

На правах рукописи

ЛОЩАКОВА
Анна Игоревна

**ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ГОМЕОСТАЗ
И ИСХОД ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЕГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Браженко Ольга Николаевна**

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующая.

Богородская Елена Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «24» декабря 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.065.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, дом 2-4. тел. (812) 775-75-55).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.spbniif.ru и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812) 775-75-55).

Автореферат разослан «_____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит в жизнь стратегию ликвидации туберкулеза (ENDTB), целью которой является снижение смертности от туберкулеза на 95%, а заболеваемости на 90% к 2035 году. Бремя туберкулеза, определяемое заболеваемостью, распространенностью туберкулеза и смертностью от него, высоко. В 2020 г. в мире туберкулезом заболело 9,8 млн человек, а показатель заболеваемости им составила 127 на 100 000 населения. Среди заболевших 8% составили пациенты с ВИЧ-инфекцией, а это 787 000 человек. Количество летальных исходов при туберкулезе в этот год достигло 1,3 миллиона человек, в том числе 214 000 человек при сочетании его с ВИЧ-инфекцией (ВОЗ, 2020).

Наиболее неблагоприятная ситуация по туберкулезу в Юго-Восточном регионе ВОЗ, в Африке, странах Западной части Тихого океана и восточном Средиземноморье. В последние годы Россия занимает лидирующие позиции в мире по уровню множественной и широкой лекарственной устойчивости. В 2020 году было выявлено 206 030 человек и 12 350 человек соответственно (ВОЗ, 2020; Стерликов С.А., Нечаева О.Б., 2021). Эффективность лечения этой группы больных остается низкой на протяжении последних десятилетий. Данная тенденция показывает необходимость использования в лечении не только средств этиотропной терапии, но и патогенетического лечения, которое направлено на механизмы воспаления и восстановления нарушенного гомеостаза (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2017).

В раннем выявлении, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении туберкулеза органов дыхания в настоящее время существуют важные и сложные задачи, которые предстоит решать. Среди них – позднее выявление больных, проблемы МЛУ и ШЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), эффективности проводимой терапии, а также всеобщим охватом медицинской и социальной помощью. Несмотря на то, что в последние годы наметилась тенденция к снижению заболеваемости туберкулезов в России, это заболевание сочетается с другими социально-значимыми инфекциями, включая ВИЧ, вирусные гепатиты, остаются нерешенными вопросы коморбидных состояний (Рассохин В.В., 2020). До настоящего времени туберкулез является основной причиной гибели больных ВИЧ-инфекцией (Пантелеев А.М., 2022). Успешная терапия во многих случаях невозможна без учета фундаментальных научных исследований и оптимизации существующих методик с учетом проведения индивидуализированного лечения (Беляков Н.А. и др., 2020). Отсутствие системного подхода в организации службы с такой терапией при туберкулезе ведет к образованию в органах дыхания достаточно выраженных остаточных туберкулезных изменений (ОТИ), являющихся основой для обострения (рецидива) заболевания и формирования различных осложнений и в том числе легочно-сердечной недостаточности. Эти вопросы тесно связаны с состоянием гомеостаза, а соответственно, и с функциональным состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) у больных, недооценкой и недостаточной коррекцией ее дисфункции и связанных с ней нарушений адаптации и реактивности организма (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2019).

Степень разработанности темы исследования

Совершенствование методов и подходов к диагностике вегетативной дисфункции обеспечит комплексный индивидуализированный подход к лечению и внесет весомый вклад в повышение эффективности проводимой терапии больных

туберкулезом в том числе с коморбидными состояниями. До настоящего времени несмотря на существующие немногочисленные публикации, не сформирован единый подход к диагностике и оценке состояния вегетативной нервной системы у больных фтизиатрического профиля, а также остаются не до конца разработанными методики обследования. Выявление вегетативной дисфункции и выраженности ее нарушения, в свою очередь, может явиться индикатором нарушения гомеостатического равновесия организма (ГРО).

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости усиления работы по контролю за лечением больных туберкулезом и внедрению в работу лечебных учреждений доступных технологий, учитывающих состояние ГРО и направленных на проведение индивидуализированного лечения. Решению этих вопросов и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования

Совершенствование диагностики функциональных нарушений вегетативной нервной системы, установление их взаимосвязи с состоянием гомеостаза и влияние на формирование остаточных изменений у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией в процессе лечения.

Задачи исследования

1. Изучить состояние вегетативной нервной системы у здоровых лиц в однотипных условиях с больными туберкулезом.
2. Изучить состояние вегетативной нервной системы и структуру ее дисфункции у больных туберкулезом легких, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, с применением функциональных и инструментальных методов диагностики до начала противотуберкулезной химиотерапии и в динамике ее проведения.
3. Оценить состояние и динамику гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом по типам адаптационных реакций, степеням нарушения гомеостатического равновесия и типам реактивности организма.
4. Изучить взаимосвязь дисфункции вегетативной нервной системы и состояния гомеостаза у больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.
5. Оценить влияние вегетативной дисфункции на формирование остаточных туберкулезных изменений при лечении противотуберкулезными препаратами и произвести ее коррекцию.

Научная новизна исследования

Впервые получены данные комплексной оценки функционального состояния вегетативной нервной системы с применением функциональных и инструментальных методов диагностики у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Установлена взаимосвязь между основными показателями функционального состояния вегетативной нервной системы (определяемыми вегетативным тонусом, вегетативной реактивностью и вегетативным обеспечением) с типами адаптационных реакций, лейкоцито-лимфоцитарным индексом, энтропией и избыточностью форменных элементов белой крови, степенями нарушения гомеостаза и типами реактивности организма у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Доказано, что у больных туберкулезом, в том числе при ВИЧ-инфекции, вегетативная дисфункция не подвергается обратному развитию на фоне противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

Получена взаимосвязь между восстановлением вегетативной дисфункции и состоянием гомеостаза больных туберкулезом с помощью адаптогена МНН

Диоксометилтетрагидропиримидина и снижением формирования больших остаточных туберкулезных изменений в легких.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение комплексной диагностики функционального состояния вегетативной нервной системы, гомеостатического равновесия организма и их взаимосвязи состоит в том, что при таком подходе более четко выявляются дисфункции вегетативной нервной системы, роль регуляторных механизмов и открывается перспектива для проведения целенаправленного индивидуализированного противотуберкулезного лечения с применением активации защитных систем организма.

В результате проведенных исследований у больных туберкулезом органов дыхания в том числе с ВИЧ-инфекцией выявлена дисфункция вегетативной нервной системы, которая определялась высокоинформативным методом с применением программированного компьютерного комплекса "Варикард 2.51" и сопровождалась нарушением ГРО на клеточном уровне, а также выявлена их взаимосвязь и определен единый показатель активности регуляторных систем организма и состояния гомеостаза (далее – ПАРС). Его необходимо использовать для мониторинга оценки состояния адаптации организма больного в изменяющихся условиях на фоне противотуберкулезной химиотерапии, а также при медикаментозной коррекции адаптогенами.

Назначение МНН Диоксометилтетрагидропиримидина коморбидным больным туберкулезом влияет на эффективность противотуберкулезной химиотерапии и объем остаточных туберкулезных изменений, в том числе за счет коррекции вегетативных расстройств.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились учение об общем адаптационном синдроме (Селье Г., 1937) применительно к туберкулезному процессу и реактивности организма у больных (Браженко Н.А., 1986; Браженко О.Н., 2006, 2008).

Объектом исследования были впервые выявленные больные туберкулезом легких и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, а *предметом* его – изучение функционального состояния ВНС, показателей гомеостаза и реактивности организма, их взаимосвязи между собой и с исходом заболевания. В работе использован последовательный принцип применения методов, экспериментальные и клинические данные.

Методы исследования включали проведение обязательных, дополнительных и факультативных методов диагностики туберкулеза в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, субъективного, объективного и инструментальных исследований вегетативной нервной системы (далее – ВНС), для оценки состояния гомеостаза определены типы адаптационных реакций и реактивности организма, установлены степени нарушения гомеостатического равновесия организма.

При оценке функционального состояния ВНС у больных туберкулезом легких и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией в исследовании учитывались данные субъективных (жалобы, анкета-опросник) и объективных общеклинических методов. В работе были использованы опросники Вейна-Соловьевой № 1 и № 2, которые разработаны на основе оценки субъективных жалоб и объективных данных. Вопросник по субъективным жалобам заполняет пациент, а вопросник по объективным данным – врач. Каждому признаку соответствует определенное

количество баллов. Каждый симптом в таблицах оценивается по 5-балльной системе. При оценке результатов учитывалась сумма баллов, включающая в себя данные и симпатических и парасимпатических симптомов. Для оценки вегетативной реактивности проводилась внутрикожная адреналиновая проба и холодовая проба. Оценка вегетативного обеспечения проводилась с обязательным сопровождением функциональной деятельностью. В работе она оценивалось по данным ортоклиностатической пробы, которая проводилась по методике W. Birkmayer (1976).

Для оценки вегетативного тонуса по variability сердечного ритма в работе был использован компьютерный комплекс для обработки кардиоинтервалограмм и анализа ВСР "Варикард 2.51". Variability сердечного ритма отражает многоконтурную иерархическую нелинейную динамическую регуляцию. Эта регуляция динамическая и определяется текущим взаимодействием с миром. ВСР отражает не только состояние регуляторной активности организма, но и ее качество. Проводилась оценка межимпульсных интервалов R-R на основании разработанных Р.М. Баевским (2001) математических моделей, на основании которых определялось преобладающее влияние симпатической или парасимпатической иннервации, состояние вегетативного гомеостаза и общего функционального состояния организма.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие "Варикард 2.51" от 10.12.2007 № ФСР 2007/01390.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. У всех обследуемых получены информированные добровольные согласия на проведение исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Комбинированные методы оценки вегетативной нервной системы у больных туберкулезом органов дыхания и при сочетанной ВИЧ-инфекцией с применением программированного компьютерного комплекса "Варикард 2.51" позволяют выявить значительные ее нарушения.

2. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных туберкулезом, в том числе при ВИЧ-инфекции, взаимосвязана с состоянием гомеостатического равновесия организма, определяемому по типам адаптационных реакций, типам реактивности организма и степеням его нарушения.

3. На фоне противотуберкулезной и антиретровирусной терапии восстановления ВНС у больных туберкулезом не происходит, нарушения гомеостатического равновесия организма проявляют устойчивость.

4. Между остаточными туберкулезными изменениями и нарушениями ВНС установлена взаимосвязь. Индивидуализированное применение адаптогена способствует снижению формирования больших остаточных туберкулезных изменений в легких.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическая обработка результатов исследований была традиционной. Для проверки данных на нормальность распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова, а также оценивались параметры асимметрии и эксцесса. Выявление различий в средних значениях в группах определялось применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Изучение изменений в группах до и после проведения терапии осуществлялось с помощью t-критерия для зависимых выборок. Анализ номинальных данных проводился таблицами сопряженности и критерием Хи-квадрат. Расчёты проводились в программе SPSS Statistics v. 23.

Результаты исследования внедрены во фтизиатрических отделениях и дневном стационаре СПбГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 8» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» (г. Санкт-Петербург), ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер» (Ленинградская область), в учебный процесс кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Всероссийской сессии молодых ученых и студентов с международным участием (Медиаль, город, 2013); на XI съезде фтизиатров России (Москва, 2015); на X Международной Пироговской научно-методической конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015); на VIII съезде фтизиатров Узбекистана (Ташкент, 2015); на IV научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза» (Тверь, 2015); на IV конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2015); на VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2015); на II Международной (заочной) научно-практической конференции «Туберкулез – глобальная катастрофа человечества» (Ростов-на-Дону, 2015); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященной памяти академика РАМН М.И. Перельмана (Москва, 2016); на VI Межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза» (Тверь, 2017); на ежегодной конференции московского общества фтизиатров (Москва, 2017); на XII конгрессе «Национальной Ассоциации Фтизиатров» (Санкт-Петербург, 2023), на XII Ежегодной научно-практической конференции московских фтизиатров с международным участием «Различные подходы к профилактике туберкулеза» (Москва, 2024).

Материалы диссертации рассматривали на заседании кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии и проблемной комиссии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (2023).

По материалам диссертации опубликованы 16 работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и образования РФ для публикации результатов диссертационных работ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в определении цели, задач, плана и дизайна исследования, в проведении аналитического обзора источников литературы, обследовании больных туберкулезом легких и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, расчете и оценке показателей вегетативной нервной системы и гомеостаза с применением новых диагностических критериев, сборе данных, анализе и интерпретации результатов, и формировании выводов.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 202 источника (отечественных авторов – 141, иностранных – 61), приложения. Текст диссертации иллюстрирован 20 таблицами и 41 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава диссертации «Туберкулез органов дыхания: вегетативная нервная система, адаптация, гомеостаз и реактивность организма и их значение в клинике» посвящена вопросам эпидемиологической ситуации по туберкулезу и функционального состояния вегетативной нервной системы, адаптации, гомеостаза и реактивности организма и их связи с клиническими проявлениями туберкулеза.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования (рисунок 1) и дана клиническая характеристика обследованных больных, описаны методы исследования. В исследование включено 337 человек. На основе субъективных данных, объективных клинических наблюдений, лабораторных, функциональных и инструментальных исследований были сформированы 3 группы: контрольная группа (КГ) из 70 здоровых лиц и две группы наблюдения (ГН-1, ГН-2) из 267 впервые выявленных больных активным туберкулезом легких в том числе с ВИЧ-инфекцией. В ГН-1 из 190 больных выделено 3 подгруппы. У 65 больных туберкулезом органов дыхания 1-ой подгруппы функции ВНС изучались только общедоступными методами исследований, а у 64 больных туберкулезом 2-ой подгруппы и 61 больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией 3-ей подгруппы – с применением инструментальных исследований программированным компьютерным комплексом «Варикард 2.51».

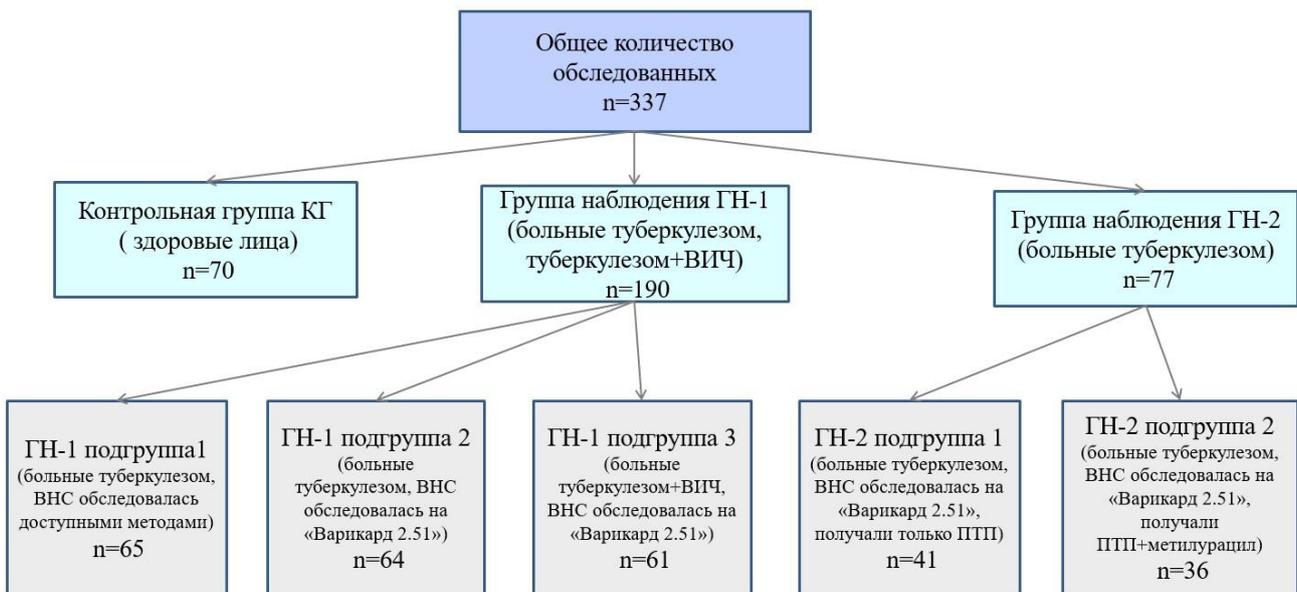


Рисунок 1 – Дизайн исследования, n=337

ГН-2 была сформирована из 77 больных и разделена на две подгруппы, в которых динамика основных функций ВНС, определенных комплексом «Варикард 2.51», а также показатели ГРО и регуляторных систем организма (PCO) изучены в интересах усовершенствования индивидуализированного лечения для улучшения исхода туберкулезного процесса в легких с формированием малых остаточных туберкулезных изменений или без них. При этом в 1 подгруппе (41 человек) исследовалось влияние на ГРО, PCO и исход туберкулеза только противотуберкулезных препаратов (ПТП), а во 2 подгруппе (36 человек) – применения в комплексном лечении с ПТП одного из препаратов фармакологической группы адаптогенов – препарата метилурацил.

КГ составили 70 человек, из них мужчин было 38 человек, женщин – 32. В ГН-1 включили 190 больных (99 мужчин и 91 женщина). В ГН-2 было 77 больных (44 мужчины и 33 женщины). Возрастная группа была представлена лицами от 20 до 70 лет.

Исследованием были охвачены больные диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких (таблица 1). Общее число больных диссеминированным туберкулезом составило 99 человек (37,1%), а инфильтративным – 168 (62,9%). В целом в обеих ГН и в отдельности по ГН-1 и ГН-2 преобладал инфильтративный туберкулез легких (62,9%, 63,2%, 62,3%, соответственно), что свидетельствовало о сопоставимости обследуемых групп по клиническим формам туберкулеза.

Таблица 1 – Клинические формы туберкулеза легких при поступлении на лечение

Группы больных	Диссеминированный туберкулез легких		Инфильтративный туберкулез легких		Всего
	абс.	%	абс. ч.	%	
ГН-1, в том числе:	70	36,8	120	63,2	190
1 подгруппа	29	18,1	36	22,5	65
2 подгруппа	17	10,6	47	29,4	64
3 подгруппа	24	12,6	37	19,5	31
ГН-2, в том числе:	29	37,7	48	62,3	77
1 подгруппа	16	20,8	25	32,5	41
2 подгруппа	13	16,9	23	29,9	36
ИТОГО	99	37,1	168	62,9	267

Критериями включения в исследование больных являлись: впервые выявленный туберкулез легких (диссеминированный и инфильтративный), возраст 20-70 лет, контролируемое лечение ПТП по стандартным режимам химиотерапии, сопутствующая соматическая патология вне обострения. Для подгруппы 3 ГН-1 добавляли критерий наличия ВИЧ-инфекции с уровнем CD4+ более 350 клеток и получение АРВТ.

