

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Браженко Ольга Николаевна  
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1 ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА, АДАПТАЦИЯ, ГОМЕОСТАЗ, РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИКЕ .....	15
1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в начале III тысячелетия.....	15
1.2 Функциональное состояние вегетативной нервной системы, адаптация, гомеостаз и реактивность организма в клинике туберкулеза .....	24
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	37
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных .....	37
2.2 Методики исследований .....	46
2.2.1 Субъективное, объективное и инструментальное исследование вегетативной нервной системы .....	46
2.2.2 Определение типа адаптационных реакций организма.....	49
2.2.3 Определение типа реактивности организма.....	49
2.2.4 Оценка лейкоцито-лимфоцитарного индекса .....	50
2.2.5 Оценка энтропии и избыточности форменных элементов крови.....	50
2.2.6 Оценка состояния гомеостатического равновесия организма .....	50
2.2.7 Определение степени нарушения гомеостаза .....	51
2.2.8 Методики оценки исхода туберкулезного процесса.....	57
2.2.9 Методы статистической обработки .....	58

Глава 3 СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПРИ ИХ ОЦЕНКЕ СТАНДАРТНЫМИ МЕТОДАМИ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	59
Глава 4 ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОГРАММИРУЕМОГО КОМПЛЕКСА "ВАРИКАРД 2.51" .....	76
Глава 5 ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРОГРАММИРУЕМЫМ КОМПЛЕКСОМ "ВАРИКАРД 2.51" У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЕГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТИПАМИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ И РЕАКТИВНОСТЬЮ ОРГАНИЗМА .....	91
Глава 6 ЗНАЧЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ, АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ И РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В ЛЕЧЕНИИ И ИСХОДЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА .....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	129
ВЫВОДЫ .....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	173
Приложение А (справочное). Анкета-опросник Вейна-Соловьевовой № 1 (для пациента) и Анкета-опросник Вейна- Соловьевовой № 2 (для врача) .....	173

Приложение Б (справочное). Количественная характеристика типов АР по содержанию лимфоцитов в периферической крови .....	175
Приложение В (справочное). Типы реактивности организма по динамике типов адаптационных реакций .....	176
Приложение Г (справочное). Клинические примеры определения variability сердечного ритма (ВСР) у больного туберкулезом (клинический пример № 1) и у больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (клинический пример № 2) .....	177

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит в жизнь стратегию ликвидации туберкулеза (END TB) к 2035 году. Целью этой стратегии является снижение смертности от туберкулеза на 95%, а заболеваемости на 90% к 2035 году по сравнению с 2015 годом. В настоящее время в мире одна треть населения инфицирована микобактерией туберкулеза. Бремя туберкулеза, определяемое заболеваемостью, распространенностью туберкулеза и смертностью от него, высоко. В 2020 г. в мире по оценке ВОЗ туберкулезом заболело 9,8 млн человек, а заболеваемость им составила 127 на 100 000 населения. Среди заболевших 8% составили больные туберкулезом в сочетании 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. Наиболее неблагоприятная ситуация по туберкулезу в Юго-Восточном регионе ВОЗ, в Африке, странах Западной части Тихого океана и восточном Средиземноморье. В Европейском регионе заболеваемость значительно ниже. Россия входит в число 30 стран этого региона с большим числом новых случаев туберкулеза и в последние годы занимает лидирующие позиции по уровню множественной и широкой лекарственной устойчивости. В 2020 году было выявлено 206 030 человек больных туберкулезом с МЛУ и 12 350 случаев с ШЛУ, что на 10% больше, чем в 2019 году. 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 [23, 49, 124, 159-161, 189].

В раннем выявлении, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении туберкулеза органов дыхания в настоящее время существуют важные и сложные задачи, которые предстоит решать. Среди них проблемы невыявления больных, проблемы множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), проблемы сочетанным, в том числе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, а также с всеобщим охватом медицинской помощью и социальной защитой. Решение этих вопросов невозможно без проведения фундаментальных научных исследований и оптимизации существующих методик с учетом проведения патогенетического лечения [75, 84, 124].

Отсутствие индивидуализированного подхода в лечении туберкулеза 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 (ЛСН). 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 [13, 16, 68, 70].

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

### **Степень разработанности темы исследования**

Субъективные и объективные данные больных туберкулезом свидетельствуют о нарушении деятельности различных органов и систем

организма. Доказано, что эти нарушения связаны с развитием синдрома вегетативной дистонии, проявляющегося нарушением деятельности лимбико-ретикулярной системы и гипоталамуса. Клинически это проявляется вегетативным и нейроэндокринным синдромами. Проведение лабораторных и специальных инструментальных исследований выявляет еще большую частоту дисфункции ВНС, оказывающую существенное влияние на течение и исход патологических процессов в организме [7, 12-14, 16, 18, 30, 35].

При проведении комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания выявить дисфункцию ВНС в полном объеме не представляется возможным из-за отсутствия доступных, информативных, интегральных диагностических критериев ГРО, учета их взаимосвязи и влияния на исход заболевания. Решению этих проблем способствуют разработанные на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России диагностические критерии [15-18, 135]. Они базируются на основе количественно-качественного учета форменных элементов белой крови (ФЭБК). Изучение этих показателей гомеостаза с позиции теории информатики и их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания может выявить не только нарушение гомеостаза организма, но и оценить глубину его нарушения, наметить оптимальное восстановительное лечение, повысить эффективность проводимой терапии и таким образом улучшить исход туберкулезного процесса. На решение этих вопросов и направлено 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 туберкулёзных 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-бальной 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 холодная проба. Оценка вегетативного обеспечения проводилась с обязательным сопровождением функциональной деятельностью. В работе она оценивалось по данным ортоклиностагической пробы, которая проводилась по методике W. Birkmayer (1976).

