

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.891.2 – 008+616.895.3

Л.С. Васильева, Т.П. Филиппова

ДИСТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Один из факторов патогенеза прогрессирующих форм туберкулеза легких – дистресс-реакция, формирующаяся либо вследствие тяжелого альтеративного стрессогенного воздействия высоковирулентных патогенов, либо в результате поэтапного совокупного действия стрессоров различной природы. Альтератирующее действие дистресс-реакции максимально проявляется в стадию тревоги, существенно снижает резистентность организма и результативность противотуберкулезного лечения. Это приводит к истощению резервных возможностей организма и к высокой летальности больных. Ограничение дистресса с помощью стресс-лимитирующих препаратов помогает организму больного выйти из стадии тревоги с меньшими потерями и быстрее развернуть иммунный ответ против главного патогена – микобактерий туберкулеза, что в итоге повышает результативность базового лечения и выживаемость больных ПФТЛ.

Ключевые слова: прогрессирующее течение туберкулеза, адаптационные системы, стресс-лимитирующие препараты

DISTRESS IN PATHOGENESIS OF PROGRESSIVE FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

L.S. Vasiljeva, T.P. Filippova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

One of the factors of pathogenesis of progressive forms of pulmonary tuberculosis is distress reaction forming on account of severe alterative stressogeneous influence of high virulent pathogens or as a result of phased combined influence of stressors of different nature. Alterative influence of distress reaction at most becomes apparent at the stage of anxiety, it essentially decreases resistance of organism and effectiveness of antituberculous treatment. It leads to exhaustion of auxiliary opportunities of organism and high mortality. The limitation of distress by the use of stress limitative medications helps the patient's organism get out of the stage of anxiety with less loss and display immune answer against main pathogen – tuberculosis mycobacteria faster, what as a result increases effectiveness of basic treatment and survival of patients with progressive forms of pulmonary tuberculosis.

Key words: progressive course of tuberculosis, adaptation systems, stress limitative medications

В 1992 г. в Российской Федерации началось ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, проявившееся не только значительным ежегодным увеличением заболеваемости, но и беспрецедентным для мирного времени ростом числа больных с прогрессирующими формами туберкулеза легких (ПФТЛ) [12, 14, 23].

Понятие ПФТЛ включает различные по генезу обширные казеозно-деструктивные поражения легочной ткани: казеозную пневмонию, неуклонно прогрессирующий фиброзно-кавернозный, распространенный инфильтративный туберкулез легких, а также милиарный и крупноочаговый диссеминированный процессы [10]. Все ПФТЛ объединяются характерными клиническими проявлениями – острым началом, резко выраженной токсемией, высокой интенсивностью легочных проявлений заболевания и склонностью к прогрес-

сированию даже на фоне интенсивной противотуберкулезной терапии.

По данным Н.А. Жук (2003), удельный вес распространенных форм туберкулеза среди впервые выявленных больных в отдельных регионах России достигает 70 % и имеет тенденцию к нарастанию [11]. Доля казеозной пневмонии – наиболее тяжелого клинического варианта прогрессирующего туберкулеза – составляет 32–38 % от всех случаев ПФТЛ при выявлении заболевания, увеличиваясь до 50–60 % в течение первого года за счет прогрессирования диссеминированных и инфильтративных процессов [12].

Лечение ПФТЛ затруднено в первую очередь высокой частотой химиорезистентности возбудителя, выявляемой, по данным А.Г. Хоменко и соавторов (1999), у 62,1 % больных этой группы [10]. Более того, почти у половины бактериовыделите-

лей, которыми являются 94,2 % больных с ПФТЛ, определяется устойчивость микобактерий к двум и более противотуберкулезным препаратам, наиболее часто — к самым эффективным — изониазиду, рифампицину и стрептомицину [10]. Сочетание полихимиорезистентности и быстрого роста возбудителя на питательных средах с обильным характером бактериовыделения свидетельствует о высокой вирулентности и, в большинстве случаев, о принадлежности выделяемых больными с ПФТЛ микобактерий туберкулеза к штамму семейства Beijing, в последние годы широко распространенному на территории России [21].