Проводили сплошное исследование в период с 2017 по 2022 годы. Оно включало несколько этапов: вначале были обследованы лица КГ и ГН-1, а затем в однотипных условиях больные ГН-2, что позволило получить сопоставимые данные. Все больные были обследованы клиническими, инструментальными, лабораторными, рентгенологическими методами в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по туберкулезу у взрослых. Оценка функционального состояния ВНС у больных туберкулезом легких и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией в исследовании проводилась общедоступными и современными методами диагностики. К общедоступным методам относились данные субъективных (жалобы, анкета-опросник Вейна-Соловьевой) и объективных общеклинических методов. Вегетативный тонус оценивался по определению индекса Кердо, ЭКГ. Вегетативная реактивность оценивалась фармакологическими и физическими методами с применением внутрикожной адреналиновой пробы и холодной пробы. Оценка вегетативного обеспечения проводилась с обязательным сопровождением функциональной деятельности и оценивалась по данным ортоклиностатической пробы по методике W. Birkmayer. Оценка состояния ГРО проводилась по типам адаптационных реакций (АР) организма, типам реактивности организма (РО),

степеням его нарушения при лабораторных исследованиях периферической крови (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2008).

В диагностике вегетативной дисфункции важным и высокоинформативным методом изучения вегетативного тонуса является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). В работе был использован компьютерный комплекс для обработки кардиоинтервалограмм и анализа ВСР "Варикард 2.51". Проводилась оценка межимпульсных интервалов R-R по разработанным математическим моделям, на основании которых и определялось преобладающее влияние симпатической или парасимпатической иннервации, состояние вегетативного гомеостаза и общего функционального состояния организма.

Исследование выполнено на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России и ее базах – СПбГБУЗ «ГПТД», СПбГБУЗ «ГТБ № 2», СПб ГБУЗ «ПТД № 14» и СПбГБУЗ «ПТД № 8» (г. Санкт-Петербург).

Третья глава «Состояние вегетативной нервной системы и гомеостатического равновесия организма у здоровых лиц и у больных туберкулезом легких при их оценке общедоступными методами исследований» содержит данные обследования 70 здоровых лиц КГ и 65 больных ГН-1.

При определении дисфункции ВНС по жалобам было установлено, что в КГ жалобы отсутствовали. Они также отсутствовали у 50 больных (76,9%) туберкулезом, у которых заболевание протекало бессимптомно или инаперцептно. Дисфункция ВНС по жалобам среди больных была выявлена у 15 человек 1 подгруппы ГН-1 (23%). Клинически она протекала с явлениями астеновегетативного синдрома и сопровождалась снижением работоспособности, общей слабостью, гипергидрозом, плохими сном и аппетитом. По данным анкет-опросников Вейна-Соловьевой № 1 и № 2 производилась оценка функционального состояния ВНС. В КГ по оценке анкет № 1 и № 2 состояние ВНС определено в «зоне нормы» у всех обследованных. У больных туберкулезом легких по анкете № 1 в «зоне нормы» оно было у 38 человек (57,8%), а № 2 – у 30 (46,7%) (таблица 2).

Таблица 2– Состояние вегетативной нервной системы у здоровых лиц и больных туберкулезом по анкетам до назначения лечения последним

Группы, абс.	Результаты оценки исследований по анкетам							
	Анкета № 1, баллы				Анкета № 2, баллы			
	<15		≥15		<25		≥25	
	абс. ч.	%	абс.ч.	%	абс. ч.	%	абс.ч.	%
Контрольная, n=70	70	100,0	–	–	70	100,0	–	–
ГН-1,1 подгруппа, n=65	38	57,8	27	42,2	30	46,7	35	53,3

Дисфункция ВНС у больных по анкетам № 1 определена у 27 человек (42,2%), а по анкетам № 2 – у 35 (53,3%). Сравнение частоты ее у больных с таковой в КГ по анкетам № 1 ($\chi^2=36,346$; $p<0,001$) и № 2 ($\chi^2=50,885$; $p<0,001$) выявило высокую достоверность различий, свидетельствующую о существенной значимости обеих анкет-опросников Вейна-Соловьева в выявлении дисфункции ВНС у больных.

При осмотре также были выявлены нарушения ВНС, характерные для симпатикотонии, которые проявлялись блеском склер, бледностью кожных покровов

и сухостью кожи. Дисфункция ВНС у больных туберкулезом легких наиболее четко выявляется при оценке признаков, имеющих количественную характеристику: ЧСС в мин ($\chi^2=31,989$; $p<0,001$), индекс Кердо ($\chi^2=30,008$; $p<0,001$), ЭКГ ($\chi^2=48,791$; $p<0,001$), и абсолютное число лимфоцитов периферической крови ($\chi^2=14,070$; $p<0,001$). По результатам подсчета индекса Кердо в 1 подгруппе ГН-1 – положительный определялся у 49,2% больных, а в КГ – у 7,1% обследуемых, что свидетельствует о выраженном преобладании симпатикотонии у больных туберкулезом.

На ЭКГ изучали частоту сердечных сокращений (ЧСС), которая была сопоставима с содержанием абсолютного числа лимфоцитов периферической крови и фиксировали нарушения в проводящей системе сердца. ЧСС более 80 уд. в минуту отражала преобладание активности симпатической нервной системы (СНС) и была определена у 48 больных туберкулезом (73,8%) 1 подгруппы ГН-1, а в КГ – у 10 обследованных (14,3%). Количество лимфоцитов периферической крови у этих больных находилось на уровне $<1,5 \times 10^9$ у 41,5%, что подтверждало наличие дезадаптации в условиях туберкулезного воспаления.

Холодовая проба была выполнена у 60 здоровых лиц КГ и у 65 больных туберкулезом 1 подгруппы ГН-1. В КГ АД ниже исходных значений определялось у 11 человек (18,3%), что отражало преобладание активности ПСНС, увеличение АД до 20 мм рт. ст. было выявлено у 35 (58,4%) больных и характеризовало равновесие ПСНС и СНС, увеличение АД более чем на 20 мм рт. ст. у 14 (23,3%) отражало преобладание активности СНС. У больных туберкулезом легких ГН-1 показатели этой пробы существенно отличались от таковых у здоровых: снижение АД ниже исходного уровня было у 8 человек (12,3%), увеличение АД до 20 мм рт. ст. – у 16 (24,6%) и увеличение АД более чем на 20 мм рт. ст. – у 41 (63,1%). При сравнении этих показателей у здоровых и больных выявлено достоверное преобладание активности СНС у больных туберкулезом легких в начале лечения ($\chi^2=36,549$; $p<0,001$).

Состояние ВР было изучено также на внутрикожное введение 0,3 мл 0,1% раствора адреналина. Такие исследования были выполнены у 20 здоровых лиц КГ и у 30 больных 1 подгруппы ГН-1. В КГ у обследуемых преобладал нормотонический тип ВР, который определялся у 14 человек (70%) по уровню АД и у 15 человек (75%) по данным ЧСС. Симпатикотонический тип ВР определялся у 4 человек (20%) и у 3 человек (15%) соответственно. Ваготонический тип ВР – у 2 человек (10%) по обоим критериям. У больных туберкулезом легких ГН-1 в начале лечения показатели ВР существенно отличались. У больных этой подгруппы в основном отмечалось преобладание тонуса СНС, которое определилось также по АД и ЧСС у 20 человек (66,6%) и у 21 человека (70%) соответственно. При этом нормотонический тип ВР определялся только у 7 человек (23,3%) по данным АД у 6 человек (20%) по результатам ЧСС. Комплексный анализ субъективных и объективных клинических данных, результатов функциональных исследований ВНС общедоступными методами и лабораторных исследований с определением показателей ГРО выявил значительно больше данных о нарушении деятельности ВНС у больных туберкулезом легких, чем при оценке только субъективными методами. Объективные данные (индекс Кердо, ЭКГ, холодная и адреналиновая пробы) выявляли наличие симпатикотонии в 7 раз чаще у больных по сравнению со здоровыми. Это позволило выявить при активном туберкулезном процессе факт скрыто протекающей туберкулезной интоксикации, которая оказывала выраженное влияние на РСО.

Дисфункция ВНС у больных туберкулезом сопровождалась существенными изменениями форменных элементов белой крови (ФЭБК) и прежде всего абсолютного числа лимфоцитов. Дисфункция ВНС у больных сопровождалась также изменением общего числа лейкоцитов и качественными изменениями ФЭБК: нейтрофилезом, палочкоядерным сдвигом нейтрофилов влево, токсической зернистостью их, эозинофилией, базофилией и ускорением СОЭ. Это говорило, что имеются нарушения и в клеточном звене гомеостаза у этих больных.

Определили типы АР организма в КГ и у больных 1 подгруппы ГН-1 до назначения лечения (таблица 3). Из таблицы видно, что гармоничные типы АР (реакции тренировки и активации) наблюдались только у 18,5% больных туберкулезом, в то время как в контрольной группе гармоничные типы АР определялись у 90% обследуемых, а у 10% были выявлены умеренные изменения типов АР (РТН, РАН) и выраженные изменения типов АР (РС, РП) не были определены ни в одном случае. При этом установлено, что важное значение имеет не только количественное определение числа лимфоцитов, но и качественное определение ФЭБК. Сравнение частоты напряженных типов АР у здоровых лиц и у больных выявило высокое достоверное преобладание их частоты при туберкулезе легких ($\chi^2=20,640$; $p<0,001$).

