیژن، ازن، و سایر گازهای واکنش پذیر،

PCL بیشتر از لایه موکوسی است و در نتیجه فشار اسمزی بالاتری در PCL (تقریباً ۵۰۰ Pa) در مقایسه با لایه موکوسی (تقریباً ۱۰۰ Pa) دارد. این تفاوت در فشارهای اسمزی، لایه موکوسی پوشاننده را به یک «مخزن» برای مایع در راه هوایی تبدیل می‌کند و به حفظ عمق لایه PCL کمک می‌کند. التهاب می‌تواند منجر به رسوب ماکرومولکول‌های بزرگ مانند DNA و اکتین پلیمریزه شده از سلول‌های سفید، پروتئوگلیکان‌ها، بیوفیلیم‌ها و سایر ترکیبات باکتری‌ها و سلول‌های التهابی شود که می‌تواند ویسکوزیته مخاط را به میزان قابل توجهی افزایش دهد. این افزایش ویسکوزیته لایه مخاط پوشاننده فشار اسمزی آن را افزایش می‌دهد و در نتیجه فشار اسمزی لایه‌های مخاطی و PCL متعادل می‌شود و بالقوه PCL کاهش می‌یابد و در نهایت منجر به کلاپس ASL و جلوگیری از عملکرد طبیعی سیلیاری می‌شود.

فرکانس ضربان سیلیاری و اثربخشی سیلیاری عوامل اصلی تعیین‌کننده میزان کلیرانس موکوس هستند. حرکت سیلیاری به دو مرحله تقسیم می‌شود: یک حرکت قدرتمند یک طرفه رو به جلو و مرحله ریکاوری که در آن مژک‌ها به سمت عقب خم می‌شوند و تا به محل شروع اولیه خود در PCL بر می‌گردد. حرکت سیلیاری در همان صفحه اتفاق می‌افتد، به طوری که حرکت به جلو و عقب بدون هیچ حرکت جانبی است. سیلیا همچنین یک حرکت عمودی در لایه موکوسی ایجاد می‌کند، ذرات، باکتری‌ها و سایر عوامل بیماری‌زا را در موکوس مخلوط می‌کند و کلیرانس آنها را تسهیل می‌کند. اثر لوبریکانت لایه موکوسی روی سطح PCL به مژک اجازه می‌دهد تا حرکت رو به جلو لایه موکوسی پوشاننده را به راحتی به انجام رساند.

اختلالات سیستم موکوسیلیاری

دیسکینزی مژگانی اولیه (PCD)^۱ یک بیماری ژنتیکی مرتبط با ساختار و عملکرد سیلیاری معیوب، همراه با بیماری اتوسینوپولمونی مزمن، اغلب اما نه همیشه ناباروری مردانه، و (در حدود نیمی از بیماران) سایتوس اینورسوس و سایر اشکال

^۲ immotility

^۳ dysmotility

^۱ Primary ciliary dyskinesia

تبیوردکسین‌ها می‌باشد. با تجمع گونه‌های اکسیدان فعال، آبشارهای سیگنالینگ پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و فاکتورهای رونویسی NF-KB و فاکتور هسته‌ای ۲ (Nrf2) را تحریک می‌کنند که به هسته منتقل می‌شوند و بیان پروتئین‌های دخیل در سیستم‌های آنتی‌اکسیدان را هماهنگ می‌کنند.

استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن که از دفاع آنتی‌اکسیدانی فراتر می‌روند، منجر به اکسیداسیون و آسیب DNA، پراکسیداسیون لیپیدی، از دست دادن یکپارچگی غشای سلولی، اکسیداسیون پروتئین، توقف چرخه سلولی و مرگ، بسته به میزان آسیب می‌شود. جهش‌ها یا پلی‌مورفیسم‌های تغییر دهنده عملکرد در ژن‌های کنترل‌کننده عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و فاکتورهای رونویسی مسئول القای دفاع آنتی‌اکسیدانی با چندین اختلال ریوی و آسیب ریه از جمله COPD، آسم، تشدید CF و بیماری سلول داسی شکل، پیری ریه و اتوایمیونیتی مرتبط هستند.

