

щью компрессорного небулайзера. Для выполнения работы подготовлено 29 врачей по 20-часовой программе. Метод небулайзер-терапии апробирован врачами СМП у 173 больных со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями БА, у 90 пациентов (52,0%) астматический приступ купирован монотерапией небулизированным беродуалом. Сочетание повторных ингаляций небулизированного беродуала, кислорода и применение системных кортикостероидных препаратов повышает эффективность неотложной помощи больным с обострением БА до 87,3%. Разработаны и тиражированы (1000 экз.) методические рекомендации "Бронхиальная астма" для врачей СМП, утвержденные в ДЗ, и сигнальный лист (протокол ведения больного на этапе СМП).

В результате внедрения программы в практику работы СМП в 1997 г. по сравнению с 1996 г. уменьшилось количество больных, госпитализированных в экстренном порядке, на 321 чел. (20,4%). За это же время сократилось число астматических статусов в 9,1 раз. Летальность при астматическом статусе в 1997 г. составила 3,8% и снизилась по сравнению 1996 г. в 1,8 раза. Внедрение новой технологии по оказанию неотложной помощи больным БА в работу СМП даст экономический эффект, при том же количестве вызовов, в 12732,2 USD в год.

20

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ РОВАМИЦИНОМ ПРИ КРУПНОЙ ПНЕВМОНИИ

Фоминых А.В.

Дорожная больница, г. Екатеринбург

Цель работы - исследование влияния ровамицина у больных крупозной пневмонией молодого возраста, без сопутствующей патологии (легочной и внелегочной). Обследовано четверо мужчин и такое же количество женщин в возрасте от 21 до 58 лет (средний возраст 35 лет). Все больные на амбулаторном этапе не получали антибактериальную терапию, были госпитализиро-

ваны. в основном, на 2-й - 3-й день болезни. Пневмонии у пациентов протекали тяжело, с поражением от нескольких сегментов до доли. Всем больным проводились рентгенологические и лабораторные исследования: анализ крови общий, белковые фракции, фибриноген, иммунологические тесты (ФАЛ, иммуноглобулины, Т-лимфоциты, титр комплемента, циркулирующие иммунные комплексы). Проводилось бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты. При бактериоскопическом исследовании результат оценивался по наличию в мокроте кокковой флоры. При бактериоскопическом исследовании в четырех случаях был выделен пневмококк. В основном у больных наблюдался нормальный иммунный ответ на бактериальную инфекцию. В двух случаях по данным иммунограммы отмечалось угнетение иммунитета (мужчины, злоупотребляющие алкоголем). Лечение проводилось по следующей схеме: в первые 3 - 4 дня, в зависимости от тяжести течения пневмонии, ровамицин назначался по 3 млн. МЕ 3 раза в день внутривенно капельно в 5%-ном растворе глюкозы. Затем по 3 млн. МЕ 4 - 7 дней. Параллельно проводилась симптоматическая, а в некоторых случаях иммунокорректирующая терапия. В шести случаях (4 женщины, двое мужчин) на второй день лечения нормализовалась температура, значительно уменьшились симптомы интоксикации. В двух случаях высокая температура сохранялась до четырех дней, а в последующем, на субфебрильных цифрах, до восьми дней. После отмены ровамицина проводился рентгенологический контроль. Рентгенологическое разрешение пневмонии отмечено на 16-й - 21-й день. После отмены ровамицина, несмотря на остаточные изменения в легочной ткани, назначений других антибиотиков не проводилось. Нормализация лабораторных показателей отмечалась параллельно клиническому улучшению и рентгенологическому разрешению пневмонии. В основном к дню выписки цифры СОЭ, острофазовые реакции были на нормальном уровне. Критерием выписки больных из стационара было клиническое и рентгенологическое выздоровление.

Вывод: монотерапия ровамицином эффективна в лечении больных молодого возраста с крупозной пневмонией без сопутствующей патологии.

ДЕТСКОЕ НАСЕЛЕНИЕ

21

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Павлов Г.В.

Кафедра детских болезней Уральской медицинской, г. Екатеринбург

Среди рецидивирующих и хронических заболеваний легких наследственные болезни, протекающие с поражением респираторной системы, занимают особое место во-первых в силу достаточно значительной их частоты, и, во-вторых, за счет тяжелого течения данных форм патологии. Из моногенно наследуемых болезней в пульмонологии наибольшего внимания привлекают первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз и дефицит ингибитора протеаз. Все они, так или иначе, поражают защитные механизмы легких: мукоцилиарный клиренс и систему противодействия действию протеолитических энзимов.

