

מנגנוני התאים בתהליך של פינוי בצקת ריאות: האם אפיתל הריאה ממלא תפקיד?

תקציר:

בצקת ריאות, קרדיוגנית או שלא קרדיוגנית כתוצאה מפגיעה במחסום הבועיות-נימיות (האלבאולריקפילרי), עלולה להוביל לאי ספיקת נשימה ולמוות. במצב חירום רפואי זה, נזל, עני בחלבון במקרה של בצקת ראות קרדיוגנית או עשיר בחלבון כמו בצקת ריאות שאינה קרדיוגנית, ממלא את חלל הבועיות ופוגע קשות בשחלוף הגזים. לריאה יכולת אנדוגנית להניע את המים בכיוון ההפוך, מחלל הבועית לנימית (קפילרה) ובאופן זה לפנות את חללי האוויר מנוזלים. תאי האפיתל הבועיתי מסוג 2 הם האחראים לפינוי הנוזלים. לתאים אלו יכולת להעביר יוני נתרן מהחללים הבועיתיים לנימיות. תהליך צורך אנרגיה זה מייצר מפל אוסמוטי המניע את מולקולות המים באותו הכיוון ובהתאם למפל הריכוזים. בסקירה זו, מדווח על אפיתל הבועיות, מנגנוני התא בתהליך פינוי הנוזלים וההתערבויות שיכולות להשפיע על תהליך זה.

גדעון ברגר¹
גאולה קלורין¹
רים בדארנה איסמעיל²
יוליה גוטה¹
זאהר עזאם^{3,2,1}

¹המחלקה לרפואה פנימית ב', הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה
²הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה
³מכון רפפורט למחקר רפואי

בצקת ריאות; אפיתל בועיתי (אלבאולרי); מעבר נתרן פעיל; פינוי נוזלים מהריאה ("ריאתי").
Pulmonary edema; Alveolar epithelium; Active sodium transport; Alveolar fluid clearance; Na; K-ATPase

מילות מפתח:
KEY WORDS

הקדמה

בצקת ריאות היא הצטברות נוזלים בחללי בועיות הריאה (חללי בועיות הריאה), העלולה להוביל להפרעה בשחלוף הגזים בריאות עד כדי כשל נשימה, ונגרמת כתוצאה משינויים במפלי הלחץ ההידרוסטטי והאונקוטי בנימיות הריאה וברקמת הריאה. לבצקת ריאות מספר גורמים, הנובעים מנזק ישיר לריאות או מליקויים בפעילות הלב או כלי הדם [1]. בשנים האחרונות נמצא, כי תאי האפיתל המרפדים את חללי הבועיות, תורמים משמעותית לתהליך פינוי נוזלים מהריאות (פנ"ר¹) על ידי העברה פעילה (אקטיבית) של יוני הנתרן. באמצעות מנגנון זה, יוני הנתרן עוברים בדיפוזיה מחללי האוויר לתוך תאי האפיתל האלבאולרי דרך תעלות נתרן הממוקמות על פני הממברנה האפיקלית. ומתוך התא, יוני הנתרן מוצאים החוצה באמצעות משאבת Na^+/K^+ -ATPase, הנמצאות בצד הבזולטרלי של קרום התא בתהליך הצורך אנרגיה. ההעברה הפעילה של הנתרן יוצרת מפל אוסמוטי אשר מניע את תנועת מולקולות המים מחללי האוויר לנימיות [2].

אפיתל הבועיות (האלבאולרי)

אפיתל הבועיות, או האפיתל האל באולרי, מרפד את שטח הפנים של הבועית ומורכב משני סוגי תאים עיקריים: סוג I ו-II. תאי אפיתל הבועיות סוג I (AEC I) הם תאים מוארכים, שטוחים ודקים. נפח התא נע בין $900 \mu\text{m}^3$ בחולדה ו- $1800 \mu\text{m}^3$ בבני אדם, ואילו העובי אינו עולה על $0.2 \mu\text{m}$. התאים מסוג AEC I מכסים 90% משטח פני הבועיות. התאים עצמם יחסית פשוטים, מכילים גרעין קטן, מעט מיטוכונדריה, רטיקולום עם ריבוזומים ומנגנון גולג'י. המבנה הדק של AEC I מאפשר שחלוף גזים על ידי הפחתת מרחק הפעפוע של גזים בין הבועיות והדם.