چندین آنتی‌اکسیدان اگزوزن به عنوان یک استراتژی درمانی برای کاهش استرس اکسیداتیو مرتبط با بیماری‌های ریوی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مطالعات N-استیل سیستئین مزایای احتمالی را در تشدید COPD نشان می‌دهد. کمبود گلووتاتیون با برونشیت مزمن، COPD، CF و فیبروز ریوی ایدیوپاتیک همراه است. ۲۰ کارآزمایی درمانی کوچک با تجویز گلووتاتیون نتایج غیرقطعی داشته است. مطالعاتی که مصرف رژیم غذایی آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین C، ویتامین E، رسوراترول و فلاونوئیدها را بررسی می‌کنند، بهبودی در عملکرد ریه یا نتیجه بالینی در COPD نشان نداده‌اند. اثربخشی بالینی محدود این آنتی‌اکسیدان‌های اگزوزن در اصلاح نتایج بالینی منجر به جستجو برای عوامل دیگری شده است که قادر به اصلاح استرس اکسیداتیو و تغییر دوره بیماری‌های مزمن ریوی هستند.

پروتئین‌های چسبندگی

چسبندگی و مهاجرت سلول‌های التهابی در گردش (یا مولدهای آنها) برای به‌کارگیری سلول‌ها و پاسخ‌های

آلاینده‌های شیمیایی آلی، ذرات حاوی فلزات انتقالی سنگین، قرار گرفتن در معرض دود و آلرژن‌ها و عوامل عفونی هستند. علاوه بر این، تولید اندوزن رادیکال‌های آزاد اکسیداتیو ناشی از تنفس سلولی است که به اکسیژن آزاد نیاز دارد. تبدیل اکسیژن (O_2) به انرژی سلولی از کاهش O_2 به آب (H_2O) ناشی می‌شود که شامل انتقال چهار الکترون است. فرآیندهای آنزیمی «سفت» نیستند و می‌توانند منجر به انتقال یک الکترون شوند که منجر به تولید مولکول‌های اکسیژن فعال با الکترون‌های جفت نشده، از جمله هیدروکسیل (OH)، آنیون سوپراکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، هیپوکلریت شود. رادیکال‌های (OCI^-)، اکسید نیتریک (NO) و پراکسی نیتريت ($ONOO^-$) درجه رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن فعال می‌توانند محافظ باشند و نقش‌های اساسی در کشتن میکروبی و تولید پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها ایفا کنند. با این حال، عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیداتیو و نیتروژانیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو شود و به نوبه خود منجر به آسیب ریه شود. عدم تعادل بین تولید اکسیدان و آنتی‌اکسیدان با بیماری‌های بالینی مانند بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و آسم مرتبط است.

ریه تعداد زیادی سیستم آنتی‌اکسیدانی ایجاد کرده است. بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌های با وزن مولکولی کم از ریه و مجاری هوایی محافظت می‌کنند. گلووتاتیون یک مولکول پاک‌کننده آنتی‌اکسیدان با وزن مولکولی کم است که می‌تواند به عنوان اولین خط محافظت از راه هوایی عمل کند. سایر مولکول‌های آنتی‌اکسیدانی با وزن مولکولی کم شامل ویتامین‌های C و E هستند. با این حال، سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی اصلی ریه از آنزیم‌های کاملاً تنظیم شده تشکیل شده است که مولکول‌های اکسیدان فعال را کاتابولیز می‌کنند.

آنزیم‌های تنظیم شده‌ای که مولکول‌های اکسیدان فعال را کاتابولیز می‌کنند. مهمترین این آنزیم‌ها شامل سوپراکسید دیسموتازها، کاتالاز، گلووتاتیون پراکسیداز، گلووتاتیون اس ترانسفراز، گلوتامیل سیستئین سنتتازها، گلووتاردوکسین‌ها و

سلولی حیاتی هستند. اهمیت اینتگرین‌های $\beta 2$ در جذب لکوسیت در بیماران مبتلا به کمبود چسبندگی لکوسیت نوع ۱ (LAD-1) نشان داده شده است که با عفونت‌های پوستی و بافت نرم باکتریایی مکرر، کاهش تشکیل چرک و اختلال در بهبود زخم مشخص می‌شود.

