

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 иногда 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, дуodenальном 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, концентрации протеинов, мукопротеинов, выработку сурфактанта, пути транспорта ионов через мембрану, деполимеризацию ДНК:

1. регидранты слизи,
2. протеолитические ферменты,
3. производные типолов,
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 ингаляции rhDNase, после соответствующего клинического испытания открывает перспективы успешного купирования респираторного синдрома наследственных 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.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Шилко В.И.

Уральская государственная медицинская академия,
г. Екатеринбург

Термин «экология» (производное от греческих слов *oicos* - дом и *logos* - наука) впервые использовал американский философ, романтик 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 следуют отнести и экологическую пульмонологию.

В результате своей производственной деятельности человека превратилось в природопреобразующую силу, воздействие которой стало проявляться быстрее и сильнее, чем ход естественной эволюции биосфера. При этом в еще большей мере техногенные изменения биосфера 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, грануломатозы 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 (петучая смола, сажа, окислы азота, сернистый газ, окись углерода, бенз(а)пирены, бензантрацены и др.); II группа - продукты химической промышленности (бензол, фенол, ксиол, 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 поплютанты: растительные аллергены, микроскопические грибы и микротоксины, микробы, вирусы, паразиты. Эти вещества в атмосфере промышленных городов значительно превышают предельно-допустимые концентрации (Брезгина С.И., Переовщикова Н.К., Мицевич С.Э.). Исследования в гг. Н-Тагиле, Челябинске, Новокузнецке - где экологическая обстановка определяется выбросом вредных химических веществ, показали, что заболеваемость органов дыхания значительно превышает таковые в контрольных зонах. Обнаружилось также связь между высокой распространностью хронических бронхолегочных болезней и пространственным расположением промышленных предприятий. Так Ю.Л. Мизерницкий 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) мукоклипидный механизм удаления бронхиального секрета, содержащего экзогенные включения; 3) клеточные системы захвата, биотрансформации твердых и жидкых аэрозолей, паров и газов; 4) иммунологические механизмы. Первые две системы менее ясны и понятны, как, в общем, и чет-

вертая (иммунологическая), третья требует уточнений и более подробного анализа. Известно, что лиофильные и гидрофильные химические вещества, растворимые пары и газы поглощаются альвеолярными макрофагами и клетками эндотелия слизистой дыхательных путей и легочных капилляров. Карпускулярные ксенобиотики и возбудители инфекций фагоцитируются моно- и полинуклеарными. Как правило, в этой системе реализуется четырехзвеневой механизм обезвреживания ксенобиотиков: а) звено биотрансформации; б) конъюгации; в) антирадикальной и г) антиперекисной защиты. Уже при реализации первого звена (биотрансформации), когда с помощью универсальной монооксидазной системы цитохрома P_{450} и P_{448} образуются нетоксичные растворимые, легко выводимые из организма соединения, могут образовываться и токсичные метаболиты. Сейчас известно 250 химических соединений, которые в результате процесса биотрансформации превращаются в метаболиты, воздействующие на структуру ДНК, биомолекулы белков и др. Они могут быть экологически ответственными за развитие экзогенного альвеолита, бронхиальной астмы, опухолей. Аналогичная тенденция может наблюдаться и при включении других звеньев (биоконъюгации, антирадикальных и антиперекисных реакций).

В фазе конъюгации, когда к окисленным, восстановленным на P_{450} метаболитам присоединяются группы - OH, COOH, - CHNH₂, а затем происходит соединение с белками, возможно образование аллергенов техногенной природы. Именно такие аллергены обусловили стремительное возрастание гиперреактивности бронхов населения, бронхиальной астмы, экзогенных аллергических альвеолитов у населения. Если два десятилетия назад аллергия рассматривалась исключительно с позиций индивидуальной повышенной чувствительности организма, то выявление химических аллергенов в корне изменило этот подход. Была показана прямая зависимость сенсибилизирующего действия аллергенов-ксенобиотиков от концентрации и времени воздействия на организм. Конечно, индивидуальная чувствительность при этом не теряет своего значения, но она проявляется при изменении количества и времени средового воздействия, необходимого для развития патологического эффекта.