Терапия ПФТЛ затрудняется также и сопутствующей патологией, которая определяется у 77 % больных этой группы [9], что, очевидно, отражает современную тенденцию к общему снижению уровня здоровья населения страны. Наиболее часто распространенные формы туберкулеза сочетаются с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, хронической обструктивной болезнью легких, гепатитами, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, значительно усугубляющими течение основного процесса [9].

Развитие прогрессирующего туберкулеза, как правило, сопровождается осложнениями: дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью (у 100 % больных с ПФТЛ), легочными кровотечениями (у 20,4 %), эмпиемой плевры (у 16,5 %), амилоидозом внутренних органов (у 9,7 %), спонтанным пневмотораксом (у 8,7 %), что также значительно снижает эффективность терапии [5].

Патогенетические механизмы развития прогрессирующего туберкулеза изучены недостаточно. В соответствии с современной концепцией, ведущим звеном патогенеза ПФТЛ является резкое угнетение иммунитета [10]. Характерной особенностью иммунодефицита при прогрессирующем туберкулезе являются структурно-метаболические нарушения иммунокомпетентных клеток, проявляющиеся дестабилизацией цитоплазматических и лизосомальных мембран на фоне активации внутриклеточных ферментных систем [20]. Попадая в зону специфического воспаления, такие клетки быстро и в большом количестве разрушаются, выделяя при гибели лизосомальные ферменты, простагландины, активаторы фибринолиза и другие биологически активные вещества, являющиеся медиаторами воспаления и способствующие быстрому развитию обширных казеозно-некротических изменений, что создает условия для бурного размножения микобактериальной популяции [10]. Низкая функциональная активность иммунокомпетентных клеток приводит к глубоким вторичным нарушениям в клеточном звене иммунитета — значительно уменьшается количество функционально-активных Т-лимфоцитов, возрастает концентрация иммуноглобулинов [20]. Эндотоксины активно размножающихся микобактерий и продукты тканевого распада, в свою очередь, оказывают дополнительное повреждающее действие на клеточные мембраны, что еще больше

затрудняет макрофагально-лимфоцитарные взаимодействия, вызывает резкое снижение синтеза интерлейкинов-1, 2, 12 и, по принципу «замкнутого круга», усугубляет иммунодефицит [10].

Проведенные гистохимические исследования резецированных участков легких показали, что зона отграничения казеозных масс представлена крайне скудной клеточной реакцией макрофагов и лимфоцитов с относительным преобладанием нейтрофилов, бактерицидная активность которых резко снижена [20].

У больных ПФТЛ выявляются нарушения в системе гемостаза — гиперфибриногенемия, сочетающаяся с высокими показателями фибринолитической активности плазмы, сопоставимыми с повышением всех параметров фибринолитической активности мокроты, что, по-видимому, связано с влиянием микобактериальных токсинов и продуктов распада тканей [18]. Необходимо отметить, что у 70,8 % больных этой категории определяется циркуляция типичных и измененных форм микобактерий в периферической крови [10]. Выявленным изменениям гемостаза соответствуют и патоморфологические данные, свидетельствующие о системном поражении микроциркуляторного русла с тромбогеморрагическими изменениями, ведущими к ишемии и быстрой некротизации пораженных участков легких [20].

С учетом известных механизмов развития ПФТЛ, в настоящее время предусматривается применение 2-этапной комбинированной химиотерапии с использованием 5-ти противотуберкулезных препаратов (в том числе — антибактериальных средств широкого спектра действия) в течение первых двух месяцев лечения, 4-х препаратов — в течение последующих 2-х месяцев, 3-х препаратов — в дальнейшем [10]. Имеются сведения о высокой результативности применения в лечении больных с ПФТЛ этиотропных препаратов по интермиттирующим схемам [13]. Параллельно рекомендуется использование дезинтоксикационных и иммуностимулирующих средств, коллапсотерапевтических методов лечения, корректоров дисбактериоза, антиоксидантов, антигипоксантов, оксигенотерапии, глюкокортикоидных гормонов, антикоагулянтов и витаминов [10].