Таблица 3 – Характеристика типов адаптационных реакций организма у здоровых и больных туберкулезом легких до назначения лечения

Типы АР	Группы обследованных			
	КГ, n=70		ГН-1, n=65	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Реакции тренировки (РТ)	27	38,6	5	7,7
Реакции активации (РА)	36	51,4	7	10,8
Реакции тренировки напряженные (РТН)	3	4,3	18	27,7
Реакции активации напряженные (РАН)	4	5,7	26	40,0
Реакции переактивации (РП)	–	–	5	7,7
Реакции «стресс» (РС)	–	–	4	6,1
ИТОГО	70	100,0	65	100,0

Изменение адаптационных реакций через влияние регуляторных систем организма ВНС в каждый конкретный момент отражает состояние гомеостатического равновесия организма и направлено на поддержание вегетативного обеспечения.

В исследовании была установлена зависимость типов АР организма у больных туберкулезом с объемом поражения легких и состоянием интоксикационного синдрома до лечения. У 35 больных (53,8%) объем поражения легочной ткани был до 2 сегментов и у 30 (46,2%) – более двух. Интоксикационный синдром, который определен у 53 человек (81,6%), умеренным был у 41 больного и выраженным – у 12. Частота напряженных типов АР у больных с различным объемом поражения легких была очень высокой: при объеме поражения до 2 сегментов в 74,3%, а более 2 сегментов – в 90% ($\chi^2=2,650$; $p<0,104$). Напряженные типы АР у больных с интоксикационным синдромом определены у 45 человек (84,9%). Сравнением частоты их с таковой у больных без признаков этого синдрома выявило достоверное преобладание частоты напряженных АР у больных при наличии интоксикационного синдрома ($\chi^2=3,160$; $p<0,207$).

Приведенные данные подчеркивают, что важное значение в определении типов АР имеют количественная и качественная характеристика содержания ФЭБК. При этом в доступной литературе не обнаружено сведений по влиянию на регуляторные процессы в организме их взаимосвязи. Именно взаимодействие ФЭБК под контролем РСО формирует состояние ГРО и разные степени его нарушения.

Для определения степеней нарушения ГРО по методике О.Н. Браженко были определены лейкоцито-лимфоцитарный индекс ЛЛИ, Н и R ФЭБК в исследуемых группах. Их состояние в КГ и у больных в 1 подгруппе ГН-1 представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Состояние ЛЛИ, Н и R ФЭБК в КГ и у больных туберкулезом легких 1 подгруппы ГН-1 до назначения лечения

Показатели ГРО	Группы обследованных			
	КГ, n=70		1 подгруппа ГН-1, n=65	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Состояние показателей ЛЛИ периферической крови:				
ЛЛИ $\leq 5,0$	67	95,7	17	26,2
ЛЛИ $> 5,0$	3	4,3	48	73,8
Состояние информационной энтропии Н ФЭБК:				
Н $\leq 1,5$	68	97,1	12	18,5
Н $> 1,5$	2	2,9	53	81,5
Состояние избыточности информации R ФЭБК:				
R $\geq 35,0\%$	67	95,7	13	20,0
R $< 35,0\%$	3	4,3	52	80,0

У здоровых лиц КГ относительное число лимфоцитов в крови колебалось от 20,0 до 45%. Показатель ЛЛИ от 2,5 до 5 среди них определен у 67 человек (95,7%). При этом показатели Н и R ФЭБК у обследованных находились в «зоне нормы»: информационная энтропия (Н) не превышала значение 1,5 у 68 (97,1%) и избыточность (R) не опускалась ниже уровня 35% – у 67 (95,7%). У больных туберкулезом указанные показатели отличались от таковых в КГ. У абсолютного большинства они находились за пределами «зоны нормы»: ЛЛИ $> 5,0$ – у 48 (73,8%), Н $> 1,5$ – у 53 (81,5%), R $< 35,0\%$ – у 128 (80%). Сравнение показателей больных с таковыми в КГ выявило высокие достоверные различия – для ЛЛИ: $\chi^2=69,378$; $p<0,001$; для Н ФЭБК: $\chi^2=86,424$; $p<0,001$; для R ФЭБК: $\chi^2=80,029$; $p<0,001$, которые свидетельствовали о существенном нарушении ГРО у больных туберкулезом. Одновременно с этим было установлено, что при гармоничных типах АР организма показатели ЛЛИ, Н и R ФЭБК, как правило, находились в «зоне нормы», а при напряженных типах АР – за ее пределами. В зависимости от типов АР и величины показателей ЛЛИ, Н и R ФЭБК состояние нарушения ГРО было классифицировано на 4 степени:

1-я степень – начальное нарушение ГРО: тип АР – РАН; ЛЛИ=2,2-4,0; Н=1,51-1,60; R=34,9-30,0%;

2-я степень – умеренное нарушение ГРО: тип АР – РТН, РАН; ЛЛИ=4,0-5,0; Н=1,61-1,70; R=29,9-25,0%;

3-я степень – выраженное нарушение ГРО: тип АР – РАН, РП; ЛЛИ=2,0-2,5; Н=1,71-1,80; R=24,9-20,0%;

4-я степень – глубокое нарушение ГРО: тип АР – РС; ЛЛИ $> 5,0$; Н $> 1,80$ и R $< 20,0\%$.

У больных туберкулезом ГРО в «зоне нормы» диагностировано у 12 человек (18,5%), 1 степень нарушения – у 21 (32,3%), 2 степень – у 22 (33,9%), 3 степень – у 6 (9,2%) и 4 степень – у 4 (6,1%). При сравнении частоты 1-2 степеней нарушения ГРО у больных туберкулезом 1 подгруппы ГН-1 (84,7%) с частотой 3-4 степеней нарушения его у них (15,3%) выявлено достоверное преобладание 1-2 степеней нарушения ГРО ($\chi^2=66,149$; $p<0,001$).

По данным обследования установлено, что ГРО у здоровых лиц КГ и у больных туберкулезом легких до назначения лечения отличалось. У 58 здоровых (89,2%) ГРО находилось в «зоне нормы» и у 7 (10,8%) – за ее пределами (у 5 человек – 1 степень нарушения и у двух – 2 степень).

По данным обследования установлено, что ГРО у здоровых лиц КГ и у больных туберкулезом легких до назначения лечения отличалось. У 58 здоровых (89,2%) ГРО находилось в «зоне нормы» и у 7 (10,8%) – за ее пределами (у 5 человек – 1 степень нарушения и у двух – 2 степень).

Кооперация ФЭБК напрямую связана с состоянием ВО и поддерживает в организме уровень общей и иммунологической реактивности и оценивалось у обследованных по типам АР как нормальное, избыточное или недостаточное. Нормальное ВО в КГ и у части больных 1 подгруппы ГН-1, определенное по гармоничным типам АР (РТ, РА), выявлено у 63 здоровых (90%) и у 12 больных (18,5%), избыточное (по напряженным типам АР: РТН, РАН, РП) – у 7 (10%) и 49 (75,4%) соответственно и недостаточное ВО (по РС) – у 4 больных (6,1%). При сравнении частоты нормального ВО в КГ и у больных туберкулезом выявлено высокое достоверное различие, которое свидетельствовало о снижении частоты его у больных туберкулезом. У них до назначения лечения достоверно подтверждено преобладание избыточного ВО ($\chi^2=70,091$; $p<0,001$).

Следует особо подчеркнуть, что у больных туберкулезом легких высокие показатели ЛЛИ ($>5,0$), Н ФЭБК ($>1,5$) и низкие R ФЭБК ($<35\%$) сочетались с напряженными типами АР – РТН, РАН, РП и РС. Исследование ГРО на основе этих показателей явилось надежным и высокоинформативным из-за интегрирования с ВО, являющимся ведущим показателем функционального состояния ВНС. В клинике такие исследования необходимы для диагностики явной и скрыто протекающей дисфункции ВНС, определения резервов организма и контролируемого их расходования в интересах повышения качества и эффективности восстановительного лечения.

Основные критерии функционального состояния ВНС (ВТ, ВР, ВО), характеризующие состояние РСО, в каждый момент жизнедеятельности как в зеркале отражают состояние ГРО. Наличие такого контроля обеспечивает постоянную активную деятельность организма путем включения адаптивно-компенсаторных механизмов, обеспечивающих гомеостаз. В то же время показатели ГРО, изменяющиеся под влиянием эндо- и экзогенных факторов, являются маркерами дисфункции ВНС, сопровождающейся трофотропными нарушениями – изменениями общей реактивности, клеточного, гуморального иммунитета и активности РСО.

В главе 4 **«Инструментальная диагностика функционального состояния вегетативной нервной системы у здоровых лиц на аппарате Варикард 2.51»** оценивались основные показатели ВТ, ВР, ВО у здоровых лиц для сопоставления с таковыми у больных, а также была отработана методика по определению этих показателей в соответствии с суточными биоритмами по варикардиографии.

В таблице 5 представлены данные с информацией по участию каждого из показателей ВКГ в работе регуляторных функций организма, современные стандарты «зоны нормы» у здоровых людей и результаты определения средних величин у 60 человек КГ, необходимые для проведения дальнейших исследований. При оценке варикардиограммы одной из важных характеристик является показатель активности регуляторных систем – ПАРС. Он является неспецифическим показателем адаптационной реакции организма в ответ на раздражитель и позволяет дифференцировать степени напряжения регуляторных систем.