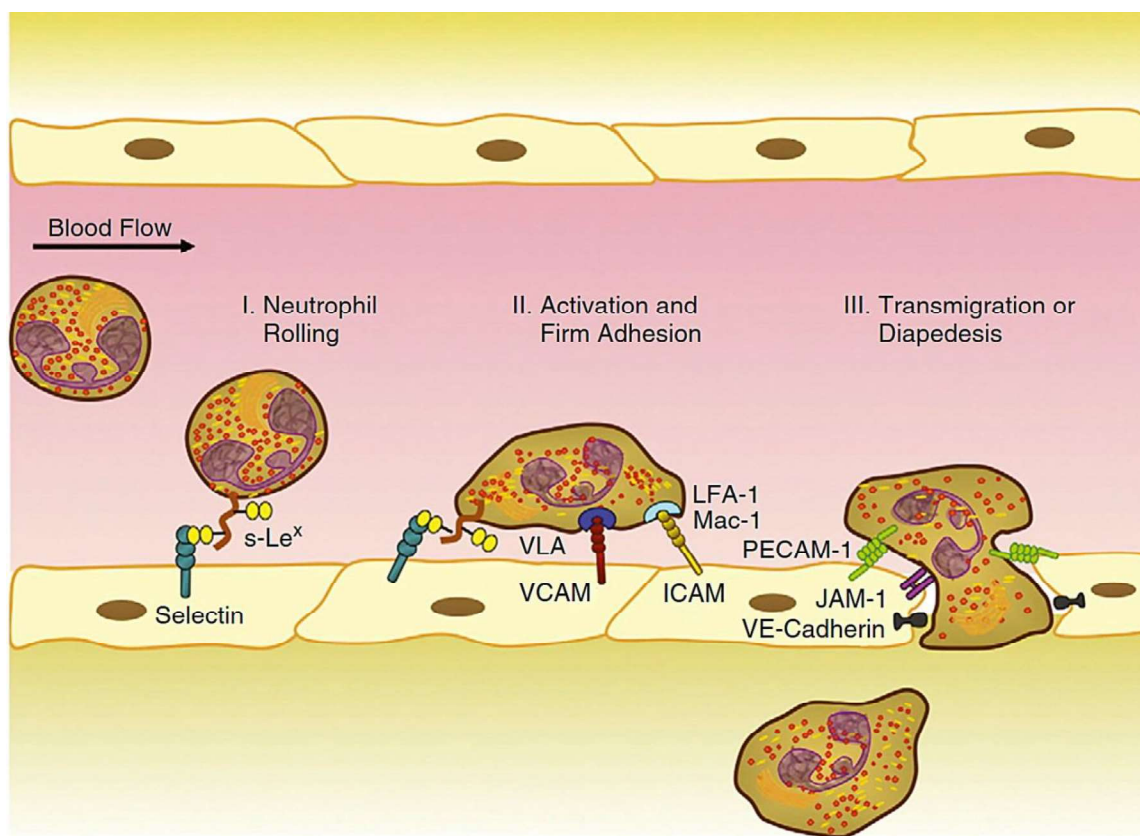
سلکتین‌ها گلیکوپروتئین‌های غنی از کربوهیدرات‌های متصل به O و N هستند که واسطه چسبندگی بین لکوسیت‌ها و اندوتلیوم عروقی هستند (شکل ۷-۱ را ببینید). انتهای N ترمینال این مولکول‌ها به عنوان مولکول‌های لکتین کربوهیدرات وابسته به کلسیم عمل می‌کنند. سه سلکتین شناسایی شده است: E-selectin (ELAM-1)، P-selectin و L-selectin (LECAM-1). E-selectin به دنبال تحریک توسط سیتوکین‌ها (مانند IL-1 یا فاکتور نکروز تومور - α) بر روی سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود و از چسبندگی نوتروفیل‌ها پشتیبانی می‌کند.

فعال‌سازی به آسیب ضروری است (شکل ۷-۱). سه خانواده اصلی از مولکول‌های چسبندگی در این فرآیندها در ریه شرکت می‌کنند: روی خانواده ایمونوگلوبولین‌ها، اینتگرین‌ها و سلکتین‌ها. علاوه بر این، برهمکنش‌های سلول-سلول بین سلول‌های اپیتلیال و ماتریکس سلولی با واسطه مولکول‌های چسبنده سلول به سلول، اتصالات محکم، اتصالات چسبنده و دسموزوم‌ها را برای حفظ ساختار و عملکرد ریه مورد نیاز است.

سوپرفامیلی ایمونوگلوبولین‌ها گروهی از ژن‌های پلی‌پپتیدی هستند که با حضور یک یا چند ناحیه همولوگ با واحد ساختاری اصلی ژن ایمونوگلوبولین مشخص می‌شوند. ایمونوگلوبولین‌ها و گیرنده‌های سلول T (TCRs)^۱ تنها اعضای این خانواده هستند که برای شناسایی آنتی‌ژن (ایمنی تطبیقی) دچار تنوع جسمی می‌شوند. چندین عضو از این خانواده برای چسبندگی سلولی و مهاجرت لکوسیت‌ها از فضای عروقی به داخل راه هوایی مورد نیاز هستند. علاوه بر این، آنها برای پاسخ‌های ایمنی تطبیقی (ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T توسط DCها و ماکروفاژها) مورد نیاز هستند.

