

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгаков С. А. Синтетические опиоидные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1988.
2. Васильева Е. В., Сухих Г. Т., Виноградов В. А. и др. // Тер. арх.— 1984.— № 10.— С. 120—125.
3. Виноградов В. А., Смагин В. Г., Титов М. И. Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.— М., 1986.— С. 3—7.
4. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. Лиганды опиатных рецепторов.— М.: Наука, 1988.
5. Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 3—8.
6. Яглов В. В., Лоцилов Ю. А. // Гиг. труда.— 1988.— № 6.— С. 38—41.
7. Barnes P. J. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. 77—80.
8. Barnes P. J. // Experientia (Basel).— 1987.— Vol. 43., N 7.— P. 832—839.
9. Carstairs I. R., Barnes P. J. // J. Pharmacol. exp. Ther.— 1986.— Vol. 239.— P. 249—255.
10. Chapman I. D. et al. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 113—120.
11. Clements J., Funder J. // Endocrinology.— 1982.— Vol. 111.— P. 2097—2102.
12. Itoh N., Obato K. et al. // Nature.— 1983.— Vol. 304.— P. 547—549.
13. Krieger D. T. // Fed. Proc.— 1988.— Vol. 39.— P. 2937—2941.
14. Rogers D. F., Barnes P. J. // Lancet.— 1989.— Vol. 29.— P. 930—931.
15. Sapru H. N. et al. // J. Pharmacol. exp. Ther.— 1981.— Vol. 217.— P. 228—234.

Поступила 18.12.90

REGULATORY PEPTIDES AS POSSIBLE PHARMACOLOGICAL AGENTS IN PULMONOLOGY

S. A. Bulgakov, I. V. Gomogorov

Summary

The article compiles data on neuropeptide impact upon respiratory function, including the impact upon tonus and motorics of the bronchi, bronchial patency and secretion, the tonus of pulmonary and peripheral blood vessels in normal and abnormal conditions. In particular, the influences of such regulatory peptides as vasoactive intestinal peptide (VIP), histidin-methionin peptide (HMP), bombesin, neurokinines, galantine, opiates are discussed. Findings concerning the role of non-cholinergic and non-adrenergic transmission and possible participation of biologically active substances as neurotransmitters are presented. The development of new pharmacological compounds based on regulatory peptides, in particular, for the treatment of lung abnormalities, primarily bronchial asthma, is also discussed.

Лекции

© Б. Т. ВЕЛИЧКОВСКИЙ, 1991

УДК 616.24:614.7

Б. Т. Величковский

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ¹

НИИ пульмонологии МЗ РСФСР, Москва

В своем сообщении хотелось бы осветить три вопроса: обосновать необходимость выделения в легочной патологии особого раздела — экологической пульмонологии, проанализировать характер молекулярных и клеточных механизмов развития подобных заболеваний органов дыхания и, наконец, показать, какие новые подходы открывает экологическая пульмонология при рассмотрении стратегии снижения антропогенной химической нагрузки на население и в терапии.

Проблема экологической пульмонологии возникла в связи с глубокими изменениями среды обитания человека. Благодаря своей производственной деятельности, человечество превратилось в природопреобразующую силу, влияние которой

стало проявляться быстрее и сильнее, чем ход естественной эволюции биосферы. В еще большей мере скорость развития техногенных изменений биосферы обгоняет адаптационные онто- и филогенетические возможности человеческого организма.

В этой критической ситуации принципиальное значение имеет выделение в биосферных процессах звена, наиболее опасного для здоровья человека. Здесь пока наблюдается явное разночтение в подходах и оценках. С точки зрения сохранения постоянства природной среды — воздуха, воды и почвы — критической средой является гидросфера, куда в конечном итоге аккумулируются основные загрязняющие агенты. С точки зрения сохранения постоянства внутренней среды живых существ критическим путем проникновения чужеродных веществ (ксенобиотиков) в организм являют-

¹ Лекция, прочитанная на I Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания, Киев, октябрь 1990 г.

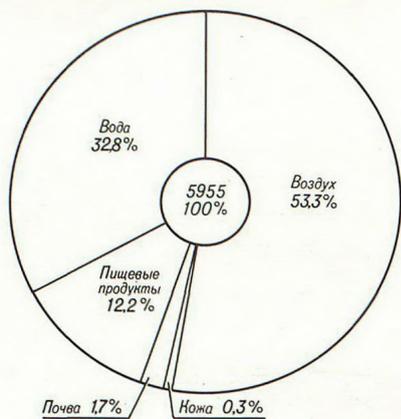


Рис. 1. Количество санитарных стандартов в СССР, ограничивающих содержание вредных веществ в различных объектах окружающей среды

никновении через легкие в 10 раз выше, чем через органы пищеварения.