Таблица 5 – Показатели варикардиографии (ВКГ) в КГ

Показатели ВКГ	Стандарты «зоны нормы» и единицы измерения	M±m, n=60
HR, частота сердечных сокращений	60-75, уд/мин	70,55±1,07
SDNN, активность автономного контура	30-69, мс	56,54±2,41
CV, коэффициент вариации, степень преобладания центральной регуляции	3-12,%	6,59±0,24
SI, стресс-индекс (индекс напряжения)	70-150 у. е.	119,63±8,64
IS, индекс централизации регуляции, соотношение между автономным и центральным контурами регуляции	0,9-1,3 у. е.	1,91±8,64
ПАРС, у.е. показатель активности регуляторных систем	1-3 у. е.	2,77±0,12
TP, общая мощность спектра RR-интервалов	1000-2000, мс ²	2666,18±220,62
HF, мощность высокочастотного контура спектра (активность ПСНС)	20-39,%	41,09±1,95
LF, мощность среднечастотного контура спектра (активность СНС)	15-39,%	36,44±1,44
VLF, мощность низкочастотного контура спектра (активность гуморальной регуляции)	15-39,%	22,48±1,51
LF/HF, индекс вагосимпатического взаимодействия (индекс Mailik)	1,5-2,0 у. е.	1,13 ±0,11
VLF/HF, индекс активности подкорковых центров	0,4-0,6 у. е.	0,76 ±0,11

Таким образом на обследованных КГ были отработаны оптимальные временные промежутки, в которые могли быть проведены исследования ВНС для получения сопоставимых результатов в соответствии с суточными биоритмами организма у людей. Отработаны основные показатели «зоны нормы» по ВКГ для неоднородных гендерно-возрастных групп с определением их средних величин.

Исследованы показатели РСО, которые выявили высокую активность как автономного, так и центрального контуров регуляции. Были определены средние величины показателей ВКГ, характеризующие работу автономного, нервного и гуморального контуров регуляции. Они показали, что резервные возможности РСО находятся на достаточном уровне, когда энергетические и пластические процессы в организме уравновешены.

Установлено, что у здоровых лиц активность регуляторных систем находилась на уровне удовлетворительной адаптации и состояния функционального напряжения у 83,3% обследуемых (ПАРС 1-5 у.е.), а при оценке состояния резервных возможностей организма (проведение дыхательной пробы) уровень ПАРС до 5 у.е. определялся только у 50% обследуемых, что свидетельствовало об истощении резервов организма при воздействии на него слабого раздражителя.

Такой подход к формированию КГ в исследовании с учетом возрастной когорты 20-70 лет, состояния ГРО, резервов РСО и его энергопластических ресурсов может позволить произвести качественный анализ состояния этих вопросов у больных туберкулезом, что и было осуществлено в ходе дальнейшего исследования.

Пятая глава **«Инструментальная диагностика вегетативной дисфункции у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией»** отражает состояние вегетативной дисфункции, исследованной варикардиографией при 5-минутных записях ВКГ, которая была изучена у 95 впервые выявленных больных туберкулезом легких, вошедших в ГН-1 подгруппа 2 (n=64) – больные туберкулезом легких и подгруппа 3 (n=61) – больные туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В каждой подгруппе исследовались показатели до назначения лечения и в динамике – через 6 месяцев от начала противотуберкулезной терапии. Показатели ВКГ больных этих подгрупп сравнивались с таковыми у 60 здоровых лиц КГ. КГ и подгруппы 2, 3 ГН-1 были репрезентативными по полу и возрасту.

Ниже приведены данные по изучению состояния и динамики средних величин показателей ВКГ у больных туберкулезом легких ГН-1 подгруппы 2 до назначения лечения и через 6 месяцев терапии в сравнении с таковыми в КГ.

У больных туберкулезом легких до начала лечения выявлено преобладание симпатического звена в центральном контуре регуляции, которое определилось в 7 раз чаще, чем у здоровых лиц КГ и сопровождалось высокой напряженностью РСО. Однако она была компенсирована за счет мобилизации ресурсов организма (повышение показателя ТР) и централизации управления ВНС (увеличение средних величин ИМ и VLF/HF). При этом резервные ресурсы организма находились на низком уровне (отсутствие динамики ПАРС при метрономизации дыхания). Следует отметить, что в уровне всех доменов спектра у больных отмечены более низкие величины показателей HF ($33,5 \pm 3,8$) и более высокие – LF ($38,8 \pm 2,6$) и VLF ($28,0 \pm 2,9$). Такое состояние отражало высокую напряженность РСО у больных туберкулезом до начала лечения, которая была компенсирована у этих больных мобилизацией ресурсов организма. Это подтверждено увеличением у больных общей мощности спектра (ТР) до средней величины его в 1-й подгруппе $3519,7 \pm 502,1$ мс², превысившую величину ТР в КГ на $853,5$ мс². Взаимодействие доменов спектра RR-интервалов ВКГ в регуляторном процессе отражали два индекса – индекс Mailik (LF/HF, ИМ), характеризующий состояние симпато-вагального баланса и индекс VLF/HF, который определял активность в регуляции гуморальных факторов. Оба эти индекса во 2-й подгруппе больных ГН-1 достоверно отличались от таковых в КГ (LF/HF: $t=2,82$; $p<0,01$; VLF/HF: $t=2,42$; $p<0,05$). Увеличение средних величин ИМ и VLF/HF связано со снижением в его составляющей величины домена HF, ответственного за активность автономного контура регуляции.

Проводимая противотуберкулезная терапия через 6 месяцев способствовала частичному улучшению работы регуляторных систем, что было связано со снижением централизации управления, которое в свою очередь связано с умеренным снижением активности СНС и гуморальных факторов (снижение уровня SI, IC,

ПАРС) и начинающимся частичным восстановлением автономного контура регуляции (повышение уровня HF, SDNN, снижение HR).

При проведении сравнений показателей у 64 больных 2-й подгруппы ГН-1 в этой подгруппе до назначения терапии и через 6 месяцев приема противотуберкулезных препаратов было выявлено достоверное повышение средних величин показателя SDNN ($t=2,48$; $p<0,05$) и снижение – IC ($t=3,07$; $p<0,01$), LF ($t=2,54$; $p<0,05$), VLF ($t=3,40$; $p<0,01$) при значительном, почти в 3 раза повышении у больных средней величины показателя TP – общая мощность спектра RR-интервалов ВКГ возросла до $9269,5\pm 487,2$ мс², то есть более чем в 2,5 раза. Вместе с изменением средних величин доменов спектра RR-интервалов у больных 2-й подгруппы ГН-1 изменились и индексы LF/HF и VLF/HF. Средние величины их после проведенной терапии значительно снизились (LF/HF: $t=3,40$; $p<0,01$; VLF/HF: $t=2,08$; $p<0,05$). У больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией в начале лечения выявлена более выраженная дисфункция ВНС с преобладанием симпатического ее звена, которое встречалось в 9,3 раза чаще, чем у здоровых лиц и в 2,3 раза чаще, чем у больных без ВИЧ-инфекции. У обследуемых отмечалось более выраженное преобладание центрального регуляторного звена (IC), которое сопровождалось истощением и срывом адаптации, что подтверждалось высокими значениями ПАРС, они превышали таковые в КГ в 2 раза.

Ниже представлена информация по состоянию и динамике средних величин показателей ВКГ у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией в сравнении с показателями ВКГ в КГ. Из нее видно, что в 3-й подгруппе ГН-1 до назначения лечения у больных туберкулезом легких при комбинации его с ВИЧ-инфекцией часть показателей ВКГ существенно отличалась от показателей в КГ: HR ($t=3,09$; $p<0,01$), SDNN ($t=2,41$; $p<0,05$), CV ($t=4,83$; $p<0,001$), SI ($t=3,38$; $p<0,01$), IC ($t=3,03$; $p<0,01$), ПАРС ($t=6,31$; $p<0,001$), VLF ($t=3,04$; $p<0,01$), LF/HF ($t=3,37$; $p<0,01$) и VLF/HF ($t=3,25$; $p<0,01$).

Состояние выраженного напряжения РСО, выявленного у больных 3-й подгруппы ГН-1, подтверждено исследованием спектрального анализа RR-интервалов ВКГ. Сравнение средних величин мощностей доменов высокочастотного (HF) и среднечастотного (LF) спектров, отражающих активность обоих отделов ВНС, у больных и в КГ достоверного различия не выявило. Высокий уровень низкочастотного спектра (VLF) у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией отражал высокую активность у этих больных гуморальных факторов. Он существенно отличался от такового в КГ ($t=3,04$; $p<0,01$) и у больных ГН-1 без ВИЧ-инфекции ($t=1,69$; $p<0,01$). Такое состояние отражало очень высокую напряженность РСО у больных туберкулезом ГН-1 до начала лечения. При этом общая мощность спектра RR-интервалов ВКГ при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией (3-я подгруппа ГН-1) была достоверно ниже, чем в КГ ($t=2,23$; $p<0,05$). Средняя величина его в 3-й подгруппе ГН-1 составила $1359,0\pm 543,9$ мс² и была ниже на $1307,2$ мс² от уровня TP в КГ. Это отражало высокую мобилизацию резервов РСО.

Взаимодействием доменов спектра RR-интервалов ВКГ по индексам Mailik (LF/HF, IM) и VLF/HF в 3-й подгруппе больных ГН-1 (больные туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией) установлено, что оба они достоверно отличались от таковых в КГ (LF/HF: $t=3,27$; $p<0,01$; VLF/HF: $t=3,252$; $p<0,01$). Высокий уровень их средних величин, также, как и во 2-й подгруппе ГН-1 (больные туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции), был связан со снижением влияния в регуляции их составляющей – домена HF, ответственного за автономный контур регуляторного процесса. При исследовании средних величин показателей ВКГ у 60 больных 3-й подгруппы

ГН-1 через 6 месяцев от начала лечения ПТП и АРВТ выявлено высокое достоверное увеличение средних величин лишь одного показателя ТР ($t=5,39$; $p<0,001$). Средняя величина его возросла $4663,6\pm 283,9$ мс², что по сравнению с таковой в КГ выше почти в 2 раза, а с 3-й подгруппой ГН-1 – более чем в 3 раза. Была выявлена разноплановая динамика показателей с тенденцией к их улучшению, но восстановления до «зоны нормы» не произошло, что свидетельствовало о сниженном вегетативном ресурсе. Отсутствие выраженной положительной динамики других показателей ВКГ в 3-й подгруппе ГН-1 свидетельствует о более выраженном нарушении РСО у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, значительно большем чем при туберкулезе легких.