В исследованиях Б.С. Кибрик и О.Г. Челноковой (2006) показана эффективность использования лимфотропного введения химиопрепаратов в сочетании с экстракорпоральной иммунофармакотерапией [12]. В.А. Черкасов и соавторы (2000) рекомендуют сочетать этиотропные средства с нестероидными противовоспалительными препаратами, дезагрегантами, гепарином, бронхолитиками, плазмаферезом, ультрафиолетовым облучением крови и внутривенными инфузиями альфетина [28]. Действующим веществом альфетина является белок б-фетопротеин, оказывающий иммуномодулирующий эффект путем усиления информационного контроля за реализацией генетической программы пролиферирующих клеток и, кроме того, обладающий свойством провод-

ника лекарственных средств в патологически измененные ткани. Использование комплекса препаратов, включающих альфетин, позволяет снизить летальность больных ПФТЛ с 61,5 до 20 % [28].

Данные отечественных источников литературы о результатах терапевтического лечения больных с ПФТЛ разноречивы. По данным ЦНИИТ, стабилизация процесса достигается у 80 % больных ПФТЛ, в том числе у 25 % больных с казеозной пневмонией [10]. В Новосибирском НИИ туберкулеза течение казеозной пневмонии удается стабилизировать у 84 % больных [13]. В то же время, в Пермской области летальность больных казеозной пневмонией составляет 54,1 % [28], в Саратовской области — 73,3 % [24], в Ярославской области — 77 % [12].

Летальные исходы, обусловленные, как правило, острым прогрессированием процессов на фоне интенсивной противотуберкулезной терапии, развиваются в большинстве случаев в течение первого месяца от момента выявления заболевания [6, 28]. По данным Бубочкина и соавторов (1999), среди умерших от туберкулеза впервые выявленных больных у 20,9 % смерть была зарегистрирована в первые 7 дней от момента госпитализации, у 37,4 % — после месячного курса терапии, у 38 % — после 11 — 12 месяцев стационарного лечения [6].

Общая картина прогрессирования ПФТЛ заключается в образовании множественных каверн различных размеров (вплоть до гигантских), переходе специфического воспаления на бронхи и окружающую легочную ткань, формировании распадающихся ацинозных и лобулярных фокусов сливной казеозной пневмонии [20].

Низкая результативность терапевтических мероприятий диктует необходимость более широкого применения хирургической тактики, рекомендуемой как при остром, неуклонном прогрессировании процессов, так и в плановом порядке — в отношении больных со стабилизированными формами ПФТЛ [1]. Однако и эффективность оперативного лечения ПФТЛ при выполнении сегментарных резекций не превышает 90 — 97 %, при пульмонэктомиях — 85 — 92 % [9]. Летальность больных в ранний послеоперационный период составляет 2,8 — 11 %, а частота рецидивов в течение последующих 5 лет — от 5 до 23 % [9]. Ю.М. Репин и соавторы (1998) указывают на особенное значение фактора лекарственной устойчивости возбудителя в отношении частоты отдаленных (до 10 лет) послеоперационных рецидивов заболевания, число которых на 58,2 % выше в группе больных, выделяющих химиорезистентные штаммы МБТ [19].

Все эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изыскания новых подходов к терапии ПФТЛ и, в первую очередь, учитывая высокую частоту лекарственной устойчивости возбудителя, к патогенетической терапии. Одним из таких подходов может являться изучение особенностей функционального состояния адаптационных (стресс-реализующих) систем, регулирующих им-

мунный гомеостаз и естественную реактивность макроорганизма [7].