Известно, что воздухоносные пути имеют две локальные защитные системы от воздействия факторов внешней среды: лабиринтоподобное разветвление бронхиального дерева, создающее турбулентный тип потока воздуха, и мукоцилиарный (слизисто-реснитчатый) механизм очистки. Природа воздушного потока описывается с помощью числа Рейнольдса. В соответствии с уравнением Рейнольдса, можно сделать заключение, что чем меньше диаметр воздушного канала, тем более турбулентен ток воздуха.

В свою очередь мукоцилиарный клиренс (МЦК), как функциональная единая система, имеет составляющие: деятельность клеток реснитчатого эпителия и определенный состав трахеобронхиального секрета или мокроты. Выделяемые частицы, включая бактерии, прилипают к слою слизи и перемещаются к задней части глотки благодаря координированному колебанию ресничек.

Мокрота представляет собой комплаунд, состоящий из совокупного итога деятельности экзокринных желез и тканей респираторного тракта, альвеолярного и бронхиального сурфактанта, составных частей плазмы крови, продуктов дегенерации и распада собственных тканей и микроорганизмов, а также кле-

точных элементов, представленных в основном альвеолярными макрофагами. При этом мокрота имеет сложное строение. Еще в 1934 г. А.М. Lucas и L.C. Douglas обосновали концепцию двуслойности слизи респираторного тракта, согласно которой покров респираторного эпителия представляет собой бислой: поверхностная часть — вязкое образование (гель) и подлежащая перилимфатическая часть, в которой реснички совершают свои биения по типу метакронных волн, — жидкая субстанция (золь).

Бронхиальный секрет обладает сложными реологическими свойствами, сходными с характером вязкоэластических неньютоновых или максвелловского типа жидкостей. Под реологией (текучестью) подразумевается способность упруговязкой жидкости к текучести, зависящей от двух характеристик: вязкости и эластичности. Секрет бронхов способен течь, как вязкая жидкость, и деформироваться, как эластичные твердые тела.

Весьма значительное место в патогенезе бронхолегочных нарушений при муковисцидозе занимает нарушение баланса в системе протеолиз-ингибирование, при котором происходит распад эластана стромы легкого. Нейтрофилы и альвеолярные макрофаги являются основным источником эластазы, содержание которой в крови больных было значительно повышено, что исследователи рассматривают как признак активности воспалительного процесса. Это влечет за собой изменения в системе ингибиторов протеаз. В первую очередь изменяется уровень α_1 -ингибитора протеаз (АИП) в сторону повышения. Концентрация второго по значимости ингибитора протеолиза α_2 -макроглобулина у больных значительно повышается, поскольку он образует связь с протеиназами быстрее, чем АИП, проявляя свойства как бы "скорой помощи", однако эти комплексы непрочно и высвобождение фермента может вновь вызвать реакции протеолиза.

Кроме протеаз, выделяемых нейтрофилами и макрофагами, ингибиторам протеаз приходится инактивировать и ферменты, выделяемые микроорганизмами. Среди этих ферментов у больных муковисцидозом, например, наибольшее значение имеют: $Ps. aerug.$ эластаза (металлопротеаза), $Ps. aerug.$ щелочная фосфатаза (не содержит металла) и $LasA$ протеин.

Следовательно, выделение большого количества протеиназных ферментов может в сумме значительно превышать способность антипротеиназ нейтрализовать их, что приводит к попаданию свободного протеиназного фермента в гнойную мокроту, находящуюся поверх слизистой оболочки дыхательных путей.

Наследственный дефицит α_1 -ингибитора протеаз представляет собой врожденную ферментопатию, характеризующуюся преимущественным поражением респираторного отдела легочной ткани и проявляющуюся в основном при гомозиготном носительстве дефектного гена. Гетерозиготность по данному гену является фактором риска, на фоне которого в большей степени проявляется патогенное действие экзогенных и эндогенных факторов. Некоторые авторы полагают, что гетерозиготное носительство само по себе может быть причиной первичной эмфиземы легких.

В 30-х годах нашего века швейцарский врач К. Картагенер собрал материал и описал семейные случаи сочетания хронического заболевания легких (бронхоэктазы), хронического синусита и обратного расположения внутренних органов (*situs viscerus inversus*); это заболевание прочно вошло в медицинскую литературу как синдром (триада) Картагенера.