תאים מסוג II (AEC II) הם קטנים יותר וקובייתיים. נפח התא נע בין $370 \mu\text{m}^3$ בחולדה ו- $900 \mu\text{m}^3$ בבני אדם. תאים אלה קוטביים מבחינה תפקודית ומהווים כ-5% משטח פני הבועית. בנוסף לגופיפים הנמצאים בכל התאים, AEC II מכילים גופיפים מיוחדים המפרישים סורפאקטנט, והם בעלי יכולת לתקן את שכבת תאי האפיתל הבועיתיים במקרה של נזק על ידי שגשוג והתמיינות לתאים מסוג AEC I [3]. תא הבועית האפיתלי מסוג II הוא דו קוטבי, עם קוטב אפיקלי הפונה לחלל הבועית וקוטב בזולטרלי הפונה לנימית. הממברנה האפיקלית מורכבת ממיקרו סיסים (מיקרווילי) קצרים ומכילה נתיבים שונים למעבר יונים, כשהבולט ביניהם הוא תעלות הנתרן, ואילו הממברנה הבזולטרלית עשירה בחלבוני האנזים Na^+/K^+ -ATPase.

אפיתל הבועית מתפקד כמחסום בין חללי האוויר והדם. המחסום הבועית-נימיתי (אלביאריקפילרי) מאפשר מעבר סביל של מומסים קטנים הידרופיליים. מעבר יון הנתרן, Na^+ , דרך הממברנה האפיקלית, מתרחש באמצעות מספר נתיבים, ביניהם תעלות נתרן המעוכבות על ידי אמילורידי Na^+/H^+ , Amiloride sensitive Na Channels, $\text{Na}^+/\text{Amino co-transporters}$, $\text{Na}^+/\text{glucose co-transporters}$, antiporters, Na^+/K^+ -ATPase. חשוב להזכיר בהקשר זה את התעלות מעבירות המים, ה-Aquaporins (AQP), הממוקמות בדרכי האוויר הרחיקניות (דיסטליות). זוהו לפחות תשעה אקואפורינים כאשר AQP-5 מתבטא באפיתל של דרכי האוויר הרחיקני. עם זאת, מעבר המים אינו תלוי באופן בלעדי בחלבונים אלו [4].

הבסיס הפיזיולוגי של פינוי נוזלים מחללי האוויר

בשנת 1982 דווח לראשונה שמעבר פעיל של נתרן חיוני לפינוי נוזלים ושמירת חללי האוויר יבשים [5]. חשיבות מנגנון זה הוכחה ביונקים [6]. מודל זילוח הריאה של חולדה הוא מודל פיזיולוגי

¹פנ"ר - פינוי נוזל מהריאות

[16–18]. שפעול הקולטן הסגולי לקטכולאמין מסוים גורם להפעלת ציר חלבונים מסוג $\text{c-AMP, Protein Kinase A}$, ולגיוס חלבוני המשאבה מהאנדוזומים לקרום תא האפיתל הבועיתי [6]. מתן אלדוסטרון, גלוקוקורטיקוסטרואידים וואזופרסין תרמו אף הם להגברת יכולת פינוי הנוזלים [6,19]. טיפול גנטי על ידי השתלת גנים המקודדים לחלבוני המשאבה Na, K-ATPase או לקולטנים ביתא אדרנרגיים, הוביל לשיפור משמעותי ביכולת פינוי בצקת ריאות, ושינוי זה עשוי לפתוח אפיקי טיפול חדשים הן בבצקת ריאות שמקורה בלב והן בצקת ריאות שמקורה אינו בלב (לא קרדיאלית) [20–22]. מתן אנדוטילין ואנגיוטינסין פגעו ביכולת הריאות לפנות נוזלים על ידי עיכוב מנגנון ההעברה הפעיל של נתרן [23,24].