Известно, что формирование общего адаптационного синдрома (ОАС или стресс-реакции) происходит в ответ на любые экстремальные воздействия [17, 22], в том числе — на развитие воспалительных процессов различной этиологии [7]. Стресс-реакция является фазовым процессом, состоящим из последовательно сменяющихся стадий тревоги, резистентности, истощения, и может протекать по физиологическому типу (эустресс) или патологическому типу (дистресс) [22]. Первая стадия ОАС (стадия тревоги) реализуется путем активации гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной (ГГАС) и симпато-адреналовой (САС) систем, соответственного резкого повышения продукции глюкокортикоидных гормонов (ГК) и катехоламинов (КА), вызывающих катаболизм биополимеров — гликогена, белковых структур, а также — фосфолипидов и липопротеидов, составляющих основу клеточных мембран, в том числе — в легочной и лимфоидной тканях [25]. Физиологический смысл активации катаболизма заключается в образовании молекул АТФ, необходимых для энергообеспечения повышенного уровня функционирования организма при стрессе [2, 17]. Обратной стороной этих приспособительных процессов является «цена адаптации» [17], проявляющаяся, в альтерации внутренних органов, в том числе, стромальных и эпителиальных структур паренхимы легкого, а также в обратимой инволюции тимуса и других органов иммуногенеза [15, 22, 25]. Стрессорные дозы ГК и КА оказывают прямое мембранодестабилизирующее (преимущественно, путем активации процессов перекисного окисления липидов) и цитолитическое действие на клетки крови — в первую очередь, на лимфоциты и эозинофилы, вызывая развитие выраженной лимфо- и эозинопении, усугубляющихся торможением пролиферативных процессов в органах кроветворения и стимуляцией хоуминга иммунокомпетентных клеток [15, 17]. Результатом перечисленных процессов является резкое угнетение клеточно-макрофагального звена иммунитета, сочетающееся с альтерацией легочной ткани [15, 22]. «Ценой адаптации» при стрессе являются и усиленный тромбоцитопоз, резкая активация системы вазопрессина, интенсификация реакций гомеостаза, приводящие к ишемии тканей, изменению реологических свойств крови, нарушению микроциркуляции, а в некоторых случаях — к развитию тромбогеморрагического синдрома [15].

Продолжительность стадии тревоги ОАС находится в прямой зависимости от силы и длительности стрессорного воздействия и определяет глубину стресс-реакции [7]. При тяжелом продолжительном действии стрессора (дистресс) первая стадия ОАС характеризуется максимальной длительностью, выраженной иммунодепрессией, преобладанием альтеративных изменений в тканях и может трансформироваться из звена адаптации в звено патогенеза многих инфекционных и неинфекцион-

ных заболеваний [7]. В частности, при обширной травме чрезмерная активация стресс-реализующих систем может пролонгировать течение острого периода неспецифического воспаления, увеличивая деструкцию тканей, что приводит к затяжному течению заболевания, интоксикации организма продуктами тканевого распада, генерализации инфекции, искажению хода воспалительного процесса в целом [7]. В такой ситуации длительное напряжение стресс-реализующих систем, как правило, приводит к снижению их компенсаторных резервов, и стадия тревоги дистресса может смениться стадией истощения, характеризующейся резким угнетением резистентности и часто заканчивающейся гибелью организма [22].

При умеренной силе стрессорного воздействия (эустресс) к концу стадии тревоги развивается рабочая гипертрофия аденогипофиза и надпочечников, которые начинают функционировать на новом метаболическом уровне с умеренно повышенной (в физиологических пределах) продукцией ГК и КА и преимущественной утилизацией липидов, что обеспечивает восстановление структуры и функции органов, значительное возрастание адаптации к исходному стрессорному воздействию [2].

Изучение состояния адаптационных систем у больных с ПФТЛ показало наличие гиперактивации ГГАС и САС, проявляющееся, в частности, в резком повышении продукции кортизола, коррелирующем с тяжестью течения заболевания [3]. До настоящего времени гиперкортизолемиа большинством исследователей рассматривалась как одно из проявлений физиологической стресс-реакции на развивающийся туберкулезный процесс, а динамическое снижение уровня гормона после 2–4-х месяцев противотуберкулезной терапии у выживших больных — как проявление истощения компенсаторных резервов ГГАС [3]. Вместе с тем, с позиции современного учения о стрессе эти известные факты можно трактовать как проявление при ПФТЛ не физиологической, а патологической дистресс-реакции с продолжительной гиперпродукцией основного гормона стресса, отражающей пролонгацию стадии тревоги ОАС и ее альтернативного действия.