История детального изучения данной патологии началась с 1956 года, когда было проведено детальное изучение нормальной ультраструктуры мерцательного эпителия воздухоносных путей. Клетки с реснитчатым эпителием локализируются в различных органах организма: евстахиевых трубах, синусах, дыхательных путях, эпендиме желудочков мозга, спинномозгового канала, эпителии яйцеводов и яичках (сперматозоиды). И следующим этапом изучения явилось установление в 1975 году факта отсутствия динеиновых ручек в хвостах неподвижных сперматозоидов, что позволило постулировать положение о генерализованном нарушении подвижности ресничек у части инфертильных мужчин.

В 70-х годах было установлено, что причиной синдрома Картагенера является патология реснитчатого эпителия, а исследования последних лет показали, что при синдроме первичной цилиарной дискинезии не во всех случаях отмечается обратное расположение органов или дэкстракардия. Кроме того, нарушение реснитчатого аппарата определяет и другие варианты поражений.

Данные о частоте первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) разноречивы: от 1:4000 до 1:30000. Заболевание наследуется в основном по аутосомно-рецессивному типу, но могут быть случаи аутосомно-доминантного наследования с различной пенетрантностью. Причиной этому может быть то, что аномалии цилиарного аппарата генетически гетерогенны. Во-первых, дефект может заключаться в недостаточности или отсутствии АТФ-азных динеиновых ручек, во-вторых, в дефиците синтеза АТФ, в-третьих, в отсутствии или недостаточности радиальных мостиков или в транслокации центральных микротрубочек. Это объясняет также тот факт, что чаще отмечается не тотальное поражение, а парциальные нарушения цилиарной активности.

Так или иначе, асинхронные движения ресничек не обеспечивают эффективности мукоцилиарного клиренса, что определяет многообразие клинических проявлений респираторного синдрома. Хронический бронхолегочный процесс формируется, как правило, рано — у 90% больных в первые 2 года жизни. Часто отмечается образование бронхоэктазов, преимущественно в нижних долях. Основным симптомом — рецидивирующий кашель с отделением гнойной мокроты. Постепенно бронхолегочный процесс прогрессирует и развивается дыхательная недостаточность в виде одышки при физической нагрузке или в покое. Многие больные отстают в физическом развитии от сверстников. Развивается утолщение ногтевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек" и изменение ногтей по типу "часовых стекол". Мальчикам с ПЦД в будущем грозит недостаточность подвижности сперматозоидов и бесплодие.

К числу методов определения функции мерцательного эпителия слизистой полости носа, которая в значительной степени, хотя и не во всех случаях, коррелирует с деятельностью реснитчатого эпителия бронхиального дерева, относится сахаринный тест. Согласно результатам этого теста человеческая популяция делится на две группы: быстрый тип деятельности мерцательного эпителия, при котором время теста состав-

ляет менее 15 мин, и медленный — от 15 до 30 мин. Как показали наши исследования, средний показатель сахаринного теста у здоровых детей составил $7,39 \pm 0,9$ мин.

Муковисцидоз представляет собой системное мультиорганное заболевание наследственного характера, имеющее в своей основе поражение экзокринных желез организма. В настоящее время из более 250 описанных наследственных болезней обмена веществ в европеоидной популяции чаще всего встречается муковисцидоз: у 1 из 2000–2500 новорожденных.

В настоящее время генетическая природа муковисцидоза (аутосомно-рецессивный характер наследования) не вызывает никаких сомнений, поскольку установлена локализация (середина длинного плеча хромосомы 7).

Ген муковисцидоза, ген трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (CFTR), относится к так называемым "генам домашнего хозяйства" (*house-keeping genes*) и весьма близок к семейству генов, контролирующим синтез мембрансвязывающих белков. Ген муковисцидоза представляет собой участок около 250 т.п.н. Анализ нуклеотидной последовательности показал, что ген содержит 27 экзонов. Белковый продукт гена муковисцидоза — CFTR — имеет сложную структуру, молекулярную массу около 170000 и состоит из 1480 аминокислот. Два парных трансмембранных домена CFTR (MSD) образуют канал передачи ионов Cl^- через апикальную мембрану. Центральный непарный R-домен выполняет функцию поршня.

В данном гене идентифицировано не менее 600 мутаций (из которых на территории нашей страны открыто 8 мутаций) в экзонах, а также в интронной части гена, нарушающих процесс сплайсинга. Однако основной мутацией считается *del F508* — делеция трех нуклеотидов в 10 экзоне, кодирующая аминокислоту фенилаланин в 508 положении белка CFTR.

Средняя частота делеции *del F508* в странах СНГ составляет около 50%. Нами установлено, что в регионе Урала частота таковой составила 40,26% — у 11,68% в гомозиготном состоянии и у 28,57% в гетерозиготном.