■ **פינוי נוזלים מהריאה ממלא תפקיד חשוב בהחלמה מבצקת ריאות.**

- **תאי האפיתל הבועיתי (האלבולרי) מסוג II הם האחראים לפינוי הנוזלים. לתאים אלו יכולת לבצע העברה פעילה (אקטיבית) של יוני נתרן.**
- **ההעברה הפעילה של הנתרן יוצרת מפל אוסמוטי שמניע את תנועת מולקולות המים מחללי האוויר לנימיות (קפילריות).**

לדוגמה, חשיפת הריאות למצבים של היפראוקסיה או להנשמה בנפח גבוה High tidal volume גורמים להפחתת פנ"ר ב-50%. עבודות אלו סללו את הדרך לשיטות ההנשמה המקובלות היום [25–27]. גם במצב של אלח דם המרוחק מהריאות, יכולת הריאות פוחתת משמעותית במנגנון אנדוציטוזיס של חלבוני המשאבה [28]. באי ספיקת לב חדה, יכולת הריאה לפנות נוזלים נפגעת משמעותית, אולם טיפול בקטכולמינים מחזיר את כושר הפנ"ר לנורמה [29,30]. לעומת זאת, באי ספיקת לב כרונית מפוצה, כושר פנ"ר עולה משמעותית על ידי גיוס חלבוני המשאבה מהאנדוזומים לקרום AEC. ייתכן שעלייה זו בפנ"ר במצב של אי ספיקת לב כרונית מהווה מנגנון פיצוי שמטרתו לשמור את הריאות יבשות [7].

■ **סיכום ומסקנות**

פינוי נוזלי הריאה מנאדיות הריאה על ידי העברה פעילה של נתרן דרך המחסום בין הנאדיות לנימי הדם, חשוב לשמירה על חללי אוויר חופשיים מבצקת ריאות שמקורם בלב ושמקורם אינו בלב. הגברת פנ"ר עשויה להוות מטרה לפיתוח תרופות חדשות לטיפול במצב של נזק חד לריאות ובצקת ריאות שמקורה בלב (קרדיאלית).

■ **מחבר מכותב: גדעון ברגר**

הקריה הרפואית רמב"ם, ת.ד. 9602, חיפה 31096
טלפון: 04-7771976, **פקס:** 04-7773252
דוא"ר: g_barger@rambam.health.gov.il

■ **ביבליוגרפיה**

1. Hochberg I, Abassi Z & Azzam ZS, Patterns of alveolar fluid clearance in heart failure. *International Journal of Cardiology*, 2008;130:125-30.
2. Sznajder JI, Factor P & Ingbar DH, Invited review: lung edema clearance: role of Na(+)-K(+)-ATPase . *J Appl Physiol*, 2002;93:1860-6.

מקובל לבדיקת שיעור פינוי הנוזלים מחללי האוויר [2,7,8]. כאשר חללי האוויר מלאים בנוזל, נמצא שקצב פינוי הנוזלים נע בין 8%–30%, לפי הזן הנחקר [9,10].

■ **הבסיס התאי והמולקולארי של פינוי נוזלים מחללי האוויר**

במחקרים רבים הוכח, כי פינוי בצקת ריאות הוא שם נרדף למעבר נתרן פעיל תקין באפיתל הבועיתי. יוני נתרן נכנסים בפעפוע לאפיתל הבועיתי דרך תעלות הנתרן האפיקליות ובתהליך הצורך אנרגיה, נשאב מחוץ לתא בניגוד למפל הריכוזים, באמצעות משאבות Na, K-ATPase הממוקמות על פני הממברנה הבזולטרלית. בתהליך פעיל זה, שלושה יוני נתרן משוחלפים בתמורה לשני יוני אשלגן, בניגוד למפל הכימי שלהם [2,8,11].