Загрязнение атмосферного воздуха влечет за собой многочисленные негативные последствия: снижается урожай и ухудшается качество сельскохозяйственной продукции, от кислотных дождей гибнут леса, разрушаются строения, памятники архитектуры и зодчества и др. Но самым грозным результатом является ущерб, наносимый здоровью населения.

Проникновение большого числа вредных веществ через органы дыхания в наши дни привело к существенному изменению состояния организма, возросла сенсбилизация населения, широкое распространение получили хронический бронхит и такие редкие прежде формы легочной патологии, как различные альвеолиты, гранулематозы и интерстициальные фиброзы. Увеличилось число больных бронхиальной астмой, относящейся к наиболее тяжелым проявлениям аллергии. Особую тревогу вызывает возрастание числа больных раком легкого, который по своей распространенности у мужчин выходит на первое место среди всех онкологических заболеваний. Перечисленные обстоятельства предопределяют необходимость привлечения внимания к экологической пульмонологии.

Все респираторные заболевания по этиологическому признаку могут быть разделены, по видимому, на четыре группы: инфекционная и паразитарная патология легких, врожденные и наследственные поражения органов дыхания, травматические повреждения, заболевания от воздействия вредных факторов окружающей среды. Таким образом, экологическую пульмонологию можно определить как раздел легочной патологии, изучающий заболевания респираторных органов, вызываемые химическими и физическими факторами окружающей среды как профессионального, так и непрофессионального генеза.

С какими клеточными и молекулярными механизмами связано развитие неспецифических заболеваний легких под влиянием факторов окружающей среды? В защите органов дыхания от неблагоприятных воздействий участвуют несколько взаимосвязанных систем и механизмов. К важнейшим из них относятся:

система кондиционирования и механической очистки воздуха на поверхности дыхательных путей;

мукоцилиарный механизм удаления бронхиального секрета, содержащего экзогенные включения;

клеточные системы захвата, биотрансформации и обезвреживания инфекционных возбудителей, твердых и жидких аэрозолей, паров и газов.

При этом поглощение лиофильных и гидрофильных химических веществ, а также растворимых паров и газов осуществляется путем пиноцитоза альвеолярными макрофагами, а также клетками эндотелия слизистой оболочки дыха-

ся накопление и циркуляция их в пищевых цепях.

Однако эти краеугольные камни экологии по отношению к человеку в наши дни поколеблены. О чем конкретно идет речь? Изменилось соотношение различных путей поступления чужеродных веществ в организм. На всем протяжении эволюции главными воротами проникновения в организм ксенобиотиков оставался желудочно-кишечный тракт. Для обезвреживания проникающих из кишечника в кровь чужеродных веществ у людей и животных служит печень. Этот мощный «химический завод» обеспечивал сохранение постоянства внутренней среды организма. Теперь положение коренным образом изменилось. Если принять за 100 % все количество химических соединений, для которых в результате токсикологических исследований установлены лимитирующие их величины в объектах окружающей среды, то на долю веществ, проникающих с воздухом через органы дыхания, придется 53,3 % (рис. 1). В атмосферный воздух ежегодно выбрасываются миллионы тонн пыли, оксида углерода, диоксида серы, сотни тысяч тонн других химических веществ. По этим причинам более половины ксенобиотиков сейчас поступают в организм через органы дыхания, за которыми своего химического зaslona нет. Поэтому организм человека значительно более чувствителен к проникновению в него токсических веществ через легкие, чем через желудочно-кишечный тракт. На это указывает, в частности, большое различие предельно допустимых концентраций (ПДК) фторидов в воздухе и воде водоемов:

Вода водоемов	1,5 мг/л
Воздух рабочей зоны	0,5 мг/м ³
Атмосферный воздух	0,02 мг/м ³

Если учесть объемы выдыхаемого за сутки воздуха (2000 л) и выпиваемой жидкости (1,5 л), то чувствительность организма к фтору при про-