Для оценки вегетативного тонуса по вариабельности сердечного ритма в работе был использован компьютерный комплекс для обработки кардиоинтервалограмм и анализа ВСР "Варикард 2.51". Вариабельность 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 работы**

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 СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14» Невского района г. Санкт-Петербурга, СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 8» Центрального района г. Санкт-Петербурга, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер» г. Санкт-Петербурга, СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» г. Санкт-Петербурга, ГКУЗ

«Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер», в учебный процесс кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Всероссийской сессии молодых ученых и студентов с международным участием (Москва, 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 Московском научном обществе 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 постоянно рассматривались на заседании кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии и проблемной комиссии ПСПбГМУ имени И.П. Павлова.

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.

## **Соответствие диссертации паспорту научных специальностей**

Диссертация соответствует п.4, 6 паспорта научной специальности 3.1.26. – «Фтизиатрия» (медицинские науки).

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора заключается в самостоятельном определении цели, задач, плана и дизайна исследования, в проведении аналитического обзора источников литературы, обследовании больных туберкулезом органов дыхания и больных туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией, расчет и оценка показателей гомеостаза с применением доступных диагностических критериев, проведение варикардиографии на компьютерном комплексе "Варикард 2.51", проведение активационной патогенетической терапии с назначением препарата метилурацил и выполнение сбора данных, анализ и интерпретация результатов и формирование выводов. Степень достоверности полученных результатов определяется обследованием 337 человек (70 – здоровые лица КГ, 267 – больные туберкулезом легких, а также туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией), дизайном исследования, применением методов статистической обработки полученных данных.

### **Структура и объем диссертации**

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

## Глава 1

### **ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА, АДАПТАЦИЯ, ГОМЕОСТАЗ, РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИКЕ**

#### **1.1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в начале III тысячелетия**

В начале III тысячелетия туберкулез органов дыхания продолжает быть глобальной угрозой для человечества. Его бремя в мире определяют такие эпидемиологические показатели как заболеваемость, смертность и распространенность [30, 49, 109, 159].

Во всех странах мира имеются трудности в оценке истинной заболеваемости туберкулезом, которая превышает регистрируемую заболеваемость. Отсутствие состыковки в этом вопросе обычно связывают с особенностями выявления больных туберкулезом не только в регионах мира, но даже в различных территориях каждой страны. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) во всех регионах и отдельных странах мира рекомендует проводить комплексную оценку бремени туберкулеза. Оно постоянно изучается на территории Российской Федерации (РФ), в ее федеральных округах (ФО), на территориях субъектов РФ и в отдельных группах населения. При этом также учитываются социально-профессиональная, половая, возрастная характеристики, клиническая структура впервые выявленных больных, состояние диагностики, организация выявления больных, эффективность проводимого лечения туберкулеза органов дыхания и внелегочного туберкулеза [144-146, 159-161].

При оценке заболеваемости туберкулезом большое внимание уделяется изучению регистрируемой заболеваемости. По данным ВОЗ в 2020 году туберкулезом в мире заболело 9,87 млн человек, а заболеваемость составила 127 на 100 000 населения. В РФ за последние десятилетия она значительно изменилась.

Постепенное снижение ее до уровня 34 на 100 000 населения в 1991 г. Сменилось подъемом до 90,7 в 2000 г. В 2010 г. заболеваемость туберкулезом снизилась до 77,2 и в последующие годы отмечалась ежегодная тенденция к снижению этого показателя. Так показатель заболеваемости в 2020 г. определялся на уровне 32,4, а в 2021 г. 31,1 на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге также отмечается динамика снижения уровня заболеваемости с 41,6 на 100 000 населения в 2010 году до 24,7 к 2020 году и до 21,2 в 2021 году. Значительное снижение регистрируемой заболеваемости туберкулезом в России в эти годы связано с большим вкладом государства в дело борьбы с этим социально значимым заболеванием. Однако следует отметить, что в число зарегистрированной заболеваемости не вошли заболевшие и не выявленные, спонтанно излечившиеся, умершие от туберкулеза и выбывшие за пределы территории, выявленные больные туберкулезом зарегистрированные в следующем отчетном году и неправильно зарегистрированные [21, 23, 30, 32, 49, 161].

Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, неуклонно растет доля больных туберкулезом, в том числе ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. В 2010 году она составила – 7,6%, а в 2020 году – 25,6% от всех заболевших. Показатель по Санкт-Петербургу соотносится с общероссийским и составляет 24,8%. Это означает, что каждый четвертый больной туберкулезом является ВИЧ-инфицированным. Именно поэтому следует уделять особое внимание этой группе пациентов.

Значительное влияние на общую заболеваемость туберкулезом в РФ оказывает заболеваемость в учреждениях федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) среди подозреваемых, обвиняемых и осужденных. С уровня 4347 на 100 000 заключенных в 2009 г. заболеваемость их в 2010 году снизилась до 1302. Дальнейшее снижение заболеваемости туберкулезом в учреждениях ФСИН отмечено и в последующие годы. В 2019 г. она составила 815,9, а в 2020 году – 716,9 [32, 49].