משאבת Na, K-ATPase היא אנזים טרנסממברני המורכב מקומפלקס של שתי תת יחידות חלבוניות: הראשונה מכונה α והשנייה מכונה β . חלבון α מכיל אתרי קישור ליוני נתרן ואשלגן, פועל כזרז לפירוק אדנוזין תלת-זרחתי ATPase וקושר גליקוזידים של הלב כגון וואבאין Ouabain. ואילו עיקר תפקידו של חלבון β הוא לקבע את חלבון α לקרום התא [2,6,12]. ידוע על שלושה איזופורמים של תת יחידה α השונים ביניהם בזיקתם לנתרן, וואבאין ובתפוצתם ברקמות. גם לתת היחידה והשנייה β יש שלושה איזופורמים השונים ביניהם בעיקר בתפוצתם ברקמות [13]. משאבת נתרן-אשלגן מיוצרת בפוליזומים הקשורים לרטיקולום האנדופלסמי הגס, מאוחסנים ברכיבים אנדוזומיים ומובלים לפי הצורך לחלק הבזולטרלי של קרום התא דרך רשת השלד התאי Cytoskeleton [14].

ההובלה המיקרו-אבוביתית (מיקרוטובולרית) התוך תאית של חלבוני המשאבה הוכח על ידי מתן קולכיצין ו-Brefeldin A שמעכבים את המיקרו-אבוביות ומונעים גיוס חלבוני Na, K-ATPase מהרכיבים האנדוזומיים לממברנה. כתוצאה מכך, המעבר הפעיל של נתרן מופרע ויכולת הריאות לפנות בצקת פוחתת ב-50% [14,15]. המשמעות של Na, K-ATPase בתהליך פינוי הנוזלים הודגמה באמצעות וואבאין, Oubain. מתן וואבאין, שהוא מעכב סגולי ישיר של Na, K-ATPase , הפחית באופן משמעותי את כושר הריאות לפנות בצקת. תוצאה דומה התקבלה לאחר מתן ישיר לחללי האוויר של אמילוריד הידוע בתפקידו בעיכוב תעלות נתרן [2,4]. תעלות הנתרן הן גליקופורטאינים המכילים אזור הידרופובי הנמצא בתוך קרום הריאה וחלק הידרופילי המתבלט מחוץ לקרום ומשמש כליגנד קולטני או כאתר קשירה לשליח שניוני.

בניסויים שנערכו במצב של היפותרמיה או לאחר מתן משולב של וואבאין ואמילוריד הודגם, כי כושר פינוי הבצקת עוכב לחלוטין. תצפית זו סיפקה הוכחה לחשיבות מנגנון המעבר הווקטורי של הנתרן. הנתרן נכנס לתוך התא דרך תעלות הנתרן מהצד האפיקלי ומתוך התא, דרך מערכת המיקרוטובולי, הוא מובל לצד הבזולטרלי ושם מוצא החוצה על ידי Na, K-ATPase . מולקולות המים עוקבות לכאורה אחר תנועת הנתרן הודות למרכיב (גרדיאנט) האוסמוטי הנוצר בין חלל הבועיות והנימיות.

■ **התערבויות המשפיעות על יכולת הריאות לפנות בצקת**

מספר התערבויות טיפוליות יכולות להגביר את כושר הריאות לפנות בצקת, וזה כולל בין היתר קטכולאמינים לסוגיהם