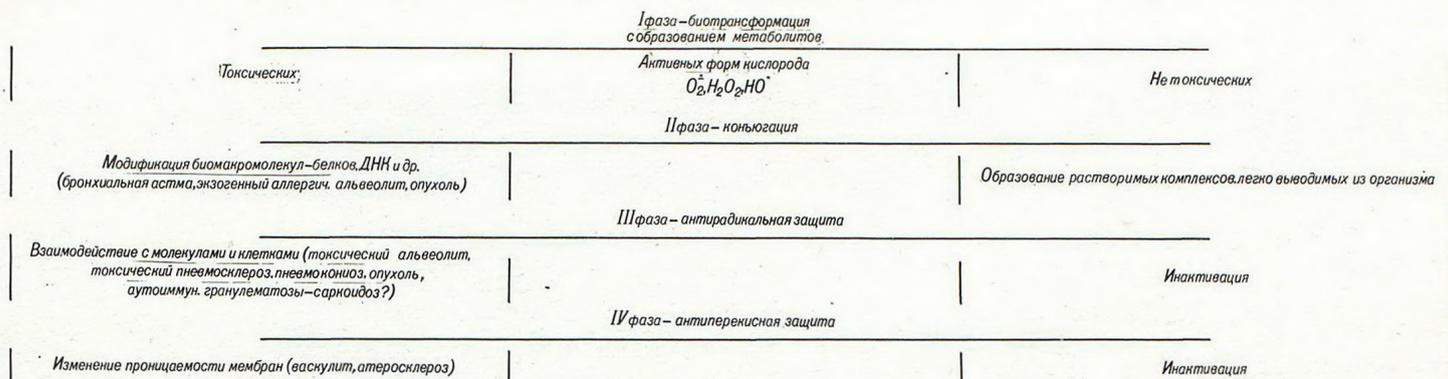


Рис. 2. Основные этапы метаболизма ксенобиотиков в организме

тельных путей и легочных капилляров. Карпускулярные ксенобиотики, как и возбудители инфекций, фагоцитируются моно- и полинуклеарами.

Бытует представление, что химические вещества быстро всасываются из респираторного тракта в кровь и поэтому нет необходимости изучать их метаболизм в легочной ткани. Такому подходу, однако, противоречит преимущественно легочная локализация патологических процессов, вызываемых вдыхаемыми ксенобиотиками. Развитие их теснейшим образом связано с особенностями биотрансформации и детоксикации чужеродных веществ именно в органах дыхания.

Когда в начале 60-х годов была обнаружена универсальная ферментная монооксигеназная система — цитохром P₄₅₀, казалось, что наконец найден тот механизм, благодаря которому все живущее на Земле может противостоять губительному действию химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Она представлялась совершенным, целесообразным приспособлением, с помощью которого организм полностью защищается от неблагоприятного химического окружения, если количество поступающих токсических веществ не превышает «производительности» системы. Естественно поэтому, что токсикология сосредоточила свое внимание на обосновании ПДК.

Однако дальнейшее изучение метаболизма ксенобиотиков показало, что действительное положение вещей далеко не такое благоприятное. Выяснилось, что имеются соединения, которые в результате биотрансформации образуют метаболиты, обладающие большим цитотоксическим действием, чем исходные продукты.

Механизм обезвреживания ксенобиотиков в самом общем виде можно представить как систему, состоящую условно из четырех звеньев: биотрансформации, конъюгации, антирадикальной и антиперекисной защиты (рис. 2).

Условность этой схемы заключается в том, что детоксикация различных веществ не обязательно включает все эти фазы. При действии лио-

фильных ксенобиотиков функционируют все четыре звена. Многие гидрофильные ксенобиотики вступают непосредственно во вторую фазу, образуя малотоксичные, легко выводимые из организма конъюгаты без предварительной биотрансформации. При действии фиброгенных пылей, а также химических веществ — прооксидантов, таких как озон, оксиды азота, сразу происходит генерация активных форм кислорода.

Итак, уже на первой фазе — биотрансформации, общей задачей которой является увеличение растворимости окисляемых молекул, на цитохроме P₄₅₀ и, особенно, на его разновидности P₄₄₈ возможно образование как нетоксичных, так и токсичных соединений. К примеру, все химические канцерогены по данному признаку могут быть разделены на две группы. Одни являются злокачественными *per se*, без предварительной активации. Другие — их значительно больше — нуждаются в активации на монооксигеназах. Это полициклические ароматические углеводороды, амины, амиды, смолистые погоны табачного дыма и др. Известно уже 250 химических соединений, метаболиты которых, изменяя структуру ДНК, приводят к мутациям и злокачественному росту. Набор оксигеназ в каждой клетке весьма специфичен. В легких, аккумулирующих основное количество указанных углеводородов, содержится повышенное количество P₄₄₈, что нельзя не связать с высокой чувствительностью их к химическим канцерогенам.