В различных регионах РФ по природным, демографическим и социально-экономическим условиям регистрируемая заболеваемость туберкулезом также

различна. По данным 2020г. наибольшей она была на Чукотке и составила 126,5 на 100 000 населения, в Республике Тыва – 85,8, в Кемеровской области – 72,8, в Приморском крае – 75,2. Кроме перечисленных регионов высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди населения наблюдается в Новосибирской области, Хабаровском крае, Астраханской области и в Алтайском крае.

После 2010 г. отмечено значительное снижение заболеваемости сельского населения до 29,7% [28]. В 2020 году доля сельского населения составляет 26,4% среди всех зарегистрированных случаев туберкулеза.

Признаком эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу является высокое значение уровня регистрируемой заболеваемости у лиц молодого и среднего возраста с преобладанием ее у лиц мужского пола. По данным 2010 г. среди впервые заболевших туберкулезом мужчины составили 70%. К 2020 году доля мужчин среди впервые заболевших остается на прежнем уровне и составляет 67,8%. Наибольший риск заболеть туберкулезом отмечен в возрастной группе 35-44 года. Именно эта группа наносит наиболее значимый социально-экономический ущерб. Максимум регистрируемой заболеваемости туберкулезом приходится на экономически активные возрастные группы населения России – мужчины в возрасте 25-44 года и женщины – 25-34 года. Такая возрастно-половая характеристика заболеваемости туберкулезом свидетельствует о сохранении условий для распространения туберкулеза и недостаточной эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий [23, 44, 49].

В 2020 году остается высоким уровень впервые выявленного МЛУ туберкулеза и он составляет 31,5% от всех случаев в РФ, а в Санкт-Петербурге – 28,1%.

Структура впервые выявленного туберкулеза в 2020 году в РФ в 97,3% представлена туберкулезом органов дыхания (ТОД) и в 2,7% – внелегочным туберкулезом (ВЛТ). Эти показатели отражают состояние раннего выявления туберкулеза у заболевших. При этом обязательному анализу подвергается доля тяжелых форм туберкулеза легких, протекающих с деструктивными изменениями и доля фиброзно-кавернозных процессов.

В клинической структуре среди впервые выявленных случаев в Санкт-Петербурге в 2020 году преобладает инфильтративный (45,8%) и диссеминированный туберкулез (30,9%), что соотносится с общими показателями по РФ.

В эпидемиологическом плане наиболее опасными являются деструктивные процессы в легких с выделением МБТ. В 2010 г. в РФ такие процессы у впервые выявленных больных составили 45,9%, в 2020 г. – 44,8%. Столь высокий показатель констатирует позднее выявление туберкулеза, а планируемое снижение его будет характеризовать улучшение диагностики или недостаточную эффективность проводимых рентгенологических исследований.

Несвоевременное выявления туберкулеза органов дыхания отражает также выявление фиброзно-кавернозного туберкулеза легких у впервые выявленных больных. В 2010 г. оно было определено в 1,8%, в 2020 г. – в 1,4% случаев. Показатель заболеваемости фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в 2010 г. составил 1,0 на 100 000 впервые выявленных больных, а в 2020 г. – 0,4. В ряде субъектов РФ в эти годы доля фиброзно-кавернозного туберкулеза легких превысила 5%: в Курской области – 6,3%, Нижегородской – 5,2%, в Кабардино-Балкарии – 7,5%, в Камчатском крае – 7,2%. В 6 регионах РФ в структуре впервые выявленного туберкулеза фиброзно-кавернозный туберкулез легких не был зарегистрирован, а в 4 субъектах – составил 0,1-0,3%. Последнее может быть связано не только с успехами, но и с дефектами в диагностике и регистрации впервые выявленных больных.

Наибольшую опасность для окружающих представляют больные, выделяющие с мокротой МБТ. С 2013 года в связи с ростом охвата населения микробиологическими исследованиями, формированием все большей устойчивости возбудителя и распространением его в популяции. В мире значительно возросло число выявляемых больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Две трети больных туберкулезом с МЛУ были зарегистрированы в Индии, ЮАР, РФ и Украине [142, 143, 156, 159, 161, 175, 177, 186, 188].

В 2020 году в РФ регистрируемая заболеваемость туберкулеза с выделением МБТ любым методом составила 52,7%. Большой проблемой современной фтизиатрии, затрудняющей проведение эффективного лечения, является проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя заболевания, множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ, ШЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [23, 30, 133, 136-138, 140, 160, 161, 169].

Изучение динамики выделения МБТ при лечении больных используется для оценки качества работы лабораторий и контроля за эффективностью лечения. Рекомендуемые уровни выявления МБТ методом бактериоскопии составляют 50%, а при посеве – 70-75%. Указанные показатели имеют значение при оценке тяжести течения туберкулеза, для оценки состояния эпидемиологической ситуации по туберкулезу, для контроля за качеством микробиологической диагностики и эффективностью проводимого лечения.

В начале 21 века заболеваемость лиц контактировавших с больными туберкулезом легких выделяющими и не выделяющими МБТ превышала 800 на 100 000 человек. С 2009 г. ее начали оценивать по IV А и IV Б подгруппам диспансерного учета. При этом учитывали заболевших взрослых из бытового и производственного контактов с выделением и без выделения МБТ, взрослых из профессиональных контактов, а также детей контактирующих с выделителем МБТ и семей имеющих больных туберкулезом животных. В 2012 г. заболеваемость контактных составила 695,4 на 100 000 контактировавших, а в 2014 г. – 463,1. При контакте с больными туберкулезом без выделения МБТ в 2020 г. заболеваемость составила 118,4 на 100 000 контактировавших. Заболеваемость туберкулезом при профессиональных контактах за эти годы снизилась с 248,9 в 2010 г. до 135,1 в 2014 г., в 2020 г. – 20,4 на 100 000 работников [23, 124].