При длительном и значительном поступлении ксенобиотиков возможно получение отрицательного эффекта и от таких защитных физиологических процессов как генерализация активных форм кислорода (АФК). При фагоцитозе кислородные радикалы: H_2O_2 ; OH; O_2^- ; O_2 - главное оружие защиты клетки. Они губительны для микробного, грибкового или вирусного возбудителя. Пылевая частица к ним не чувствительна. Более того, на поверхности пылевых частиц особо опасных минералов, например кремния, асбеста, протекают катализитические реакции превращения всех АФК в наиболее химически активные группы - гидроксильные радикалы. В этих случаях эволюционно выработанный стандартный ответ альвеолярных фагоцитов не срабатывает. Напротив, при большой пылевой нагрузке ситуация становится опасной как для самой клетки, так и для окружающей ткани. Кроме пневмокониозов на этом этапе дезинтоксикации возможно развитие патологических изменений органов дыхания, носящих характер токсического альвеолита, токсического пневмосклероза, а также аутоиммунных заболеваний. Возможно, именно в этом кроется разгадка механизма развития в легких ряда грануломатозов, в том числе саркоидоза.

Превышение предела целесообразности перекисного окисления липидов (ПОЛ), призванного уменьшать гидрофобность липидов, делать их растворимыми в воде и тем самым выводиться из организма (IV звено), приводит к образованию излишков ферментносубстратного комплекса с токсическим эффектом.

Таким образом, приведенные данные расширяют понимание причин индивидуальной чувствительности организма. Неодинаковая восприимчивость человека к чужеродным химическим веществам зависит не только от индивидуальных особенностей иммунной системы, но и от степени активности ферментов, действующих на молекулярном уровне. Следует отметить, что для реализации бронхолегочных болезней в том числе и экологически обусловленных необходимо генетически-депо-

терминированное предрасположение. Для респираторных аллергозов - это иммуногенетические особенности, для токсических - ферментогенетические. С.Ю. Каганов (1996) приводит пример многодетной семьи, живущей в запыленном, сыром помещении. Из десяти - семь детей, отец, мать и дед имеют бронхиальную астму и гиперреактивность бронхов. Оказалось, что все больные дети являются носителями HLA-гаплотипа A1 B8 DR B1, ассоциированного с атопией. У здоровых же детей оказался другой набор HLA-антител. В нашей клинике наблюдалось двое идентичных близнецов с синхронной эозинофильной пневмонией, индуцированной мучным клещом, в то время как другие дети в семье остались интактными. С ферментогенетическими и иммуногенетическими особенностями организма можно связать, вероятно, индивидуальную чувствительность к воздействию экологических факторов, возникновение болезни только у отдельных членов семьи, минуя остальных, несмотря на одинаковые условия проживания.

Кроме эпидемического и популяционного подхода к диагностике экологически обусловленных заболеваний следует использовать методы профессиональных патологов, перенося их не только на рабочих экзогопасных производств, но и на проживающую в ареале населения. Используя специфический вариант реакции связывания комплемента, ряд авторов (Каганов С.Ю., Мизерницкий Ю.Л.) выявляют сесибилизацию к промышленным химическим аллергенам (никель, хром, формальдегид). Для определения активных радикалов используются хемилюминометры. Много дает для постановки диагноза определение тяжелых металлов в тканевых средах. Нужно сказать, что диагностические методы для безусловной доказательности тех или иных загрязнений окружающей среды в развитии заболевания требуют дальнейшей разработки.

Следует помнить, что экологические влияния нельзя не учитывать, но и не нужно переоценивать.

Как и все разделы экологической пульмонологии, раздел терапевтической коррекции находится в стадии развития. Однако основные направления уже вырисовались. Это прежде всего использование элиминационного эффекта. Прекращение или ограничение контактов с причинно-значимыми агентами - необходимое условие успешного лечения всех экологически обусловленных заболеваний легких. Это - изменение профиля работы, места жительства, выезды в санаторные зоны, широкое использование энтеросорбентов, рациональное питание экологически чистыми продуктами и питьевой водой. При доказанном иммунопатологическом процессе эффективна иммуномодулирующая терапия. Получило широкое развитие использование нового класса фармакологических препаратов, нормализующих продукцию АФК, - антиоксидантов.

23

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА С ИНГАЛИРОВАННЫМ АУТОГЕМОГЛОБИНОМ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Шилко В.И., Уханов В.С.

Уральская государственная медицинская академия,
г. Екатеринбург

Одним из центральных вопросов пульмонологии остается функция очищения легких, характеризуемая состоянием мукоцилиарного аппарата. Не прекращаются поиски новых методов ее оценки. Наряду с широко известными скрининговыми методиками (сахариновый тест, тест с метиленовой синью) мы применили тест ингалированным аутогемоглобином. Этот метод позволяет качественно оценить состояние мукоцилиарного клиренса с высокой степенью достоверности при отсутствии побочных эффектов (лучевая нагрузка при радиоизотопном исследовании и др.).

Исследование было проведено у 13 больных детей с различными вариантами бронхолегочной патологии в остром периоде заболевания (острый бронхит - 5 детей, острая пневмония - 5, хронические неспецифические заболевания легких - 3 ребенка). При этом были получены следующие данные: сред-