Другие токсичные промежуточные метаболиты во второй фазе детоксикации взаимодействуют не с ДНК, а с белками, приводя к образованию аллергенов техногенной природы. Именно такие аллергены обусловили стремительное возрастание патологической гиперчувствительности населения, развитие как бронхиальной астмы, так и экзогенных аллергических альвеолитов. Еще четверть века назад проблема аллергии рассматривалась исключительно с позиции индивидуальной повышенной чувствительности организма. Изучение химических аллергенов в корне изменило этот

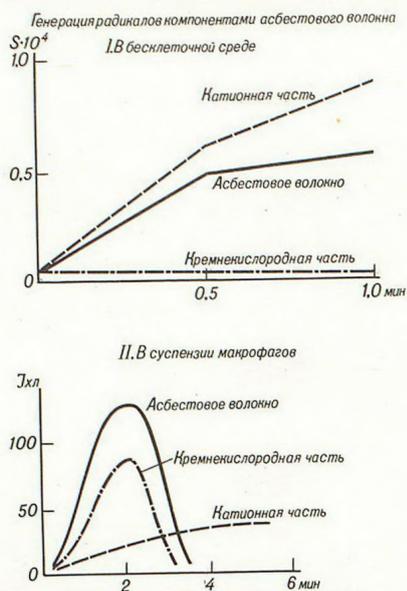


Рис. 3. Генерация радикалов компонентами асбестового волокна

подход. Была показана прямая зависимость-сенсibiliзирующего действия аллергенов от дозы (концентрации) и времени воздействия на организм. При повышении дозы и длительности воздействия опасность развития гиперчувствительности увеличивается. Конечно, индивидуальная чувствительность при этом не теряет своего значения, но она сказывается на изменении количества и времени воздействия аллергена, необходимого для развития патологического эффекта.

Третье звено системы обезвреживания ксенобиотиков связано с образованием активных форм кислорода (АФК): O_2^- , H_2O_2 , HO^{\cdot} . Как стало известно в последние годы, генерация АФК относится к нормальным физиологическим процессам, сопряженным с изменением проницаемости клеточных мембран: сперматогенезу, нервному возбуждению, работе органов зрения и, главное, фагоцитозу. При контакте возбудителя инфекции или пылевой частицы с мембраной фагоцита так интенсивно повышается уровень потребления кислорода, что это явление получило название «дыхательный взрыв». И практически весь этот дополнительный кислород не имеет никакого отношения к энергетическим потребностям клетки. Особые ферментные системы фагоцита изменяют электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие защиты клетки — кислородные радикалы. Но если для микробного, вирусного или грибкового возбудителя они губительны, то пылевая частица к ним нечувствительна. На поверхности пылевых частиц особо опасных минералов, например асбеста, протекает даже каталитическая реакция превращения всех АФК в наиболее химически активную группу — гидроксильный радикал.

На верхней половине рис. 3 показана эта каталитическая способность асбеста в растворе и ее обусловленность катионной составляющей волокна. При контакте хризотил-асбеста с макрофагами (нижняя половина рисунка) процесс развивается по-иному. Кремнекислородный скелет минерала вызывает выброс из фагоцита АФК, а на поверхности волокна они превращаются в гидроксильный радикал. Поэтому нативное волокно в наибольшей степени опасно для организма. С образованием гидроксильного радикала связана как мутагенная активность, так и, по-видимому, канцерогенный эффект асбестового волокна. В этом случае 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 третьем этапе дезинтоксикации возможно развитие патологических изменений органов дыхания, носящих характер токсического альвеолита, токсического пневмосклероза, а также аутоиммунных заболеваний. В последнем случае из всех АФК наибольшего внимания заслуживает пероксид водорода, способный осуществлять окислительную модификацию белков. Возможно, именно в этом кроется загадка механизма развития в легких ряда гранулематозов, в том числе саркоидоза. Исследование указанного механизма аутоиммунизации представляется нам перспективным.

Последняя четвертая фаза трансформации ксенобиотиков может приводить к резкой активации процесса перекисного окисления липидов клеточных мембран. Подобные изменения достаточно широко освещены в литературе и нет необходимости останавливаться на них более подробно.

В заключение хотелось бы подчеркнуть три момента. У человека обнаружена высокая индивидуальная вариабельность ферментных систем метаболизма ксенобиотиков. Даже у здоровых она может различаться на порядки величин. Таким образом расширяется понимание причин различной индивидуальной чувствительности организма. Не одинаковая восприимчивость человека к заболеваниям легких, вызываемых чужеродными химическими веществами, зависит не только от индивидуальных особенностей иммунной системы, но и степени активности ферментов окисления токсических соединений.