Наличие дистресса у больных рассматриваемой группы было подтверждено проведенными нами совокупными исследованиями функционального состояния ГГАС и САС, показавшими не только высокий уровень сочетанной активации этих систем, но и наличие характерных для дистресса выраженных межсистемных корреляционных связей [26, 27, 29]. Нами было установлено, что уровень кортизола крови у больных с распространенными формами туберкулеза составляет $843,5 \pm 44,1$ нмоль/л, в 1,5 раза превышая верхнюю границу нормы показателя (600 нмоль/л) и в 2 раза — его средне-контрольное значение ($406,7 \pm 43,3$ нмоль/л, $P < 0,001$). Индекс вегетативного равновесия (ИВР), увеличение которого свидетельствует об активации САС [2], у больных с ПФТЛ составил $2034 \pm 220,9$ %/сек, превысив сред-

не-контрольное значение в 20 раз ($98,7 \pm 3,8$ %/сек). Выявленная прямая корреляция (r) между степенью активации ГГАС и САС ($r = +0,5$), свидетельствует о характерном для первой стадии дистресса высоком уровне централизации управления этими системами со стороны экстрагипоталамических структур [2].

У больных с ПФТЛ отчетливо прослеживается доминирующее влияние ГК и КА на состояние всех функций организма, в том числе, на систему крови, отмечаемое при стресс-реакции [15–17]. Выявляется классическая для стадии тревоги стресса отрицательная корреляция между концентрацией кортизола и относительным содержанием лимфоцитов и эозинофилов в периферической крови (соответственно $r = -0,4$ и $r = -0,68$), а также между уровнем ИВР и относительным числом эозинофилов ($r = -0,4$) [26, 27]. Наряду с этим, регистрируется нейтрофильный лейкоцитоз, который отражает высокую степень альтеративных процессов в организме и, в сочетании с эозинопенией и лимфоцитопенией, выявляемыми при ПФТЛ большинством авторов [4, 10, 26, 27], является достаточно веским доказательством развивающейся в организме больных патологической дистресс-реакции.

Для стадии тревоги дистресса типичны и выявляемые у больных с ПФТЛ тромбогеморрагический синдром, резкое повышение процессов ПОЛ, лабилизация и последующая деструкция лизосомальных и цитоплазматических мембран иммунокомпетентных клеток [10, 20], что приводит к нарушению микроциркуляции, а в последующем — к некротизации тканей в участках воспаления.

После 2–4-х месяцев специфической терапии концентрация кортизола динамически снижается до умеренно повышенных значений [3, 8], что по времени совпадает с клинико-рентгенологическими критериями положительной динамики основного процесса и может быть расценено как переход ОАС в стадию резистентности.

Учитывая высокий уровень летальности больных рассматриваемой группы, не исключено, что у впоследствии умерших пациентов не достигалось повышения резистентности организма, и пролонгированная стадия тревоги ОАС переходила в стадию истощения.

На сегодняшний день известны две основные причины развития дистресса — это либо длительное воздействие тяжелого стрессогенного фактора, либо наслаивающиеся друг на друга стресс-реакции, вызываемые последовательно действующими стрессорными факторами различной природы [7]. В формировании патологического стресса при прогрессирующих формах туберкулеза важнейшую роль, несомненно, играет интенсивность воздействия первичного стрессора, детерминированная массивностью и вирулентностью инвазированной инфекции. Так, по данным И.Я. Сахаровой и соавторов (2005), наиболее тяжелое течение заболевания регистрируется у больных, обильно выделяющих микобактерии с высокой жизнеспособно-

стью [21]. С другой стороны, формирование дистресса при ПФТЛ может быть обусловлено и развитием заболевания на фоне преморбидного стресса.