Основным методом выявления больных туберкулезом органов дыхания является рентгенологический с проведением флюорографического исследования один раз в год. Флюорография (ФЛГ) проводится всем обращающимся в поликлиники, если они не прошли текущего планового обследования, а также лицам из группы повышенного риска заболевания туберкулезом – больным

сахарным диабетом, пациентам, принимающим глюкокортикоидные препараты, больным находящимся на лучевой терапии и т.д. В 80-е годы 20 века в нашей стране ФЛГ было охвачено 75% населения. В первые постсоветские годы количество таких обследований сократилось до 50%. В начале 3-го тысячелетия частота плановых ФЛГ возросла до 57-58%, а количество впервые выявленных больных этим методом составило 53-54%. Охват населения ФЛГ в 2020 году возрос до 66,7%, а доля выявленных до 55,6%.

Кроме впервые выявленных больных противотуберкулезная служба РФ проводит активную работу с контингентами больных туберкулезом, находящихся на учете в других группах диспансерного учета противотуберкулезных диспансеров (ПТД), обращая особое внимание на рецидивы заболевания. Выделено два типа рецидивов туберкулеза – ранние и поздние. Ранние рецидивы определяются у больных, которые находятся на учете в III группе диспансерного учета, а поздние – у снятых с учета. В 2020 году рецидивы установились на уровне 7,5 на 100 000 населения. При этом ранние рецидивы не превышают 35%.

Определенный вклад в заболеваемость туберкулезом вносят ВИЧ-инфицированные пациенты. У этой группы больных среди интеркурирующих заболеваний на первом месте стоит туберкулез. Около 8% из числа вновь заболевших туберкулезом одновременно страдают ВИЧ-инфекцией (787 000 человек). В 79% больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом проживают в странах Африканского региона ВОЗ и в 15,5% – в регионе Юго-Восточной Азии. В число 5 стран с наибольшей заболеваемостью туберкулезом вошли Ангола, Индия, Конго, Китай и Индонезия. Только в этих странах сосредоточено более 1/2 из числа лиц заболевших туберкулезом в мире [19, 21, 31, 79, 87, 110, 111, 159-161, 172, 178, 185].

Несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости в РФ, наша страна входит в список из 30 стран мира с наибольшим бременем туберкулеза и занимает в этом списке 21 место.

В общей заболеваемости туберкулезом в мире по частоте впервые выявленного туберкулеза доля России составляет 1,5%. Из числа заболевших

туберкулезом и с его рецидивами в Европейском регионе ВОЗ на долю РФ приходится 38%. Россия в Европе входит в число 18 стран, где туберкулез является приоритетной задачей. Снижение заболеваемости в РФ в последние годы свидетельствует о существенной активации и совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в нашей стране. Однако во данном ВОЗ за 2020 год РФ занимает 1 место в мире среди стран с наибольшей регистрацией ШЛУ микобактерии туберкулеза. Эта серьезная проблема в изменении структуры заболеваемости туберкулезом требует комплексного подхода к лечению этих больных, формированию лучшей приверженности к лечению и воздействию на все звенья патогенеза развития туберкулезного процесса [23, 126].

Состояние эпидемиологической ситуации по туберкулезу в любой стране мира с высокой достоверной вероятностью может быть оценено по показателю смертности от него. Туберкулез является основной причиной смерти от одного инфекционного агента и 13-й ведущей причиной смерти во всем мире. В 2020 г. в мире от туберкулеза умерло 1,3 млн, что вдвое превысило число смертей от ВИЧ-инфекции (0,68 млн). Причиной смерти у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, как правило, является прогрессирование туберкулезного процесса. Туберкулез является одной из ведущих причин смерти людей живущих с ВИЧ и составляет 40% по оценке ВОЗ [108, 121, 179, 181, 187].

В 2020 г. наиболее высокие показатели смертности от туберкулеза без учета ВИЧ-инфекции были в регионе Юго-Восточной Азии (54%) Африканском (30%), Западном Тихоокеанском регионе (7%) ВОЗ. Глобально смертность от туберкулеза без ВИЧ в мире оценивается на уровне 17 на 100 000 населения. В России показатель смертности в 2020 году составляет 4,6 на 100 000 населения. Максимум ее приходится на возрастную группу 45-54 года, которая составляет 85% от числа умерших лиц трудоспособного возраста. Это в очередной раз подчеркивает, что туберкулез не только медико-социальная, но еще и большая экономическая проблема.

При оценке показателей смертности у больных туберкулезом учитываются отдельно смертность больных от туберкулеза – 4,6 на 100 000 населения и

смертность от других причин 11,6 на 100 000 в 2020 году. Для снижения показателя смертности необходимо существенное повышение эффективности проводимого противотуберкулезного лечения, лечения сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и лечения сопутствующей патологии [108, 148, 150, 159, 162].

Показатель распространенности туберкулеза, учитываемый при оценке бремени туберкулеза, в РФ определяется по численности I и II групп диспансерного учета ПТД. В конце 20 века (1992 г.) в нашей стране он составил 172,61 на 100 000 населения. В 2010 г. он был на уровне 177,5, а в 2020 г. – 70,3 на 100 000 населения [21, 23].