اینتگرین‌ها خانواده متنوعی از مولکول‌ها هستند که در برهمکنش‌های سلول-سلول یا سلول-سلول نقش دارند. اینتگرین‌ها از دو زنجیره پلی‌پپتیدی غیرکووالانسی مرتبط (α و β) تشکیل شده‌اند. در انسان، ۱۸ زیرواحد α و ۸ β وجود دارد که ۲۴ هترودایمر مختلف را تشکیل می‌دهند. زیر گروه از این خانواده با زنجیره‌های مشترک و مشترک تعریف می‌شوند. اینتگرین‌های $\beta 1$ عمدتاً با تعامل با اجزای ماتریکس (کلاژن، لامینین، فیبرونکتین) عمل می‌کنند. آنتی‌ژن ۴ بسیار دیررس (VLA4، $\alpha 4\beta 1$) توسط لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها بیان می‌شود. اینتگرین‌های $\beta 2$ (هتروداایمرهای CD11 و CD18) تقریباً به طور انحصاری بر روی لکوسیت‌ها بیان می‌شوند و واسطه چسبندگی سلول به سلول هستند. اینتگرین‌ها پس از اتصال لیگاندهای خارج سلولی خود، سیگنال‌هایی را منتقل می‌کنند که عملکردهای مختلف سلولی را تنظیم می‌کند (شکل ۷-۱ را ببینید). اینتگرین‌ها برای حفظ یکپارچگی اندوتلیال، ترمیم سلول‌های آسیب دیده و تنظیم تمایز و تکثیر

^۱ T-cell receptors



شکل ۷-۱ روند شماتیک چسبندگی نوتروفیل و مهاجرت ترانس اندوتلیال. در پاسخ به محرک‌های التهابی، مولکول‌های چسبندگی مانند سلکتین‌ها روی سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل‌ها تنظیم می‌شوند و نوتروفیل‌ها در طول دیواره اندوتلیال عروقی از طریق برهمکنش‌های ضعیف با واسطه انتخاب می‌چرخند (۱). این امر با چسبندگی محکم نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم از طریق اتصال اینتگرین‌ها (LFA-1, CD11a/CD18؛ Mac-1, CD11b/CD18؛ p150,95) روی سطح نوتروفیل به ICAM-1 یا VCAM-1 در اندوتلیال دنبال می‌شود. سطح سلول از طریق VLA-4 (II). متعاقباً، نوتروفیل‌ها از طریق اندوتلیوم ریز عروقی از طریق فرآیندی شامل برهمکنش‌های پیچیده با مولکول‌های اتصال سلول اندوتلیال به سلول، از جمله JAM-1s، VE-cadherin و PECAM-1 منتقل می‌شوند (III). VCAM-1، مولکول چسبندگی سلول عروقی ۱. VLA-4، آنتی‌ژن بسیار دیررس

اندوتلیال می‌شود که با برهمکنش‌های برگشت‌پذیر بین L-سلکتین‌های روی لکوسیت‌ها یا E-P-سلکتین‌های روی سلول‌های اندوتلیال و لیگاندهای فوکوزیل سیالیله مربوطه در آنها ایجاد می‌شود. سلول‌های مقابل بدون غلتش، لکوسیت‌ها نمی‌توانند کند شده و به طور پایدار بچسبند، که منجر به کاهش اکستراواژیشن و جذب سلول‌های التهابی در محل‌های عفونت می‌شود. اگرچه غلتش در بیماران مبتلا به LAD-II معیوب است، چسبندگی و انتقال از طریق اینتگرین ۲ دست نخورده است، اجازه می‌دهد برخی از نوتروفیل‌ها به محل‌های

ال-سلکتین بر روی تمام لکوسیت‌ها بیان می‌شود و به دنبال چسبندگی به سلول‌های اندوتلیال ریخته می‌شود. P-سلکتین واسطه چسبندگی سلولی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به پلاکت‌های فعال و سلول‌های اندوتلیال است. کمبود چسبندگی لکوسیت نوع II (LAD-II) ناشی از نقص aa در فوکوزیلاسیون گلیکوپروتئین‌های سطح سلولی مختلف است که برخی از آنها به عنوان لیگاند با سلکتین‌ها مانند گروه‌های کربوهیدرات سیالیل لوئیس X عمل می‌کنند. این منجر به اختلال در چرخش اولیه لکوسیت‌ها بر روی دیواره عروق