Известно, что пусковым механизмом текущей эпидемии туберкулеза в Российской Федерации явился глубокий социально-экономический кризис, связанный с распадом СССР [20]. Среди причин, вызвавших увеличение распространенности и утяжеление течения туберкулеза, М.И. Перельман (2004) особо выделяет значение экономического спада, военных конфликтов, миграционных процессов, роста числа безработных и лиц без определенного места жительства, увеличения преступности, снижения жизненного уровня населения, лишения людей социальных гарантий [20]. В исследованиях Л.Б. Худзик и соавторов (2001) показано, что развитию прогрессирующего туберкулеза наиболее подвержены лица с неудовлетворительной социальной адаптацией, включающей низкий уровень образования и материального достатка, занятость в сфере тяжелого неквалифицированного труда, злоупотребление алкоголем, отсутствие семьи, пребывание в исправительно-трудовых учреждениях [24].

Для определения патогенетического влияния совокупности социальных стрессогенных воздействий на тяжесть течения туберкулеза нами было проведено изучение уровня преморбидного стресса в группах больных с разными типами течения заболевания [30]. Исследование показало, что наиболее высокий уровень социальной стрессогенности, соответствующий $453,3 \pm 24,6$ баллам шкалы Холмса – Рейха ($183,9 \pm 14,6$ баллов в контрольной группе, представленной здоровыми лицами, $P < 0,001$), был выявлен у больных с ПФТЛ, а наиболее низкий, соответствующий $259,5 \pm 23,4$ баллам, — у больных с ограниченными формами туберкулеза [30]. Помимо этого, у больных с ПФТЛ выявлены выраженные прямые корреляционные связи между уровнем преморбидного стресса, степенью напряжения адаптационных систем и остротой течения заболевания [26, 27].

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что у значительного числа больных с ПФТЛ дистресс формируется в результате наложения стадии тревоги стресса, вызванного туберкулезом, на стадию тревоги преморбидной стресс-реакции, связанной, преимущественно, с влиянием социальных факторов. Учитывая, что максимальное альтерирующее действие стресса проявляется именно в стадию тревоги, можно полагать, что преморбидная активация стресс-реализующих систем, на фоне которой развивается туберкулез у больных этой группы, способствует утяжелению течения заболевания. Развивающееся тяжелое туберкулезное воспаление, в свою очередь, вызывает пролонгирование стадии тревоги стресс-реакции, формируя в патогенезе заболевания «порочный круг», создающий основу для быстрого распространения патологического процесса [26, 27].

В настоящее время для оптимизации течения различных заболеваний, сопровождающихся

чрезмерной активацией стресс-реализующих систем, считается целесообразным использовать методы коррекции развития ОАС, направленные на ограничение продолжительности и интенсивности стадии тревоги стресс-реакции [7, 15, 17, 25]. Наиболее эффективным и широко апробированным методом коррекции ОАС является стресс-лимитирующая терапия, предложенная Ф.З. Меерсоном [17]. Методика основана на фармакологическом увеличении мощности центральных эндогенных стресс-лимитирующих систем организма (ГАМК-эргической, глицин-эргической, опиоид-эргической) путем введения метаболитов и медиаторов этих систем в сочетании с периферическими стресс-протекторными препаратами [17]. Стресс-лимитирующие препараты (СЛП) уменьшают выход рилизинг-факторов гипоталамуса и, соответственно, продукцию АКТГ и гормонов стресса, оказывают противовоспалительный, пульмопротекторный и иммуномодулирующий эффекты [7, 15, 17, 25].

Логическим продолжением проведенного анализа литературы по вопросу о роли дистресса в патогенезе ПФТЛ является предположение о целесообразности применения комплекса СЛП в патогенетической терапии больных с прогрессирующим туберкулезом с целью оптимизации защитных реакций организма и повышения результативности лечения больных с ПФТЛ. Этот подход был апробирован нами в лечении 30 больных с ПФТЛ [8], которым, наряду с базовым лечением, назначались СЛП (оксибутират натрия, глицин, альфа-токоферол и даларгин). Уже через 2 недели после начала лечения у больных снижалась величина ИВР и концентрация кортизола, нормализовалось общее количество лейкоцитов (в том числе, эозинофилов и палочкоядерных нейтрофилов), увеличивалось количество лимфоцитов, значительно уменьшалась СОЭ, что в совокупности свидетельствует о переходе стадии тревоги в стадию резистентности ОАС и снижении интенсивности специфического воспалительного процесса. Клинические проявления туберкулеза коррелировали с динамикой развития ОАС: переход стадии тревоги в стадию резистентности сопровождался улучшением общего состояния больных, снижением интенсивности интоксикационного синдрома и, в конечном итоге — повышением выживаемости больных с 43,75 до 100 %, что, вероятно, в значительной мере обусловлено уменьшением каталитического и альтерирующего действия гормонов стресса.