Максимальное значение показателя распространенности туберкулеза по данным ВОЗ в 2020 г. определено в странах Африки – в Сьерра Леоне, в Конго, ЮАР, Того. В Европейском регионе ВОЗ наибольшая распространенность туберкулеза в этот год имела место в Республике Молдова, Казахстане, Кыргызстане, в Грузии, Таджикистане, Румынии, Украине и в Узбекистане. Этот показатель используется в здравоохранении для оценки эпидемиологической ситуации в регионах и эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий. Несмотря на динамику снижения распространенности в РФ следует отметить, что РФ и Зимбабве находятся на одном уровне и занимают первое место по суммарному показателю больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с установленной множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [159-161].

В РФ в конце 20 века заболеваемость ВЛТ составила 3,3-3,5 на 100 000 населения. В 2010 г. она снизилась до 2,5 и в 2020 – до 0,9. Наибольшая заболеваемость была определена в Северной Осетии, Ингушетии, Тыве, в Ставропольском крае, в Ярославской и Магаданской областях. Основными формами были костно-суставной туберкулез и туберкулез мочеполовой системы. Первая форма ВЛТ преобладала у мужчин, а вторая – у женщин.

Выявление внелегочного туберкулеза, определенного в РФ в 2020 г. в структуре туберкулеза в 2,7% случаев, отражает эпидемиологическую ситуацию, качество диспансеризации наблюдения, состояние диагностики, лечения и

профилактики его. В 2010 г. в мире было зарегистрировано около 800 000 больных ВЛТ. Доля новых случаев ВЛТ существенно отличается в различных странах мира, что отражает существование проблемы с его диагностикой. Недостаточное выявление ВЛТ ведет к развитию хронизации процесса и инвалидизации пациентов [23, 24].

Лечение больных ТОД и ВЛТ проводится ПТП. При проведении такой терапии оценке и анализу подвергаются эффективность проведенных курсов химиотерапии, отдельных этапов лечения (стационарного, санаторного, амбулаторного), результаты лечения больных от выявления до завершения диспансерного наблюдения с оценкой эффективности работы ЛПУ и органов здравоохранения на территориях и в регионах [4, 30, 59, 70, 78].

В 2003 г. в России были введены стандартные режимы назначения химиопрепаратов при лечении больных туберкулезом, направленные на усовершенствование проводимой терапии и избежание ошибок при назначении химиопрепаратов, а в 2005 г. – система контроля лечения на основе когортного анализа. Улучшение показателей эффективности лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, отмеченное в последние годы, связано с применением антиретровирусных препаратов и целенаправленными мерами по борьбе с развивающимся на фоне лечения воспалительным синдромом восстановления иммунитета у этих больных [57, 148, 150, 159, 166].

В РФ в 2010 г. эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом с прекращением выделения МБТ с мокротой определена в 66,4% и с закрытием полостей распада в 58,8%, а в 2020 г. – в 67,7% и 60,1% соответственно. При рецидивах туберкулезного процесса в легких в 2010 г. прекращение выделения МБТ выявлено в 44,8% и закрытие полостей распада в 38,1%, а в 2020 г. – в 52,6% и 43,7% соответственно [43, 44, 57, 90, 91, 97, 98, 128, 134, 139, 170].

При оценке исхода туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких в 2010 г. эффективным курс лечения был в 67,9%, а в 2020 г. этот показатель составил 70,3%, однако целевых цифр не удается достичь.

Эти данные свидетельствуют о необходимости усиления работы по контролю за лечением больных туберкулезом ПТП, за состоянием гомеостаза, реактивности организма у этих больных при помощи доступных и информативных технологий.

## **1.2 Функциональное состояние вегетативной нервной системы, адаптации, гомеостаза и реактивности организма в клинике туберкулеза**

Вегетативная нервная система – часть регуляторной системы гомеостаза организма. Главным назначением ее является обеспечение адекватного функционирования организма и приспособление к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Степень выраженности нарушения адаптивных возможностей организма в клинике тесно связана с состоянием вегетативной нервной системы (ВНС). Клинические наблюдения по вопросам взаимосвязи состояния адаптации, гомеостаза, резистентности, реактивности организма и функционального состояния ВНС у больных туберкулезом в доступной современной медицинской литературе являются немногочисленными.

Высокоинформативными критериями для оценки деятельности ВНС являются основные ее показатели: вегетативный тонус (ВТ), вегетативная реактивность (ВР) и вегетативное обеспечение (ВО). Вегетативный тонус определяется базальным уровнем активности функциональной системы и характеризует состояние в условиях относительного покоя. Вегетативная реактивность определяется длительностью и скоростью вегетативных реакций, которые возникают в ответ на раздражение внешней или внутренней среды. Вегетативное обеспечение деятельности также отражает состояние ВНС, а именно ее способность к длительному поддержанию вегетативной реактивности на определенном уровне. ВТ и ВР дают представление о состоянии гомеостатического равновесия организма (ГРО), а ВО – о резервах организма и адаптивных механизмах его формирования [5, 16, 24, 34, 39, 41, 62, 66].