Сочетание мутации *del F508* с определенными внутригенными гаплотипами позволило понять происхождение этой доминирующей мутации и доказать, что она возникла примерно 32000 лет назад на территории современной Англии.

Нам удалось установить, что распространенность муковисцидоза среди больных с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких составляет 4,5%. Поражение органов дыхания у больных муковисцидозом является наиболее частым проявлением болезни и встречается у 75–95% больных. Кроме того, и в этом единодушны все авторы, именно легочный синдром определяет прогноз как заболевания, так и жизни больного.

Характерным для муковисцидоза является затяжное или рецидивирующее течение первой пневмонии, даже при своевременно начатом и правильно проводимом лечении. В дальнейшем легочный процесс приобретает хроническое течение с диффузным, двусторонним поражением.

В некоторых случаях заболевание в течение длительного времени может протекать бессимптомно, или же острые респираторные инфекции отличаются затяжным течением. В других случаях детей и взрослых беспокоит хронический кашель и (или) повторные пневмонии. Однако у больных муковисцидозом чаще развиваются бронхит и бронхолит, сопровождающиеся свистящим дыханием, то есть обострение протекает по бронхитическому типу и реже по пневмоническому типу. Причем нарушение самочувствия больных находится в прямой зависимости от степени выраженности воспалительных изменений в бронхах. По мере прогрессирования бронхолегочного процесса появляются непереносимость физической нагрузки и одышка. При исследовании ФВД мы установили, что большинство больных обнаруживается комбинация обструктивных и рестриктивных нарушений.

Одним из наиболее важных методов лечения респираторного синдрома при наследственных заболеваниях легких является разжижение и эвакуация мокроты. Добиться этого можно, по крайней мере, двумя путями: мерами фармакологического воздействия (экспекторанты и секретолитики) и физическими факторами. Современный ассортимент муколитических и мукоурегулирующих средств достаточно широк.

учитывая то обстоятельство, что одним из факторов, в значительной степени увеличивающих вязкость мокроты, является ДНК, ассортимент муколитических средств был пополнен за счет фермента ДНК-азы. Первым препаратом этой группы была доназа, которая при аэрозольном применении вызывала побочные действия: бронхоспазм, аллергические реакции и ингода кровохарканье.

В 1988 году Dr. S. Shak (1990) обнаружил статью, опубликованную в 1954 году, где говорилось, что мокрота больных муковисцидозом содержит большое количество ДНК. Кроме того, в этой публикации указывалось, что фермент, названный "бычья панкреатическая ДНК-аза", может расщеплять ДНК и делать мокроту более жидкой. К сожалению, бычья панкреатическая ДНК-аза весьма часто вызывала у больных аллергические реакции, и потому данный препарат был надолго забыт. Проблема была решена, когда группа Dr. S. Shak выделила и клонировала человеческий ген, ответственный за выработку ДНК-азы. Человеческая ДНК-аза в нативной форме в небольших количествах содержится в крови, секрете поджелудочной железы, дуоденальном соке, моче.

Наш опыт применения rhDNase у больных муковисцидозом показал его высокую эффективность при отсутствии клинических и лабораторных признаков осложнений.

Данные литературы и собственных исследований позволили нам составить рабочую классификацию муколитиков, в основу построения которой мы положили принцип воздействия на количество воды в мокроте, концентрацию протеинов, муцинов, мукопротеинов, выработку сурфактанта, пути транспорта ионов через мембрану, деполимеризацию ДНК:

1. регидранты слизи,
2. протеолитические ферменты,
3. производные тиолов,
4. стимуляторы сурфактанта
5. регуляторы ионного транспорта
6. гидролизанты ДНК.

В конце 80-х годов был разработан генноинженерный метод получения человеческого рекомбинантного АИП из крови овец и в настоящее время начата апробация ингаляционного применения рекомбинантного АИП у больных. Следовательно, данный метод лечения, как и ингаляция rhDNase, после соответствующего клинического испытания открывает перспективы успешного купирования респираторного синдрома на-следственных болезней.

Однако основные надежды в лечении генетических моногенных болезней связаны с генноинженерными методами, которые уже начали применяться в клинической практике у больных муковисцидозом в виде пересадки гена в липосомном или вирусном векторе.

22

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Шилко В.И.

Уральская государственная медицинская академия,
г. Екатеринбург

Термин «экология» (производное от греческих слов oikos - дом и logos - наука) впервые использовал американский философ, романтист и натуралист Генри Дэвид Торо (1817-1862). Однако семантический приоритет исторически закрепился Эрнстом Геккелем, который в своих работах обозначил ряд основ современной эволюционной экологии. В настоящее время экологию следует рассматривать, как комплексное, междисциплинарное научное направление. Большим разделом этого направления является медицинская экология, в которой в свою очередь имеются свои подразделы. К последним следует отнести и экологическую пульмонологию.

