

Л.С. Васильева, Т.П. Филиппова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

У больных с прогрессирующим туберкулезом легких выявлена стадия тревоги дистресс-реакции, что послужило патогенетическим обоснованием для назначения комплекса стресс-лимитирующих препаратов, включающего оксипутират натрия, глицин, даларгин и токоферола ацетат. Использование этих препаратов в сочетании с интенсивной противотуберкулезной терапией ускоряет переход стадии тревоги адаптационного синдрома в стадию резистентности, способствует стимуляции клеточного звена иммунитета, повышению фагоцитарной активности лейкоцитов, сокращает сроки стабилизации состояния больных, уменьшает количество летальных исходов.

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

THE USE OF STRESS LIMITING PREPARATIONS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

L.S. Vasiljeva, T.P. Filippova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

In patients with progressive pulmonary tuberculosis the stage of alarm of distress reaction was revealed, what became pathogenic grounding for use of complex of stress limiting preparations, including sodium oxybutyrate, glycine, dalargin and tocopherol acetate. The use of these reparations in combination with intensive antituberculous therapy quickens the transition of the stage of alarm of adaptation syndrome into the stage of the resistance, helps the stimulation of cell unit immunity, the increase of phagocytic activity of leukocytes, decreases the period of stabilization of patients' state and quantity of fatal outcomes.

Key words: tuberculosis, progressive course, adaptative systems, stress limiting preparations

Современное ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу и резкое изменение социальных условий жизни населения России вызвали значительное возрастание количества больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза легких (ОПФТЛ), протекающими по типу «скоротечной чахотки», что актуализирует разработку новых патогенетических подходов к терапии больных этой группы [1, 2, 6, 10, 12]. Одним из таких подходов может являться оценка и последующая коррекция естественной резистентности организма, которая определяется, главным образом, состоянием основных адаптационных (стресс-реализующих) систем организма — гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной (ГПАС) и симпато-адреналовой (САС).

Адаптационные системы активируются в ответ на любое воздействие, в том числе, на развивающийся в организме воспалительный процесс [3], включая туберкулез [1, 5]. В структуре общего адаптационного синдрома (ОАС или стресс-реакция) выделяют три стадии — тревоги, резистентности и истощения, оказывающие различное влияние на резистентность организма [7, 9, 11]. Современное учение о стрессе предусматривает выделение двух разновидностей стрессовых реакций — эустресса с преобладанием адаптационного эффекта и дистресса с преобладанием процессов

альтерации [11], а также располагает четкими критериями состояния адаптационных и гомеостатических систем организма в ту или иную стадию ОАС. Наиболее доступными индикаторами характера и стадии стресс-реакции являются уровень гормонов стресса и показатели периферической крови [4, 7, 8]. Известно, что развитие стадии тревоги ОАС сопровождается повышением продукции глюкокортикостероидов (ГК) и катехоламинов (КА), нейтрофилией, эозинопенией, лимфопенией, альтерацией тканей и снижением резистентности организма, максимально выраженными по глубине и продолжительности при дистрессе. Для стадии резистентности ОАС характерно снижение продукции гормонов стресса, гематологические изменения обратного характера (нейтропения, эозинофилия, лимфоцитоз), повышение резистентности организма, восстановление структуры и функции органов, наиболее выраженные при эустрессе. Переход первой стадии ОАС во вторую четко обозначается резким, в 2–3 раза, повышением количества эозинофилов [7, 8]. При максимально выраженном дистрессе уже после стадии тревоги может развиваться стадия истощения, для которой характерно угнетение активности стресс-реализующих систем, неспецифических и специфических защитных реакций и резкое снижение резистентности организма [11].

Из вышесказанного следует, что дистресс является патологической реакцией организма и может служить патогенетической основой для развития и отягощения многочисленных заболеваний, в связи с чем, предложены различные методы коррекции, оптимизирующие переход ОАС в стадию резистентности. В частности, в экспериментальных и клинических исследованиях широко апробирована методика, основанная на концепции Ф.З. Меерсона о стресс-лимитирующих системах организма [3, 8, 9] и заключающаяся в фармакологическом увеличении мощности центральных стресс-лимитирующих систем (ГАМК-эргической, глицин-эргической, опиоид-эргической) путем введения метаболитов и медиаторов этих систем в сочетании с применением периферических стресс-протекторных препаратов.