Таким образом, анализ современной литературы по проблеме патогенеза и терапии ПФТЛ позволяет рассматривать в качестве одного из важных патогенетических факторов развития ПФТЛ дистресс-реакцию, формирующуюся либо вследствие тяжелого альтеративного стрессогенного воздействия высоковирулентных патогенов, либо в результате поэтапного совокупного действия нескольких стрессоров. Альтерирующее действие дистресс-реакции, максимально проявляющееся в

стадию тревоги, существенно снижает резистентность организма и результативность противотуберкулезного лечения. Это приводит к истощению резервных возможностей организма и к высокой летальности больных ПФТЛ. Ограничение альтернирующего действия дистресса с помощью стресс-лимитирующих препаратов помогает организму больного выйти из стадии тревоги дистресса с меньшими потерями, быстрее перестроить метаболизм в соответствии с потребностями клеток, участвующих в защитных реакциях, развернуть иммунный ответ и, как результат, повысить резистентность организма к главному патогену — микобактериям туберкулеза. В конечном итоге, это повышает выживаемость больных ПФТЛ и результативность базового лечения. Применение стресс-лимитирующей терапии в комплексном лечении ПФТЛ может внести существенный вклад в решение одной из острых проблем, стоящих перед фтизиатрами сегодняшней России, — повышения эффективности лечения, снижения летальности и числа больных с ПФТЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андренко А.А. Хирургическое лечение больных с запущенными формами двустороннего деструктивного туберкулеза / А.А. Андренко, В.А. Краснов, Н.Г. Грищенко // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 2. — С. 32 — 35.
2. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.М. Клецкин. — М.: Наука, 1984. — 220 с.
3. Баласанянц Г.С. Показатели эндокринного статуса у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких / Г.С. Баласанянц, М.С. Греймер, Л.С. Шпанская // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 6. — С. 41 — 44.
4. Баласанянц Г.С. Показатели общего анализа крови в оценке состояния больных казеозной пневмонией / Г.С. Баласанянц // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 41 — 45.
5. Брунова А.В. Состояние центральной гемодинамики у больных с остро прогрессирующими и распространенными формами туберкулеза легких / А.В. Брунова, А. Эргешов // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 2. — С. 13 — 14.
6. Бубочкин Б.П. Клинико-морфологическая характеристика летальных случаев у больных туберкулезом / Б.П. Бубочкин, П.Н. Новоселов, И.П. Еловских // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 6. — С. 50 — 53.
7. Васильева Л.С. Закономерности развития и пути коррекции воспалительного процесса при стрессе и активации стресс-лимитирующих систем организма: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — Иркутск, 1995. — 31 с.
8. Васильева Л.С. Оценка влияния комплекса стресс-лимитирующих препаратов на систему иммунитета и эффективность лечения больных с прогрессирующим течением туберкулеза легких

/ Л.С. Васильева, Т.П. Филиппова // Сибирь — Восток. — 2006. — № 11. — С. 14 — 19.

9. Елькин А.В. Результаты хирургического лечения больных прогрессирующим туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями / А.В. Елькин, Ю.М. Репин, Ю.Н. Левашев // Пробл. туберкулеза. — 2005. — № 11. — С. 22 — 25.

10. Диагностика, клиника и тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях / А.Г. Хоменко, В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, А.А. Корнеев и др. // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 1. — С. 22 — 27.

11. Жук Н.А. Причины неэффективного лечения больных туберкулезом / Н.А. Жук // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 4. — С. 34 — 37.