Было установлено, что интегральным показателем, характеризующим функциональное состояние ВНС является ПАРС, который отражает состояние РСО. Состояние и динамика показателей ПАРС в КГ и у больных туберкулезом 2 и 3 подгрупп ГН-1 в процессе проводимого лечения приведены на рисунках 2-4. По этому показателю проводится комплексная оценка активности регуляторных систем с оценкой состояния напряжения, перенапряжения или срыва механизмов регуляции и адаптации.



Рисунок 2 – Состояние и динамика показателей ПАРС в КГ и у больных ГН-1 подгруппы 2 до начала лечения



Рисунок 3 – Состояние и динамика показателей ПАРС у больных ГН-1 подгруппы 2 и 3 до начала лечения



Рисунок 4 – Состояние и динамика показателей ПАРС у больных ГН-1 подгруппы 2 до начала лечения и через 4 месяца лечения

Из рисунков видно, что в КГ в «зоне нормы» ПАРС был у 51 человека (85%), во 2 подгруппе ГН-1 до назначения лечения – у 14 человек (21,9%), через 6 мес. – у 15 (23,6%) и в 3 подгруппе ГН-1 до начала лечения у 16 (25,4%), через 6 мес. – у 14 (23,3%). При сравнении частоты ПАРС в «зоне нормы» в КГ и во 2 подгруппе ГН-1 ($t_1=5,01$; $p_1<0,001$; $t_2=3,69$; $p_2>0,001$), в КГ и в 3 подгруппе ГН-1 ($t_1=3,61$; $p_1<0,001$; $t_2=3,61$; $p_2<0,001$) были выявлены высокие достоверные различия, свидетельствующие о существенном нарушении у больных туберкулезом у больных туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией регуляторных процессов в течение всего периода лечения. Анализ средних величин и частоты показателей ВКГ в «зоне нормы» и за ее пределами выявил не только нарушение механизмов регуляции со снижением активности автономного и преобладанием центрального контуров регуляции. По результатам комплексной оценки показателей ПАРС и общей мощности кардиального спектра (ТР) в момент исследования можно получить очень важную информацию – об уровне РСО и их резервах организма.

В исследовании проведена взаимосвязь между состоянием регуляторных систем и резервов организма по уровню ПАРС и ТР ВКГ с состоянием АР организма. У обследованных КГ они находились на уровнях, обеспечивающих организму нормальное ГРО при нормальной работе РСО не выше уровня функционального напряжения с высокой мобилизацией ресурсов. Также эти показатели выявили однотипные изменения в состоянии РСО и имеют равноценное значение при оценке РСО и состоянию резервных ресурсов организма, как и динамический контроль АР – типов реактивности организма. ПАРС указывает на уровень РСО, показатель ТР – состояние резервов ресурсов организма, а типы РО, определяемые по динамике типов АР – и то и другое. Таким образом оценка показателей ВКГ находится в тесной взаимосвязи с состоянием клеточного иммунитета, а динамический контроль за ними может быть использован для определения реактивности организма, прогноза исхода туберкулезного процесса и формирования остаточных туберкулезных изменений.

Шестая глава **«Значение вегетативной дисфункции, адаптационных реакций и реактивности организма в процессе лечения туберкулеза»** определяет значение проведенного исследования, в ней намечен способ коррекции выявленной вегетативной дисфункции организма.

Мониторинг состояния ВНС позволил выявить нарушение регуляторных систем организма. В исследовании была установлена взаимосвязь и взаимозависимость вегетативного обеспечения с формированием типов АР. Теперь

возникает необходимость решения вопроса влияния этих факторов на формирование исходов туберкулезного процесса у больных и возможности их улучшения методом корректировки выявленных нарушений. Ранее был разработан на кафедре фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России метод применения адаптогена из группы фармакологических препаратов – МНН Диоксометилтетрагидропиримидин (далее – *ДМП* или *метилурацил*). Метод подразумевает использование зарегистрированного лекарственного препарата, одним из действий которого является улучшение состояния гомеостаза у больных туберкулезом (Браженко О.Н., 2008). Соответственно, лекарственный препарат должен повлиять на состояние автономной регуляторной системы и восстановить выявленную вегетативную дисфункцию.

ДМП является производным пиримидина и структурным аналогом нуклеотида тимина. Его основным фармакологическим действием является ускорение процессов клеточной регенерации, анаболическая и антикатаболическая активность (Белоусова Т.А., 2022). Это связано со стимуляцией лейкопоза, фагоцитоза, также он оказывает противовоспалительное действие и ускоряет тканевую регенерацию, вызывает стимулирующее влияние на клеточные и гуморальные факторы иммунитета, стимулируя синтез нуклеиновых кислот в клетках. Препарат усиливает энергетический обмен и митотическое деление клеток, повышает общую неспецифическую резистентность организма, проявляющуюся на генном, молекулярном, субклеточном, клеточном и тканевом уровнях (Грих В.В. и соавт., 2016). Метильная группа *ДМП* оказывает влияние на функцию митохондрий клеток, улучшает энергетический метаболизм путем стимуляции синтеза белков и ферментов, необходимых для работы митохондрий.

Для персонифицированного подхода к проведению восстановления выявленной дисфункции ВНС в комплексной терапии больных туберкулезом в условиях дневного стационара СПб ГБУЗ «ПТД № 14» г. Санкт-Петербурга была сформирована ГН-2, в которой было выделено 2 подгруппы. Подгруппы были сопоставимыми по гендерно-возрастным признакам, по характеру клинических форм и течению заболевания. 1-я подгруппа ГН-2 состояла из 41 больного лечившихся с применением ПТП, а 2-я – из 36 человек, сочетающих химиотерапию с применением препарата *ДМП* в режиме адаптогена по методике О.Н. Браженко (2006, 2008 гг.) в дозировке 0,25 г 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Противотуберкулезная терапия осуществлялась по I-III режимам химиотерапии у преобладающей части больных данной группы. Подобное выделение подгрупп в условиях дневного стационара было обусловлено необходимостью создания однотипных условий для диагностики вегетативной нервной системы (влияние внешних факторов среды – освещенность помещения, его температура, цветовой фон помещения, звукоизоляция и пр.).

После проведенного лечения у больных этой группы были оценены ПАРС по варикардиограмме, рентгенологические исходы заболеваний и типы реактивности организма. Оценка показателей ВКГ или типов РО необходима также для прогноза исхода туберкулезного процесса: выздоровление без формирования остаточных туберкулезных изменений, выздоровление с формированием остаточных туберкулезных изменений, которые подразделяются на малые и большие.

На рисунке 5 представлена информация о взаимосвязи состояния ПАРС (*a*) и типов РО с частотой формирования в органах дыхания выраженных ОТИ через 6 месяцев лечения ПТП у больных 2 подгруппы ГН-1. Четыре уровня ПАРС (*a*) по разному были связаны с частотой формирования больших ОТИ в конце

госпитального лечения ПТП больных 2 подгруппы ГН-1. Исследованием выявлено, что через 6 месяцев лечения ПАРС на уровне физиологического перенапряжения (6-7 у. е.) был у 18 человек (29%) и на уровне срыва адаптации (8-10 у. е.) – у 13 (22,6%). В целом низкий уровень РСО был определен у 33 человек (51,6%). Формирование больших ОТИ среди больных с ПАРС 6-10 у.е. выявлены в 92,9% случаев, что свидетельствует о формировании таких изменений в легких у больных с нарушенным состоянием РСО. На рисунке (б) приведены данные по взаимосвязи больших ОТИ в легких с уровнем РО. Низкий уровень РО (парадоксальный, гипореактивный и ареактивный типы) после 6 месяцев лечения был определен у 31 больного (48,4%). Выраженные ОТИ при таких типах РО были определены в 85,7% случаев. При проведении сравнения частоты ПАРС и типов АР ($t=0,18$; $p>0,05$) достоверного различия не получено, что подтверждает гипотезу о наличии взаимосвязи и взаимозависимости этих показателей в организации работы РСО.