3. Crapo JD, Young SL, Fram EK & al, Morphometric characteristics of cells in the alveolar region of mammalian lungs. *Am Rev Respir Dis*, 1983;128:S42-6.
4. Matalon S, Lazrak A, Jain L & Eaton DC, Invited review: biophysical properties of sodium channels in lung alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol*, 2002;93:1852-9.
5. Matthay MA, Landolt CC & Staub NC, Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J Appl Physiol*, 1982;53:96-104.
6. Azzam ZS & Sznajder JI, The cellular mechanisms contributing to lung edema clearance. *Isr Med Assoc J*, 2000;2:235-9.
7. Azzam ZS, Adir Y, Welch L & al, Alveolar fluid reabsorption is increased in rats with compensated heart failure. *American journal of physiology* 2006;291:L1094-100.
8. Basset G, Crone C & Saumon G, Significance of active ion transport in transalveolar water absorption: a study on isolated rat lung. *J Physiol (Lond)*, 1987;384:311-24.
9. Matthay MA, Folkesson HG & Verkman AS, Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *The American Journal of Physiology*, 1996;270:L487-503.
10. Rutschman DH, Olivera W & Sznajder JI, Active transport and passive liquid movement in isolated perfused rat lungs. *J Appl Physiol*, 1993;75:1574-80.
11. Olivera W, Ridge K, Wood LD & Sznajder JI, Active sodium transport and alveolar epithelial Na-K-ATPase increase during subacute hyperoxia in rats. *The American Journal of Physiology*, 1994;266:L577-84.
12. Vadasz I, Raviv S & Sznajder JI, Alveolar epithelium and Na,K-ATPase in acute lung injury. *Intensive Care Med*, 2007;33:1243-51.
13. Ridge KM, Rutschman DH, Factor P & al, Differential expression of Na-K-ATPase isoforms in rat alveolar epithelial cells. *The American Journal of Physiology*, 1997;273:L246-55.
14. Bertorello AM, Ridge KM, Chibalin AV & al, Isoproterenol increases Na⁺-K⁺-ATPase activity by membrane insertion of alpha-subunits in lung alveolar cells. *The American Journal of Physiology*, 1999;276:L20-7.
15. Saldias F, Lecuona E, Friedman E & al, Modulation of lung liquid clearance by isoproterenol in rat lungs. *The American Journal of Physiology*, 1998;274:L694-701.
16. Azzam ZS, Adir Y, Crespo A & al, Norepinephrine increases alveolar fluid reabsorption and Na,K-ATPase activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004;170:730-6.
17. Ridge KM, Dada L, Lecuona E & al, Dopamine-induced exocytosis of Na,K-ATPase is dependent on activation of protein kinase C-epsilon and -delta. *Mol Biol Cell*, 2002;13:1381-9.
18. Saldias FJ, Comellas A, Ridge KM & al, Isoproterenol improves ability of lung to clear edema in rats exposed to hyperoxia. *J Appl Physiol*, 1999;87:30-5.
19. Guetta J, Klorin G, Tal R & al, Vasopressin-2 receptor antagonist attenuates the ability of the lungs to clear edema in an experimental model. *American journal of respiratory Cell and Molecular Biology*, 2012;47:583-8.
20. Dumasius V, Sznajder JI, Azzam ZS & al, Beta(2)-Adrenergic Receptor Overexpression Increases Alveolar Fluid Clearance and Responsiveness to Endogenous Catecholamines in Rats. *Circulation research*, 2011;89:907-14.
21. Factor P, Azzam ZA, Mutlu GM & al, Enhancement of alveolar epithelial beta(2)-adrenergic receptor function via gene transfer. *Chest*, 2002;121:45S-6S.
22. Ridge KM, Olivera WG, Saldias F & al, Alveolar type 1 cells express the alpha2 Na,K-ATPase, which contributes to lung liquid clearance. *Circulation research*, 2003;92:453-60.
23. Comellas AP, Briva A, Dada LA & al, Endothelin-1 impairs alveolar epithelial function via endothelial ETB receptor. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179:113-22.
24. Badarneh R, Guetta J, Yosef N & al, Does angiotensin II have a role in alveolar fluid clearance in rats? . In: *The International Conference of the American Thoracic Society*; 2010; New Orleans, USA.; *Am J Respir Crit Care*, 2010. p. A3620.
25. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. *N Engl J Med*, 2000;342:1301-8.
26. Lecuona E, Saldias F, Comellas A & al, Ventilator-associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159:603-9.
27. Sznajder JI, Olivera WG, Ridge KM & Rutschman DH, Mechanisms of lung liquid clearance during hyperoxia in isolated rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995;151:1519-25.
28. Berger G, Guetta J, Klorin G & al, Sepsis impairs alveolar epithelial function by downregulating Na-K-ATPase pump. *American Journal of Physiology*, 2011;301:L23-30.
29. Azzam ZS, Saldias FJ, Comellas A & al, Catecholamines increase lung edema clearance in rats with increased left atrial pressure. *J Appl Physiol*, 2001;90:1088-94.
30. Frank JA, Wang Y, Osorio O & Matthay MA, Beta-adrenergic agonist therapy accelerates the resolution of hydrostatic pulmonary edema in sheep and rats. *J Appl Physiol*, 2000;89:1255-65.