При выявлении дисфункции ВНС учитывается характер и уровень (сегментарный, надсегментарный) поражения. Надсегментарный уровень регуляции обеспечивает интеграцию и взаимодействие специализированных систем мозга при адаптивной деятельности. Система, обеспечивающая данные функции представлена лимбико-ретикулярным комплексом, включающим ретикулярную формацию мозга, гипоталамус, таламус, миндалину и гиппокамп. Сегментарная вегетативная нервная система расположена в спинном мозге и в стволе головного мозга. В спинном мозге заложены симпатические вегетативные нейроны в грудном отделе и парасимпатические нейроны в крестцовом отделе боковых рогов спинного мозга, а в стволе мозга представлена ядрами черепных нервов. В патогенезе дисфункции важная роль принадлежит социальным и психосоматическим факторам. При этом социальная дезадаптация у больных проявляется тревожностью, обидчивостью, подозрительностью, враждебностью, склонностью к агрессии и депрессивным реакциям. Психовегетативные изменения у больных были описаны некоторыми исследователями. При этом они отмечают достоверную корреляционную связь между аффективным статусом и температурой тела, уровнем содержания в крови гемоглобина и показателями периферической крови [22, 24, 33, 34, 47, 87, 88, 136, 140].

У больных с патологией дыхательной системы дисфункция ВНС протекает с изменением эмоционально-личностного статуса (депрессия, слабоволие, нерешительность, отрицательные эмоции). Прием лекарственных препаратов способствует развитию психоастенического синдрома [24, 26, 52, 84].

Максимализм, агрессивность и необязательность приводят к позднему обращению заболевших к врачу и уклонению от лечебно-профилактических мероприятий. Эмоциональная напряженность, возбудимость, лабильность и низкая толерантность к стрессам достоверно коррелируют с клинко-рентгенологическими проявлениями заболеваний [31, 33, 34, 46, 67, 84, 86].

Дисфункция ВНС при заболеваниях связана со снижением сосудистого обеспечения организма, высокой напряженностью анаболических процессов и

изменением функционального состояния симпатического и парасимпатического отделов [74, 83, 88, 135].

Наиболее часто дисфункция ВНС развивается при интоксикационном синдроме. В ответ на внедрение в организм микробов, вирусов или токсических агентов возникает метаболический стресс, ведущий к нарушению деятельности надсегментарных регуляторных центров ВНС [16, 68, 101, 116].

При изучении влияния дисфункции ВНС на активность иммунной и эндокринной систем организма выявлены существенные изменения в продукции СТГ, АКТГ, кортизола и содержания иммунокомпетентных клеток. Установлено, что напряженность вегетативной регуляции у больных зависит от активности и распространенности патологического процесса. Колебания параметров дисфункции ВНС позволяет судить не только о течении заболевания, но и прогнозировать его исход. Недооценка явного или скрытого нарушения деятельности ВНС в клинике затрудняет восстановление нарушений, поддерживает низкое качество жизни больных и ведет к снижению эффективности проводимого лечения [15, 62, 125, 135].

При длительной дисфункции ВНС у больных развивается и прогрессирует сегментарный дисбаланс, ведущий к морфологическим нарушениям. Выполнение сбалансированного вегетативного управления лечебной тактикой у больных направлено на предотвращение морфологических изменений, а при наличии уже сформировавшихся изменений – к их ликвидации. Успешная реабилитация больных с различной патологией требуют комплексного подхода с привлечением к лечению не только этиотропных препаратов, но и направленного влияния на дисфункцию ВНС и восстановление активности защитных систем организма. Это многократно отмечалось в клинике туберкулеза органов дыхания [1, 3, 12, 13, 32, 39, 46-48, 55, 56, 63, 81, 82].

В современной литературе практически отсутствуют сведения о роли вегетативной дисфункции в развитии и прогрессировании специфического процесса при туберкулезе и ВИЧ-инфекции. Имеются лишь единичные наблюдения в клинике туберкулеза о такой взаимосвязи. При вегетативной

дисфункции у таких больных чаще преобладает влияние симпатического отдела ВНС. Эрготропная активность ВНС обеспечивает приспособление к меняющимся условиям внешней среды, физическую, психическую деятельность и катаболические процессы, а трофотропная – анаболические процессы, нутритивные функции и поддержание ГРО. Ликвидация дисфункции с восстановлением нормальной деятельности ВНС открывает возможности к более точному пониманию процессов вегетативного обеспечения организма и созданию новых подходов к диагностике и лечению [22, 88, 101, 118].

Возникновение и развитие туберкулезного процесса в органах дыхания зависит не только от вирулентности и массивности специфических агентов, но и от состояния макроорганизма, его резистентности, адаптивных возможностей и реактивности в целом. До середины 20 века, когда отсутствовало этиотропное лечение туберкулеза органов дыхания, терапевтические воздействия направлялись на восстановление нарушенного гомеостатического равновесия организма (ГРО) и повышение реактивности организма (РО). Это способствовало улучшению состояния больных, качества жизни и в ряде случаев даже исхода заболевания.

Появление противотуберкулезных препаратов (ПТП) и применение антиретровирусной терапии (АРВТ) при ВИЧ-инфекции улучшило исход заболеваний и одновременно снизило внимание к восстановительному лечению, создало ряд других проблем. Среди них – аллергические и токсические влияния ПТП и АРВТ, побочные влияния и непереносимость этих препаратов при их длительном приеме, появление лекарственной устойчивости МБТ, в том числе множественной и широкой (МЛУ, ШЛУ), а также снижение активности и замедленное восстановление иммунной системы. Последнее связано с остающимся влиянием антигенного раздражения разной силы и нежелательным влиянием ПТП и АРВТ.