На сегодняшний день у больных с ОПФТЛ адаптационные нарушения остаются малоизученными, не получила должной оценки выявляющаяся у этих больных гиперкортизолемиа [1], недостаточно изучен фазовый характер развития стресс-реакции. Можно ожидать, что определение особенностей течения ОАС у больных с ОПФТЛ и последующая коррекция выявленных адаптационных нарушений будут способствовать повышению эффективности лечения больных.

Целью настоящего исследования явилось определение характера стресс-реакции у впервые выявленных больных с ОПФТЛ, патогенетическое обоснование использования комплекса стресс-лимитирующих препаратов (СЛП) в лечении этих больных и оценка влияния препаратов на результаты терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 впервые выявленных больных с прогрессирующим течением туберкулеза легких. Все обследованные были разделены на две группы: 1 группу (30 человек) составили больные, получавшие СЛП в сочетании с интенсивной этиотропной противотуберкулезной терапией; 2 группу (32 человека) составили больные, лечившиеся только этиотропными средствами. Группы были рандомизированы (больные распределялись по группам при поступлении в стационар поочередно), сопоставимыми по возрастному-половому и социальному составу. В обеих группах большинство составили лица мужского пола (76,7 и 65,6 % соответственно) и неработающие (66,7 и 78,1 %) в возрасте $35,7 \pm 0,61$ и $39,6 \pm 0,55$ лет. У больных диагностировались распространенные инфильтративные процессы (83,3 % — в 1 группе и 87,5 % — во 2 группе) с поражением, в среднем, $15,4 \pm 0,38$ и $14,5 \pm 0,41$ сегментов легких; казеозная пневмония определялась у 16,7 и 12,5 % больных этих групп. Распад легочной ткани и бактериовыделение были выявлены у всех больных.

Проводилось комплексное изучение функционального состояния адаптационных систем, включающее определение глюкокортикоидной функции коры надпочечников и оценку активности симпатoadrenalовой системы. Глюкокортикоидную функцию определяли методом иммунофер-

ментного анализа по концентрации кортизола крови, взятой в ранние утренние часы. Активность симпатoadrenalовой системы оценивали по индексу вегетативного равновесия (ИВР), который рассчитывали по показателям сердечного ритма как отношение амплитуды моды (АМо) к вариационному размаху (Δx). Интегративный показатель ИВР увеличивается соответственно возрастанию симпатического тонуса. Кроме того, оценивалась тяжесть преморбидного стресса (в баллах) по шкале Холмса-Рейха. Параллельно изучались гематологические показатели периферической крови.

Обследование больных проводилось в течение первых дней с момента их поступления в стационар, затем через две недели от начала противотуберкулезной терапии, в последующем повторялось ежемесячно. Полученные результаты обработаны статистически параметрическими и непараметрическими методами. Контрольную группу (30 человек) составили здоровые лица.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное исследование, проведенное при поступлении больных в стационар, показало, что у всех больных с ОПФТЛ определялись высокая концентрация кортизола крови, более чем в 2 раза превышающая среднее контрольное значение, и выраженная симпатотония, превышающая контрольную величину в 20 раз (табл. 1). Выявленные изменения свидетельствуют о гиперактивации стресс-реализующих систем, характерной для стадии тревоги дистресса. В периферической крови выявлялся лейкоцитоз, характеризующийся повышением абсолютного и относительного количества палочкоядерных (ПЯ) и сегментоядерных (СЯ) нейтрофилов на фоне резко сниженного относительного количества лимфоцитов, абсолютного и относительного количества эозинофилов, низкого коэффициента лимфоцитов/СЯ-нейтрофилы (табл. 1), что соответствует гематологическим критериям стадии тревоги дистресса [7, 8].

Известно, что основой развития стресс-реакции может явиться либо длительное влияние тяжелого стрессогенного фактора, либо наложение действия нескольких стрессогенных факторов, что приводит к пролонгированию стадии тревоги и ее альтерирующего действия [3]. Учитывая, что у преобладающего числа больных ОПФТЛ выявляется массивное выделение микобактерий повышенной жизнеспособности, большинство исследователей связывают тяжелое течение туберкулеза с высокой вирулентностью возбудителя [6], что может быть признано сильным стрессогенным фактором. Однако необходимо учесть и возможность многофакторной природы формирования дистресса у больных этой группы, в частности, развития заболевания на фоне уже существующей преморбидной стресс-реакции [3], обусловленной действием социальных и психологических факторов. Это предположение подтверждается выявленными нами у больных с ОПФТЛ высоким уровнем преморбидных стрессогенных влияний (табл. 1).