Функционирование систем биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков носит вероятностный характер. Поэтому в согласии с соответствующими законами математики при длительном одновременном воздействии на органы дыхания двух или нескольких чужеродных веществ эффект всегда больше, чем сумма индивидуального влияния каждого из них в отдельности. А это значит, что для предотвращения хронических экологически обусловленных заболеваний следует не только снижать концентрацию токсических веществ по

ПДК, но и уменьшать само число ксенобиотиков в окружении человека. Указанный вывод не следует воспринимать как призыв к торможению технического прогресса. Напротив, он должен развиваться более интенсивно, чтобы обеспечивать улучшение качества жизни не увеличением числа химических веществ, а повышением их специфической активности и малотоннажности.

И последнее. Развиваемые нами представления о роли АФК в патологии теперь получили возможность широкой клинической проверки. В этом году у нас в стране начат выпуск первой в мире портативной модели хемилиуминометра, пригодного для массовых экспедиционных исследований

радикального статуса человека. Идеи экологической пульмонологии позволили впервые создать препараты для профилактики и лечения асбестоза, одной из форм токсического пневмосклероза, вызываемого блеомицином, и найти пути для коренного усовершенствования одного из перспективных противораковых средств. Полагаю, что изучение нового класса фармакологических препаратов, нормализующих процессы продукции АФК в организме больного, в ближайшие 5 лет получат широкое развитие во всем мире. На Западе этот бум уже нарастает.

Поступила 05.01.91

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-006.443-07

*А. И. Синопальников, В. А. Байков, В. С. Кабанов, Ю. К. Дмитриев,
В. К. Жильцов, М. А. Архипов*

СЛУЧАЙ ГИСТИОЦИТОЗА X

Кафедра терапии (нач.— профессор В. Т. Ивашкин) военно-медицинского факультета при ЦОЛИУВ на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко (нач.— канд. мед. наук Н. Л. Крылов)

Гистиоцитоз X (термин предложен впервые L. Lichtenstein в 1953 г.) объединяет группу заболеваний, основным морфологическим субстратом которых является развитие гранулематозной пролиферации гистиоцитарных элементов с выраженной эозинофильноклеточной реакцией в костной ткани, лимфатических узлах, внутренних органах, костном мозге и т. д. Своеобразной визитной карточкой этой патологии является наличие в цитоплазме гистиоцитов т. н. гранул Бирбека, или X-гранул [5].

Весь полиморфизм клинических и гистологических проявлений болезни традиционно описывается в рамках трех относительно самостоятельных нозологических форм: острого диссеминированного гистиоцитоза X (болезнь Абта — Леттерера — Сиве), хронического подострого гистиоцитоза X (болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена) и очагового гистиоцитоза X (эозинофильная гранулема) [1, 5].

Несмотря на достаточно подробное описание различных клинико-морфологических проявлений гистиоцитоза X [2, 3, 4], это заболевание по-прежнему относят к числу раритетов не только в практике общетерапевтических, но и специализированных, в частности пульмонологических, ста-

ционаров. Поэтому знакомство широкой врачебной аудитории с каждым новым случаем данной патологии представляет несомненный практический интерес. Ниже приводим наше наблюдение.

Больной О., вѐннослужащий, 33 лет, находился в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко со 2.10 по 11.11.89. Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало клинически бессимптомными рентгенологическими изменениями в виде перибронхиального и периваскулярного уплотнения легочной ткани двусторонней локализации, выявленными при проведении плановой крупнокадровой флюорографии органов грудной клетки в феврале 1987 г. В тот период данная рентгенологическая находка не получила должной трактовки, и легочная диссеминация была расценена как «остаточные явления после перенесенной пневмонии» (?).

В октябре 1988 г. после интенсивной физической нагрузки у больного внезапно появились сильные боли колющего характера в левой половине грудной клетки, усиливающиеся при дыхании, приступообразный непродуктивный кашель, одышка. При рентгенологическом исследовании был выявлен двусторонний пневмоторакс, более выраженный справа, с коллабированием легкого до 2/3 объема гемиторакса. На фоне повторно проводимых торакоцентезов удалось полностью эвакуировать свободный газ из плевральных полостей и расправить легочную ткань. И на этот раз клиническая ситуация не получила соответствующей оценки — в выписном