Воздействие чрезвычайных по силе раздражителей вызывает развитие описанных Г. Селье (1936, 1960) реакций «стресс», направленные на сохранение и поддержание жизнедеятельности организма даже ценой повреждения ряда его функций. Сильные, средние и слабые раздражители вызывают развитие в

организме отличающихся от реакции «стресс» ответных реакций, отражающих новую количественно-качественную закономерность адаптивной деятельности без признаков повреждения. Эти закономерности были изучены позже и нашли отражение в типах адаптационных реакций (АР) организма [27-29, 106].

Сложные взаимодействия патологических агентов (физических, химических, биологических и фармакологических) с организмом человека проявляются, прежде всего, изменениями в периферической крови. Проведенные параллельные исследования (иммунологические, гормональные, биохимические, функциональные) и динамическое наблюдение за ними при лечении выявили высокую степень их совпадения. В клинике оценка состояния гомеостаза с применением иммунологических, гормональных и биохимических методов из-за сложности, дороговизны и необходимости повторных исследований не всегда выполнима.

В настоящее время продолжается начавшийся с конца XX века поиск доступных и информативных методик оценки ГРО и РО. В последние десятилетия проявился особый интерес в решении клинических задач с исследованием типов АР организма, определяемых по лейкоцитарной формуле периферической крови [7, 8, 11-14, 29, 65, 131].

В клинической практике при лечении больных начали использовать формирование антистрессорных реакций тренировки (РТ) и реакций активации (РА) для восстановления нарушенного гомеостаза. Последний у больных проявляется реакциями переактивации (РП), напряженными реакциями тренировки (РТН), напряженными реакциями активации (РАН) и реакциями «стресс» (РС). При этом сложнейшие нейроэндокринные изменения, возникающие в организме больных, находят свое отражение в морфологическом составе белой крови. В связи с этим лейкоцитарную формулу крови можно назвать «гормональным зеркалом» организма [12, 13, 29].

В последние годы при определении типов АР вместо относительного количества лимфоцитов периферической крови стали учитывать абсолютное их содержание, что повысило точность исследования. При этом у больных с РС

количество лимфоцитов составляет  $<1,2 \times 10^9/\text{л}$ , при РТ – колеблется от 1,2 до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , при РА – от 1,5 до  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  и при РП –  $>3,5 \times 10^9/\text{л}$ . У больных с РТН и РАН количеством лимфоцитов такое же, как и при РТ и РА. Отличие между полноценными и напряженными РТ и РА заключается в появлении при РТН и РАН изменения других форменных элементов белой крови (ФЭБК) – нейтрофилия, палочкоядерного сдвига нейтрофилов влево, токсической зернистости нейтрофилов, эозинофилии, моноцитоза [11-14].

Каждому типу АР соответствуют те или иные изменения в центральной нервной, эндокринной, иммунной системах и в метаболизме организма. При развитии РС происходит резкое снижение содержания глюкокортикоидных гормонов с появлением у больных дискортицизма. Этот тип АР сопровождается запредельным торможением в ЦНС. В аденогипофизе при РС повышается уровень АКТГ, снижается содержание СТГ, ТТГ и ГТГ, а также происходит инволюция вилочковой железы, снижение активности лимфоидной ткани, желез внутренней секреции, нарушение метаболизма, а в периферической крови появляется лейкоцитоз, сменяющийся лейкопенией и лимфоцитопенией [27-30, 107].

РТ возникают тогда, когда содержание глюкокортикоидов и минералкортикоидов находится на уровне верхней, а гормонов щитовидной и половых желез – в нижней половине зоны нормы. Она протекает на фоне охранительного торможения в ЦНС. При таких реакциях аденогипофиз выделяет нормальное количество СТГ и повышенное – АКТГ, ТТГ и ГТГ. У экспериментальных животных при РТ наблюдается увеличение размеров вилочковой железы и преобладание пролиферативных процессов в лимфоидной ткани [27-30].

РА протекает при умеренном физиологическом возбуждении ЦНС, нормальной продукции АКТГ и повышенной – СТГ, ТТГ и ГТГ. При РА у экспериментальных животных отмечаются увеличение вилочковой железы и гиперплазия лимфоидной ткани. Энергетические расходы при ней минимальны и происходит накопление пластических материалов. Поддержание в организме РА обеспечивает высокие уровни РО и противовоспалительного потенциала. При

спокойной РА (РАс) минералокортикоиды находятся на уровне верхней границы «зоны нормы», а глюкокортикоиды – на нижней. При повышенной РА (РАп) оба гормона находятся на уровне верхних границ «зоны нормы». Другие эндокринные железы при этом функционируют нормально [27, 29].

При воздействии на организм средних по силе раздражителей и выше, но не достигающих чрезвычайных, формируются реакции РП. При них в ЦНС отмечается лабильность возбудительных, тормозных процессов и неравномерность продукции рилизинг-гормонов. При продолжительных воздействиях указанных выше раздражителей РП может перейти в РС вышележащего этажа РО [29].

На различных этапах лечения больных туберкулезом органов дыхания, в том числе при сочетанной патологии, типы АР могут колебаться от уровня гармоничных АР (РА, РТ) до напряженных типов АР-РТН, РАН, РП, РС.

По Л.Х. Гаркави приведенные типы АР формируются надсегментарным регуляторным аппаратом ВНС в гипоталамусе и протекают на различных этажах реактивности, которых в современной физиологии выделено более 20. АР протекающие на высоких этажах РО сопровождаются повышенным расходом энергетических, пластических резервов организма и ослаблением состояния его противовоспалительного потенциала. Перевод АР на более низкие этажи возможен при целенаправленных воздействиях на организм путем назначения лекарственных препаратов и воздействием физических факторов [12, 13, 29, 35].