Уровень кортизола крови, ИВР, преморбидный стресс и показатели периферической крови у больных с ОПФТЛ до начала лечения

Показатели		Здоровые (n = 30)	Больные с ОПФТЛ (n = 62)
Кортизол (нмоль/л)		406,7 ± 43,3	818,4 ± 24,9*
ИВР (%/сек)		98,7 ± 3,8	2106,8 ± 151,1*
Преморбидный стресс (баллы)		183,9 ± 14,6	500,3 ± 19,9*
Лейкоциты × 10 ⁹ /л		5,16 ± 0,18	10,6 ± 0,49*
Эозинофилы	(%)	2,54 ± 0,2	0,95 ± 0,17*
	(×10 ⁹ /л)	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,01*
ПЯ-нейтроф.	(%)	1,96 ± 0,16	9,6 ± 0,95*
	(×10 ⁹ /л)	0,1 ± 0,008	1,04 ± 0,14*
СЯ-нейтроф.	(%)	58,2 ± 0,86	70,6 ± 1,1*
	(×10 ⁹ /л)	3 ± 0,04	7,1 ± 0,39*
Лимфоциты	(%)	30,6 ± 0,8	13,4 ± 0,58*
	(×10 ⁹ /л)	1,58 ± 0,04	1,38 ± 0,08
Лимфоциты / СЯ-нейтроф.		0,53 ± 0,03	0,198 ± 0,02*

Примечание: * – отличие от контроля (P < 0,05).

Полученные результаты в совокупности свидетельствуют о развитии у больных с ОПФТЛ патологической дистресс-реакции, что явилось патогенетическим обоснованием для назначения этим больным комплекса стресс-лимитирующих препаратов (СЛП), включающего пероральное введение 110 мл 20% водного раствора натрия оксипутирата в три приема (в качестве метаболита ГАМК-эргической системы), 0,1 г глицина 3 раза в сутки (в качестве медиатора глицин-эргической системы), 0,2 г токоферола ацетата 3 раза в сутки (в качестве антиоксиданта, оказывающего стресс-протекторное действие на периферии) и подкожное введение 1 мл 10% раствора даларгина 1 раз в сутки (в качестве медиатора опиоид-эргической системы). СЛП назначались больным 1 группы вместе с противотуберкулезными препаратами в первые дни с момента поступления в стационар, курс лечения продолжался в течение 10 дней.

Сравнительное изучение динамики активности адаптационных систем организма позволило выявить различия в сроках перехода стадии тревоги дистресса в стадию резистентности у больных 1 и 2 групп. У больных 1 группы резкое уменьшение величины ИВР и концентрации кортизола было зарегистрировано через две недели от момента поступления в стационар — сразу после окончания курса СЛП, в то время как у больных 2 группы подобные изменения наблюдались только после 2-х месяцев стационарной терапии (рис. 1). Выявленным межгрупповым различиям в продолжительности стадии тревоги дистресс-реакции соответствовала и различная динамика количества эозинофилов, абсолютное число которых резко увеличивалось у больных 1 группы по окончании курса СЛП, у больных 2 группы — лишь после 2-х месяцев стационарной терапии (рис. 2). Однако дальнейшее

поступательное возрастание количества эозинофилов у больных 1 группы не соответствовало характерным для стадии резистентности угасающим колебаниям этого показателя, что было расценено нами как проявление относительной глюкокортикоидной недостаточности [7], связанной, очевидно, с определяющимся у больных туберкулезом повышенным метаболизмом кортизола [5]. Поскольку недостаточность глюкокортикоидных гормонов на фоне продолжающегося специфического воспаления может оказывать негативный эффект на дальнейшее течение заболевания, больным дополнительно назначался месячный курс преднизолона, который вводился внутривенно капельно в дозе 30 мг/сутки вместе с 10% раствором изониазида в стандартной суточной дозировке, 5000 ЕД гепарина и 100 мл физиологического раствора. Последующая динамика числа эозинофилов была адекватна развивающейся стадии резистентности ОАС.

Количественные изменения общего числа лейкоцитов и ПЯ-нейтрофилов, зарегистрированные в процессе лечения больных 1 и 2 групп, соответствовали как характеру течения специфического воспаления, так и динамике развивающейся стресс-реакции (рис. 3). У больных 1 группы по окончании курса СЛП отмечалось выраженное уменьшение общего количества лейкоцитов и ПЯ-нейтрофилов, последующее поступательное их снижение, что подтверждает переход стадии тревоги в стадию резистентности ОАС и свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса у больных этой группы. У больных 2 группы в течение всего срока стационарной терапии количество лейкоцитов было подвержено значительным колебаниям, число ПЯ-нейтрофилов оставалось стабильно повышенным, что свидетельствовало о сохранении активности туберкулеза.