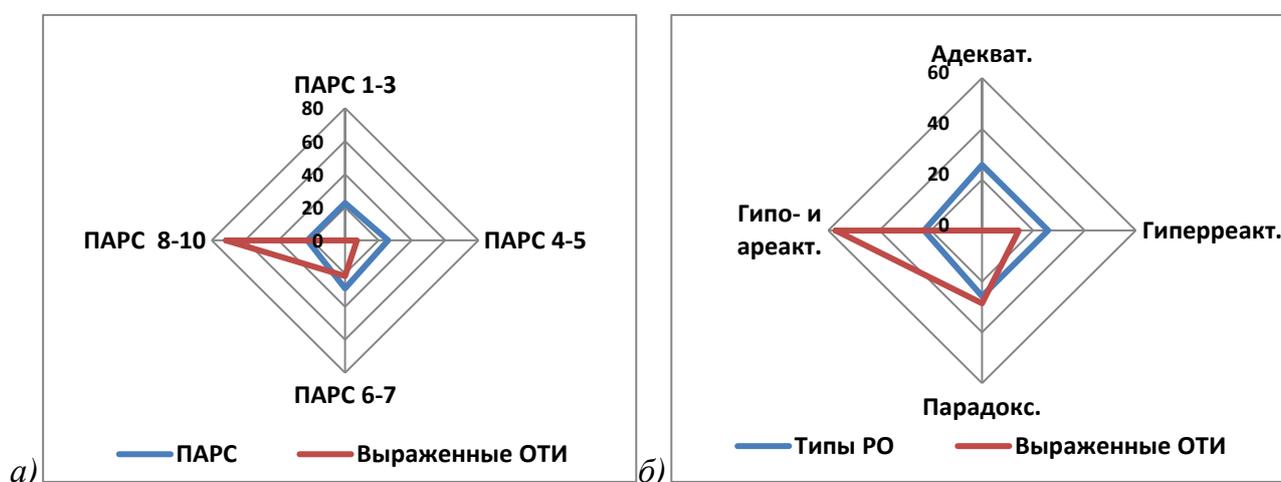


Рисунок 5 – Взаимосвязь состояния ПАРС (а) и типов РО с частотой выраженных ОТИ в органах дыхания через 6 месяцев лечения ПТП у больных 2 подгруппы ГН-1

На рисунке 6 приведены данные по взаимосвязи состояния ПАРС (а) и типов РО с частотой выраженных ОТИ в конце лечения ПТП в 3 подгруппе ГН-1. При исследовании выявлено, что физиологическое перенапряжение (ПАРС 6-7 у. е.) было у 6 человек (20,3%) и на уровне срыва адаптации (ПАРС 8-10 у. е.) – у 12 (40%). Низкий уровень РСО был определен у 18 человек (60,3%) – уровень ПАРС 6-10 у. е. Большие ОТИ при лечении ПТП и АРВТ были у 88,9% больных.

На рисунке (б) представлена взаимосвязь РО в 3 подгруппе ГН-1 с частотой больших ОТИ. Парадоксальная, гипореактивная и ареактивная РО у 26 человек (86,7%) сопровождалась формированием больших ОТИ у всех больных туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией. При сравнении частоты ПАРС и типов АР ($t=1,66$; $p>0,05$) у больных различия не выявлено, что подтверждает взаимосвязь и взаимозависимости их при работе РСО у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

При оценке состояния РСО, реактивности организма и исходов туберкулезного процесса в конце лечения определено, что у большинства больных отмечалось умеренное функциональное напряжение и срыв адаптации по данным ПАРС, и это сочеталось с низким состоянием уровня реактивности организма (ареактивный, гипореактивный и парадоксальный типы РО) и формированием у этих больных выраженных ОТИ.

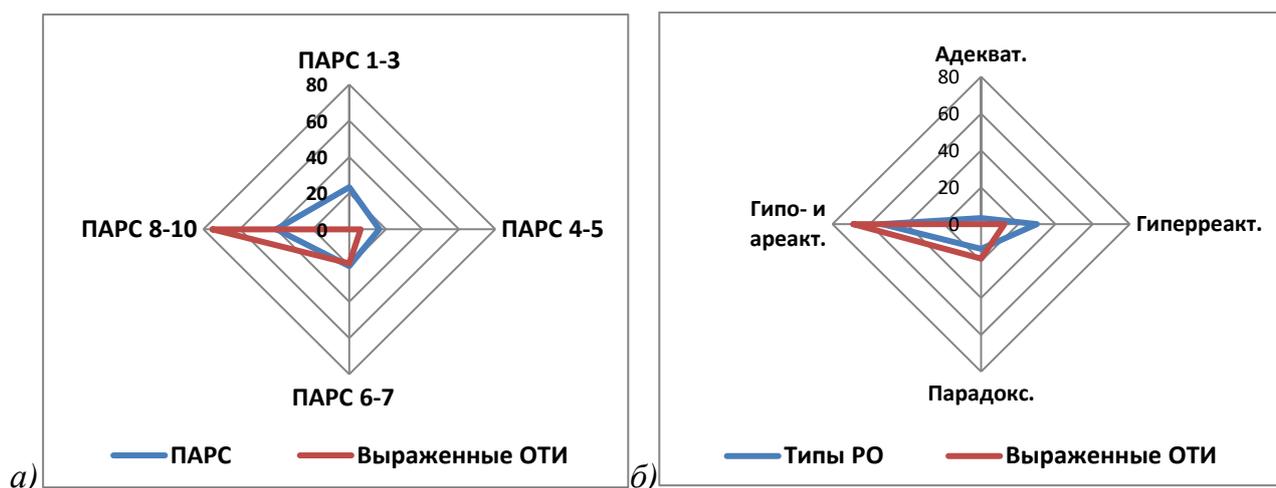


Рисунок 6 – Взаимосвязь ПАРС (а) и типов РО с частотой выраженных ОТИ в органах дыхания через 6 месяцев лечения ПТП и АРВТ у больных 3 подгруппы ГН-1

При изучении ВКГ у больных 1 подгруппы ГН-2 к концу 6-го месяца лечения РСО находились на разном уровне: ПАРС 1-3 у. е. был определен у 12 человек (29,3%), ПАРС 4-5 у. е. – у 11 (26,8%), ПАРС 6-7 у. е. – у 10 (24,4%) и ПАРС 8-10 у. е. – у 8 (19,5%). В этот период лечения большие ОТИ в легких были выявлены у 22 человек (53,7%). У 17 из них (41,5%) ПАРС находился на уровне 6-10 у. е.: функциональное перенапряжение РСО (ПАРС 6-7 у. е.) определено у 9 (40,9%) и срыв их деятельности (ПАРС 8-10 у. е.) у 8 человек (36,4%).

По данным ВКГ во 2-й подгруппе в конце 6-го месяца лечения ПАРС 1-3 у. е. выявлен у 11 человек (30,6,3%), ПАРС 4-5 у. е. – у 8 (22,2%), ПАРС 6-7 у. е. – у 10 (27,8%) и ПАРС 8-10 у. е. – у 7 (19,4%). Большие ОТИ в легких в этот период определены у 6 больных (16,7%), которые у 5 (13,9%) сочетались с уровнем ПАРС 6-10 у. е.: у одного (2,8%) уровень ПАРС составил 6-7 у. е., а у 4 человек (11,1%).

Применение ДМП в режиме адаптогена в комплексной терапии больных 2 подгруппы ГН-2 способствовало в большинстве случаев восстановлению вегетативной дисфункции по уровню ПАРС, улучшению исхода туберкулезного процесса, при котором не было формирования остаточных туберкулезных изменений или они носили минимальный характер. Выраженные ОТИ определялись у 53,7% больных 1 подгруппы ГН-2 и только у 16,7% больных 2 подгруппы ГН-2. Таким образом, были выявлены существенные различия с больными 1-й подгруппы, у которых такое лечение не проводилось ($\chi^2=11,335$; $p<0,001$) (рисунок 7).

Это свидетельствовало о том, что РСО и уровень гомеостаза динамичны и они поддаются корригирующим влияниям. Несмотря на проведенное комплексное лечение в обеих подгруппах ГН-2 уровень ПАРС продолжал оставаться на высоком уровне – 6-10 у. е. у 43,9% больных 1 подгруппы и у 47,2% больных 2 подгруппы и это, в свою очередь, подтверждает, что ресурсы организма у больных полностью не были восстановлены и требуется их дальнейший мониторинг и коррекция, которые должны начинаться уже с первого дня приема ПТП терапии. Среди пациентов с высоким уровнем ПАРС выраженные ОТИ встречались чаще: у 41,5% больных 1 подгруппы ГН-2 и у 13,9% больных 2 подгруппы ГН-2. Однако, несмотря на проводимое комплексное лечение восстановить полностью выявленную дисфункцию у части больных не удалось, о чем свидетельствуют уровни ПАРС 6-10 у. е. в обеих подгруппах.

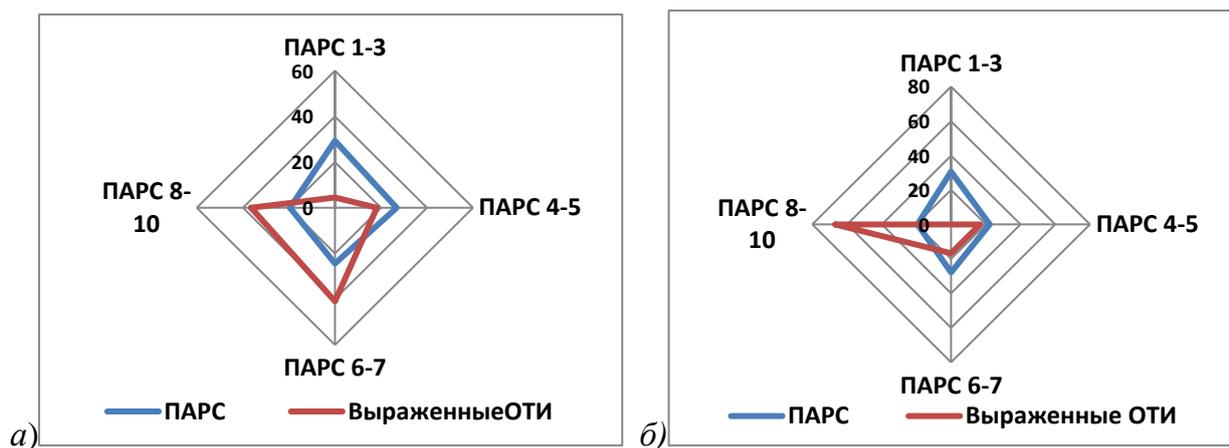


Рисунок 7 – Динамика ПАРС и частоты ОТИ в легких у больных 1 и 2 подгрупп ГН-2 на фоне лечения ПТП (а) и при сочетании с МНН Диоксометилтетрагидропиримидином (б)

Это говорит о том, что полностью ресурсы организма у больных не были использованы и повлиять на них уже не представлялось возможным ввиду особенностей течения туберкулезного процесса. Проведение у больных туберкулезом индивидуализированного лечения повышает эффективность и качество комплексной терапии за счет формирования минимальных ОТИ.