В результате своей производственной деятельности человечество превратилось в природопреобразующую силу, воздействие которой стало проявляться быстрее и сильнее, чем код естественной эволюции биосферы. При этом в еще большей мере техногенные изменения биосферы обгоняют адаптационные онто- и филогенетические возможности человеческого организма.

В подобной ситуации изменилось и отношение различных путей поступления вредных веществ. В настоящее время стал главенствовать воздушный путь проникновения ксенобиотиков в организм 53,3% (Величковский Б.Т.). Пищевой и водный механизмы проникновения чужеродных веществ в организм отошли на второй план: 32,8 и 12,2% соответственно. А между тем, эти два пути на протяжении эволюции оставались главенствующими, выработались и соответствующие защитные органы. Так, для обезвреживания проникающих из кишечника в кровь чужеродных веществ служит печень. Легкие в этом отношении почти беззащитны.

В атмосферный воздух ежегодно выбрасываются миллионы тонн пыли, окиси углерода, диоксида серы, сотни тысяч тонн других химических веществ и, как было сказано выше, более половины ксенобиотиков поступают в организм через органы дыхания, которые не имеют химического заслона. Поэтому организм человека значительно более чувствителен к проникновению в него токсических веществ через легкие, чем через желудочно-кишечный тракт.

Такое проникновение большого числа вредных веществ через органы дыхания привело к возрастанию респираторных аллергозов, бронхиальной астмы (последняя помолодела и потяжелела). Широкое распространение получили хронический бронхит (в том числе у детей) и такие редкие прежде формы легочной патологии, как различные альвеолиты, гранулематозы и интерстициальные фиброзы. Особую тревогу вызывает рост числа больных раком легкого, который по своей распространенности выходит на первое место среди всех онкологических заболеваний. Все это предопределяет необходимость привлечения внимания к экологической пульмонологии.

Огромное количество химических веществ-ксенобиотиков, выбрасываемых в окружающую среду, не поддается перечислению. Условно их делят на следующие группы (V. Wagner): I группа - продукты полного и частичного сгорания органического топлива (летучая смола, сажа, окислы азота, сернистый газ, окись углерода, бенз(а)пирены, бензантрацены и др.); II группа - продукты химической промышленности (бензол, фенол, ксилол, аммиак, формальдегид и др.); III группа - продукты бытовой и сельскохозяйственной химии (косметические, моющие средства, хлорорганические и фосфорорганические удобрения и др.); IV группа - тяжелые металлы (свинец, ртуть, кобальт, мышьяк, хром и др.), поступающие в биосферу при сгорании органического топлива или с заводов черной и цветной металлургии; V группа - неорганическая пыль (силикаты, асбест, частицы углерода); VI группа - биологические pollutants: растительные аллергены, микроскопические грибы и микотоксины, микробы, вирусы, паразиты. Эти вещества в атмосфере промышленных городов значительно превышают предельно-допустимые концентрации (Брезгина С.И., Перевожикова Н.К., Мицкевич С.Э.). Исследования в гг. Н-Тагиле, Челябинске, Новокузнецке - где экологическая обстановка определяется выбросом вредных химических веществ, показали, что заболеваемость органов дыхания значительно превышает таковую в контрольных зонах. Обнаружилось также связь между высокой распространенностью хронических бронхолегочных болезней и пространственным расположением промышленных предприятий. Так Ю.Л. Мизерничий с соавт. (1995), обследуя детское население такого города, выявил, что бронхиальная астма в среднем составляет 9,7 на 1000 чел. Однако были выявлены отдельные микрорайоны, где этот показатель составляет до 24 на 1000. В Москве, например, в районе Садового кольца число больных бронхиальной астмой в 2-2,5 раза выше, чем в удаленных от крупных автомагистралей районах, и достигает 15-20 на 100 чел.

Считается, что в защите органов дыхания от неблагоприятных воздействий участвуют несколько взаимосвязанных систем и механизмов (Величковский Б.Т., Вельтищев Ю.Е.). К важнейшим из них относятся: 1) система кондиционирования и механической очистки воздуха на поверхности дыхательных путей; 2) мукоцилиарный механизм удаления бронхиального секрета, содержащего экзогенные включения; 3) клеточные системы захвата, биотрансформации твердых и жидких аэрозолей, паров и газов; 4) иммунологические механизмы. Первые две системы менее ясны и понятны, как, в общем, и чет-