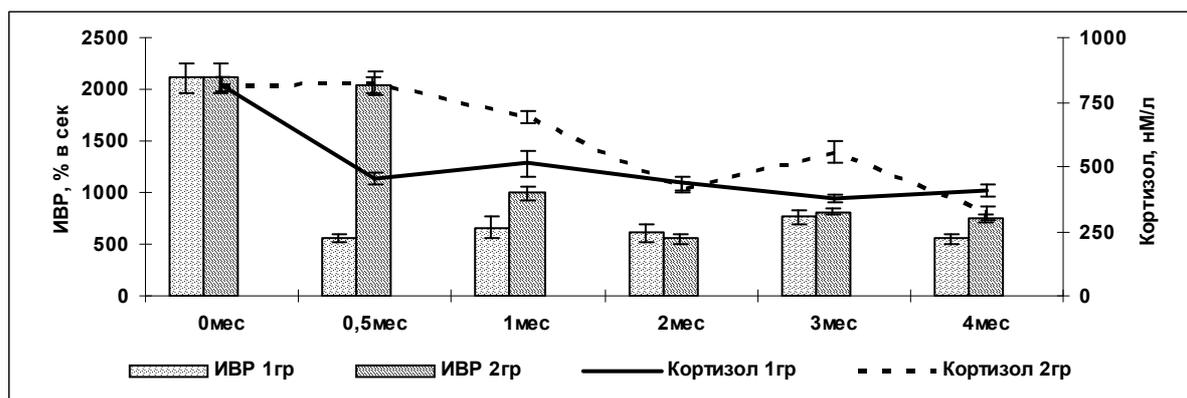


Рис. 1. Динамика уровня кортизола и показателя ИВП в процессе лечения больных 1 и 2 групп.

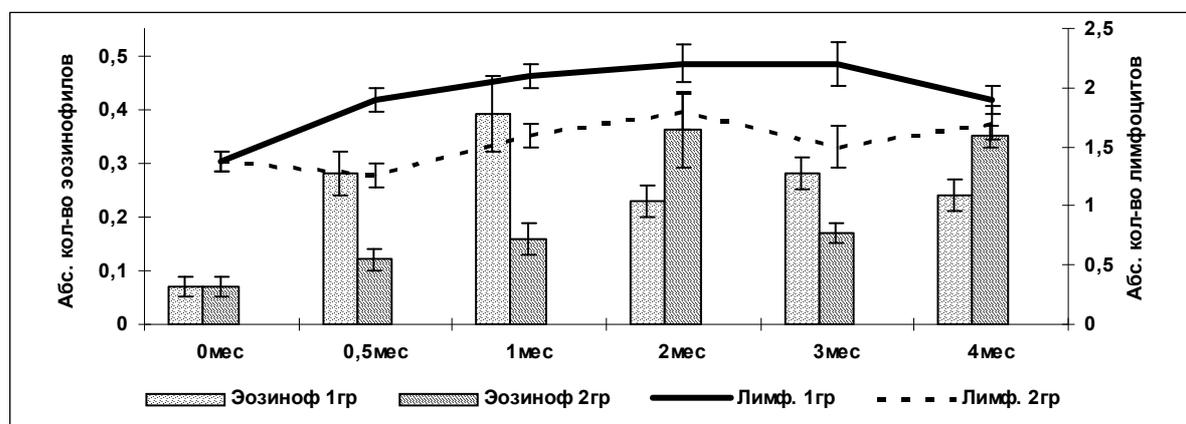


Рис. 2. Динамика абсолютного количества лимфоцитов и эозинофилов в процессе лечения больных 1 и 2 групп.