ВЫВОДЫ

1. Вегетативная нервная система здоровых лиц в большинстве случаев характеризовалась состоянием эйтонии, также отмечалось влияние парасимпатической нервной системы, в то время как у больных туберкулезом выявлена преобладающая симпатикотония.

2. Оценка структуры вегетативной дисфункции показала, что у больных туберкулезом отмечалось перенапряжение регуляторных систем организма с централизацией их управления. Более выраженные изменения определены у больных с ВИЧ-инфекцией, в 2,3 раза чаще, и сопровождались истощением и срывом адаптации с высокой активностью гуморальных факторов регуляции (исходно низкий резерв регуляции), выявила скрыто протекающую туберкулезную интоксикацию.

3. Оценка состояния гомеостаза по типам АР, степеням нарушения ГРО и типам РО выявила его дисфункцию на клеточном уровне, которая проявлялась напряжёнными типами АР, преобладанием 1-2 степеней нарушения ГРО и патологическими типами РО (ареактивный, гипореактивный, парадоксальный), которые носили более выраженный характер у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. В зоне нормы гомеостаз не находился ни у одного больного.

4. Установлена взаимосвязь между дисфункцией вегетативной нервной системы и гомеостазом у обследованных больных. Основные критерии функционального состояния вегетативной нервной системы отражают состояние гомеостаза, определён единый показатель их состояния – ПАРС. По этому показателю проводится комплексная оценка активности регуляторных систем и состояния напряжения, перенапряжения или срыва механизмов регуляции и адаптации.

5. Динамическое наблюдение в процессе лечения за состоянием ВНС и гомеостаза показало, что на фоне проводимого лечения восстановление их дисфункции полностью не происходит и носит более выраженный характер

у больных туберкулёзом лёгких при сочетании с ВИЧ-инфекцией, что оказывает влияние на исходы туберкулёзного процесса в виде формирования больших ОТИ.

6. На формирование выраженности остаточных туберкулезных изменений оказывает влияние индивидуализированное назначение в комплексной терапии адаптогенов, например, МНН Диоксометилтетрагидропиримидина, применение которого повлияло на восстановление вегетативной дисфункции через коррекцию нарушенного гомеостаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления вегетативной дисфункции, обусловленной влиянием туберкулёзной интоксикации, в клинике необходимо использовать анкеты-опросники Вейна-Соловьёвой.

2. Оценку состояния гомеостаза и функциональных резервов защитных систем проводить по доступным и информативным критериям – определение типов АР по лейкоцитарной формуле периферической крови, степеням нарушения ГРО и типам РО.

3. В качестве инструментальной диагностики вегетативной нервной системы использовать в клинической практике программированный компьютерный комплекс "Варикард 2.51" для углублённой и высокоинформативной оценки регуляторных систем организма и состояния гомеостаза.

4. Проводить динамическое наблюдение за состоянием ВНС и гомеостаза в начале и в процессе лечения для прогнозирования течения заболевания и его исходов.

5. Использовать программированный компьютерный комплекс "Варикард 2.51" для выявления скрыто протекающей туберкулезной интоксикации в том числе при малых формах туберкулеза с бессимптомным или инаперцептным течением заболевания.

6. Использовать индивидуализированное назначение адаптогенов (метилурацил) при поступлении на лечение с целью повышения эффективности проводимой терапии через восстановление дисфункции ВНС и нарушенного гомеостаза у больных туберкулёзом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В дальнейшем планируется применение оценки вегетативной дисфункции при подозрении на туберкулез и выявлении латентной туберкулезной инфекции у лиц из контактов и эпидемиологических очагов, что требует проведения дополнительных научных исследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и образования РФ

1. Изменение гомеостаза организма и исхода туберкулеза при лечении противотуберкулезными препаратами / **А.И. Лоцакова**, Н.В. Цыган, С.Г. Железняк [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 95-99.
2. Новые диагностические критерии оценки гомеостаза у больных туберкулёзом органов дыхания / О.Н. Браженко, Н.А. Браженко, **А.И. Лоцакова** [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 10-15.
3. Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в начале III тысячелетия / Н.А. Браженко, **А.И. Лоцакова**, О.Н. Браженко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 61, № 1. – С. 230-234.

4. Функциональное состояние вегетативной нервной системы, адаптация, гомеостаз и реактивность организма в клинике туберкулеза и саркоидоза / **А.И. Лощакова**, О.Н. Браженко, Н.А. Браженко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 244-248.
5. Браженко, О.Н. Оценка состояния вегетативной дисфункции у больных туберкулезом органов дыхания и в сочетании с ВИЧ-инфекцией в современных условиях / О.Н. Браженко, **А.И. Лощакова** // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 47-52. – doi: 10.22328/2077-9828-2023-15-4-47-52. – EDN BODZRP.
6. Браженко, О.Н. Анализ variability сердечного ритма при оценке вегетативного статуса больных туберкулезом и при сочетании с ВИЧ-инфекцией / О.Н. Браженко, **А.И. Лощакова** // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 85-93. – doi: 10.22328/2077-9828-2024-16-2-85-93

Работы опубликованные в других изданиях

7. Клиническое значение функционального состояния вегетативной нервной системы у больных туберкулезом и саркоидозом / **А.И. Лощакова**, О.Н. Браженко, Н.А. Браженко [и др.] // Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященная памяти академика РАМН М.И. Перельмана : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 23-25 ноября 2016 г. – Москва, 2016. – С. 30.
8. Новые диагностические технологии оценки гомеостаза и их значение в клинике туберкулеза / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, **А.И. Лощакова** [и др.] // Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященная памяти академика РАМН М.И. Перельмана : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 23-25 ноября 2016 г. – Москва, 2016. – С. 10-11.
9. Состояние гомеостаза у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и эффективность персонифицированного комплексного лечения / О.Н. Браженко, Н.А. Браженко, В.В. Кирьянова, А.Г. Чуйкова, **А.И. Лощакова**, Е.Н. Михеева // Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященная памяти академика РАМН М.И. Перельмана : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 23-25 ноября 2016 г. – Москва, 2016. – С. 12.
10. Браженко, О.Н. Оценка функции вегетативной нервной системы у больных туберкулезом методом корреляционной ритмографии / О.Н. Браженко, **А.И. Лощакова**, Н.А. Браженко // Актуальные проблемы туберкулеза : материалы VI межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием. – Тверь, 2017. – С. 83-85.
11. **Лощакова, А.И.** Дисфункция вегетативной системы при туберкулезе легких по данным кожно-температурной топографии / А.И. Лощакова, О.Н. Браженко, Н.А. Браженко // Актуальные проблемы туберкулеза : материалы VI межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием. – Тверь, 2017. – С. 83-85.
12. **Лощакова, А.И.** Структура нарушения деятельности Вегетативной нервной системы и ее значение в клинике туберкулеза / А.И. Лощакова, Н.А. Браженко, О.Н. Браженко // Актуальные проблемы туберкулеза : материалы VI

- межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием. – Тверь, 2017. – С. 81-83.
13. Влияние гомеостаза и состояния регуляторных систем организма на исход туберкулеза легких / **А.И. Лощакова**, Н.А. Браженко, О.Н. Браженко [и др.] // Актуальные проблемы туберкулеза : межрегиональная конференция с международным участием. – Тверь, 2019. – С. 74-77.
 14. Клиническое значение спектрального анализа вариокардиограммы при туберкулезе легких / **А.И. Лощакова**, Д.В. Воронов, А.Г. Чуйкова [и др.] // Молодежь, наука, медицина : тезисы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, 17-18 апреля 2019 г. – Тверь, 2019. – С. 151.
 15. Критерии оценки гомеостатического равновесия организма и его регуляторных систем для персонализированного лечения туберкулеза легких / **А.И. Лощакова**, Н.А. Браженко, О.Н. Браженко [и др.] // Материалы 8 Национального конгресса фтизиатров России с международным участием, 24-26 ноября 2019 г. – Санкт-Петербург, 2019. – С.179-180.
 16. Стресс – индекс у больных туберкулезом легких и его клиническое значение / **А.И. Лощакова**, И.В. Петрова, И.В. Баранова [и др.] // Молодежь, наука, медицина : тезисы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, 17-18 апреля 2019 г. – Тверь, 2019. – С. 152.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР	– адаптационные реакции
ГН	– группа наблюдения
ГРО	– гомеостатическое равновесие организма
ВКГ	– вариокардиография
ВНС	– вегетативная нервная система
ВО	– вегетативное обеспечение
ВР	– вегетативная реактивность
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ВТ	– вегетативный тонус
ДМП	– диоксометилтетрагидропиримидин
КГ	– контрольная группа
ЛЛИ	– лейкоцито-лимфоцитарный индекс
ПАРС	– интегральный показатель активности регуляторных систем
ПСНС	– парасимпатическая нервная система
РА	– реакция активации
РАН	– реакция активации негармоничная
РО	– реактивность организма
РП	– реакция переактивации
РС	– реакция стресс
РСО	– регуляторные системы организма
РТ	– реакция тренировки
РТН	– реакция тренировки негармоничная
СНС	– симпатическая нервная система
ФЭБК	– форменные элементы белой крови
Н	– энтропия
R	– избыточность