12. Кибрик Б.С. Особенности диагностики раннего варианта казеозной пневмонии / Б.С. Кибрик, О.Г. Челнокова // Пробл. туберкулеза. — 2006. — № 1. — С. 28 — 32.

13. Краснов В.А. Клинико-морфологическая характеристика впервые выявленной казеозной пневмонии и ее исходов в условиях современной антибактериальной терапии / В.А. Краснов, А.Г. Пантелеева // Пробл. туберкулеза. — 1998. — № 6. — С. 29 — 32.

14. Лазарева Я.В. Казеозная и инфильтративно-казеозная пневмония при компьютерной томографии / Я.В. Лазарева // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 1. — С. 32 — 35.

15. Макарова О.А. Стресс-индуцированные нарушения в системе крови и их коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2003. — 20 с.

16. Малышев В.В. Изменения уровня эозинофилов, кортикостерона и метаболизма катехоламинов в динамике эмоционально-болевого стресса / В.В. Малышев, В.А. Петрова, Б.Н. Манухин // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1985. — Т. 99, № 3. — С. 267 — 269.

17. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. — М.: Наука, 1981. — 278 с.

18. Морозова Т.И. Защитные системы крови у больных казеозной пневмонией / Т.И. Морозова, В.И. Завалев, А.В. Абузов // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 2. — С. 7 — 8.

19. Отдаленные результаты сложных полисегментарных резекций легких по поводу туберкулеза с множественной локализацией / Ю.М. Репин, А.В. Елькин, Т.Ф. Оттен, Т.Б. Ряснянский и др. // Пробл. туберкулеза. — 1998. — № 6. — С. 26 — 29.

20. Перельман М.И. Фтизиатрия / М.И. Перельман, В.А. Корякин, И.В. Богдельникова. — М.: ОАО «Издательство Медицина», 2004. — 519 с.

21. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких / И.Я. Сахарова, Б.М. Ариэль, Л.А. Скворцова, Б.Е. Кноринг и др. // Пробл. туберкулеза. — 2005. — № 11. — С. 14 — 17.

22. Селье Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. — М.: Прогресс, 1982. — 121 с.

23. Современная характеристика распространенных и остро прогрессирующих форм туберкулеза легких / Д.О. Саин, Цымбаларь, Л.П. Рывняк, И.Н. Хайдарлы и др. // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 1. — С. 27–29.

24. Социальные и клинические характеристики прогрессирующих форм туберкулеза легких в Саратове и Саратовской области / Л.Б. Худзик, Л.Э. Панкратова, Б.Н. Рябов, Ю.В. Выгодчиков // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 6. — С. 24–27.

25. Украинская Л.А. Стресс-индуцированная альтерация легких и ее коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: Дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2002. — 194 с.

26. Филиппова Т.П. Взаимосвязь между функциональной активностью основных адаптационных систем и течением туберкулеза легких / Т.П. Филиппова, Л.С. Васильева // Бюллетень Восточно-Сибирского Научного Центра Сибирского Отделения РАМН. — 2005. — № 7. — С. 136–141.

27. Филиппова Т.П. Особенности течения туберкулеза легких в условиях социально-экономического кризиса и в докризисный период / Т.П. Филиппова, Л.С. Васильева // Сибирь — Восток. — 2006. — № 9. — С. 36–41.

28. Черкасов В.А. Непосредственные результаты консервативной терапии больных казеозной пневмонией / В.А. Черкасов, С.А. Степанов, А.В. Дымова // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 2. — С. 26–28.

29. Filippova T.P. The interconnection between condition of stress-realizing systems of organism and nature of course of pulmonary tuberculosis / T.P. Filippova, L.S. Vasiljeva, A.V. Kochkin // The eleventh international symposium of the Japan — Russia medical exchange: Niigata, 2004. — P. 389.

30. The influence of premorbid stressogenic factors upon development of pulmonary tuberculosis / T.P. Filippova, L.S. Vasiljeva, S.N. Shugaeva, A.V. Kochkin // The eleventh international symposium of the Japan — Russia medical exchange: Niigata, 2004. — P. 390.