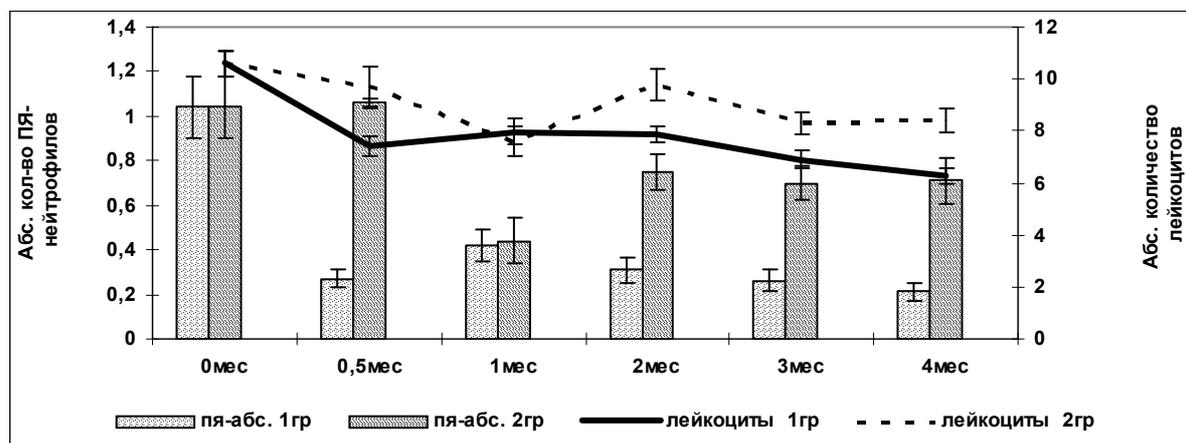


Рис. 3. Динамика абсолютного количества лейкоцитов и ПЯ-нейтрофилов в процессе лечения больных 1 и 2 групп.

Количество лимфоцитов у больных 1 группы по окончании курса СЛП было стабильно более высоким, чем у больных 2 группы (рис. 2). Поскольку стрессорные дозы ГК и КА вызывают цитолиз и хоминг иммунокомпетентных клеток, а также подавление лимфоидного роста кроветворения [8], ограничение продукции гормонов стресса закономерно привело к увеличению количества лимфоцитов.

Клинические проявления туберкулеза коррелировали с динамикой развития ОАС: переход стадии тревоги в стадию резистентности сопровождался улучшением общего состояния больных, снижением интенсивности интоксикационного синдрома и, как показано выше, тенденцией к нормализации гематологических показателей. У всех больных 1 группы указанные положительные изменения до-

стигались на 1,5 месяца раньше и, благодаря последующему патогенетически обоснованному назначению преднизолона, приобретали стойкий характер, что в дальнейшем способствовало регрессии заболевания у 100 % больных. Поскольку во 2 группе иммунодепрессивное и альтерирующее действие гормонов стресса сохранялось длительно, более чем у половины больных этой группы на фоне проводимой противотуберкулезной терапии отмечалось прогрессирование заболевания, закончившееся смертью 18 (56,25 %) больных.

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что особенностью патогенеза ОПФТЛ является развитие воспалительного процесса на фоне стадии тревоги дистресс-реакции с максимальным проявлением альтерирующих эффектов гормонов стресса. Применение СЛП на раннем этапе стационарного лечения больных с ОПФТЛ эффективно ограничивает продукцию ГК, КА и, соответственно, их повреждающее действие, что способствует резкому снижению активности туберкулезного процесса. Для стабилизации состояния больных после лечения СЛП необходимо усилить противовоспалительный потенциал организма проведением курса лечения преднизолоном. Таким образом, патогенетически обоснованно проводить лечение больных с ОПФТЛ в 2 этапа, комбинируя этиотропную терапию на 1 этапе с СЛП — для уменьшения повреждающего действия высоких концентраций гормонов стресса и снижения активности туберкулеза, на 2 этапе — с преднизолоном — для уменьшения воспалительных явлений и стабилизации состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Воспаление и стресс / Л.С. Васильева, В.В. Малышев, В.В. Кузьменко, С.Б. Белогоров. — Иркутск: Лисна и К, 1995. — 120 с.
4. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. — РнД; Изд-во Ростов. — 1991. — 170 с.
5. Гурьева И.Г. Особенности гормонального фона у больных инфильтративно-пневмоническим туберкулезом / И.Г. Гурьева, Е.В. Старостенко // Инфильтративно-пневмонический туберкулез. — М., 1970. — С. 12 — 18.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. — М.: Наука, 1981. — 278 с.
10. Остро прогрессирующий туберкулез — новая категория больных в практике современной фтизиатрии / А.К. Стрелис, Г.В. Янова, Л.Е. Петрова, С.Г. Швадова и др. // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 2. — С. 4 — 5.
11. Селье Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. — М.: Прогресс, 1982. — 121 с.
12. 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. — № 7. — С. 24 — 27.