Динамическое наблюдение за типами АР в процессе проводимого лечения при туберкулезе органов дыхания позволило выделить 5 типов РО с новым наполнением их содержания: адекватный, гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный и ареактивный. Удержание РО на уровне адекватного типа является важным компонентом в реабилитации больных туберкулезом и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией [12-14, 135].

В клинике фтизиопульмонологии при туберкулезе и ВИЧ-инфекции адаптационно-компенсаторные возможности организма больных по оценке типов АР, определяющих его ГРО, РО и исход заболеваний, практически не изучены и приводятся лишь в отдельных наблюдениях. Вместе с тем, на основе знания их

состояния и динамики возможен пересмотр сегодняшнего подхода к лечению таких больных.

Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) и связанных с ним типов АР у больных при туберкулезе органов дыхания и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией направлена на определение активности патологических процессов, на диагностику выраженности синдрома интоксикации, оценку течения заболеваний, прогнозирование, контроль эффективности лечения и исход патологии.

Важность изучения типов АР уже по достоинству оценена в ряде клиник – в онкологии, хирургии, травматологии, дерматологии, кардиологии, пульмонологии, психиатрии и др. Мониторинг гомеостаза по типам АР позволяет выявить частоту напряженных АР, установить взаимосвязь между течением и исходом заболеваний. В кардиологии, например, при острых проявлениях ишемической болезни сердца (ИБС) в 85-96% у больных выявлены напряженные типы АР (РТН, РАН, РП, РС). Установлено, что крайние типы напряженных АР (РП, РС) определялись при тяжелых проявлениях ИБС. Сопоставление типов АР с другими тестами определило типы АР как информативный показатель прогноза течения ИБС [6, 47, 52, 58, 63, 67].

В хирургической клинике в предоперационном и послеоперационном периодах удержание гомеостаза в «зоне нормы» и гармоничных типов АР способствовало снижению частоты послеоперационных осложнений [42, 56].

В пульмонологии выявлена взаимосвязь типов АР с характером течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания наблюдалось у больных с напряженными типами АР [102].

В клинике психиатрии установлено, что у больных шизофренией и психозами восстановление гармоничных типов АР способствовало улучшению психического состояния больных при снижении дозы психотропных препаратов [6, 80].

В литературе имеются также сведения об успешном использовании оценки типов АР по восстановлению нарушенного гомеостаза у больных в клиниках онкологии, нейрохирургии, гинекологии и др. [2, 6, 45, 80, 120].

На необходимость мониторинга и коррекции гомеостаза в процессе лечения больных с туберкулезом органов дыхания и в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией указывают многие исследователи. Единичные наблюдения показывают, что применение средств активационной патогенетической терапии с использованием адаптогенов нормализуют нарушенный гомеостаз, повышает эффективность проводимого лечения и это в свою очередь улучшает исход заболевания [12-14, 40, 71, 72, 99, 117].

Воспалительный процесс в органах дыхания при туберкулезе и при ВИЧ-инфекции поддерживает нарушение гомеостаза с его иммунодефицитом, развитием анергии, с каскадом измененных гормональных, биохимических процессов и усилением апоптоза иммунокомпетентных клеток. Последний наряду с положительной ролью сопровождается и отрицательной – усугублением иммунодепрессии с выраженной лимфоцитопенией в периферической крови, вызывающих снижение эффективности проводимого лечения. Указанные изменения ведут к удлинению основного курса лечения и формированию в органах дыхания выраженных остаточных туберкулезных (ОТИ) изменений [12, 13, 51, 117, 132, 141, 149, 176].

На кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ имеется более чем 30-летний опыт применения доступных, высокоинформативных, интегральных диагностических критериев оценки состояния ГРО и его динамики в процессе лечения. Внедрение их в клинику позволило своевременно диагностировать нарушение гомеостаза организма и разработать на фоне его мониторинга индивидуализированное, контролируемое и управляемое восстановление нарушенного ГРО и РО при туберкулезной патологии [8, 11-13, 61, 114].

Факторы внешней и внутренней среды постоянно оказывают влияние на состояние, динамику ГРО и РО, вызывая дисфункцию защитных систем организма.

Это в первую очередь относится к состоянию нейроэндокринной и иммунной систем. Нейроэндокринные, иммунологические, клеточные и молекулярные механизмы постоянно регулируют обмен веществ, а энергетические и пластические процессы обеспечивают нормальную жизнедеятельность организма.

На повышение активности защитных систем у больных в процессе лечения были направлены усилия многих поколений исследователей, начиная с глубокой древности: прижигание, иглоукалывание, вакцинация, биогенные стимуляторы, физические факторы [12, 13, 27-30, 106, 114, 168].

Фундаментальными исследованиями установлено, что защитные системы работают в режиме автоматической саморегуляции под контролем центральной, вегетативной и эндокринной систем организма.

Вегетативная нервная система имеет иерархический механизм регуляции, который представлен несколькими уровнями управления, а также нейрогуморальными воздействиями. Самый высокий уровень представлен высшими вегетативными центрами, расположенными в промежуточном мозге, а также в моторной, премоторной и орбитальных зонах коры. Основная функция этого уровня регуляции – интегративная. Гипоталамус является нижележащим уровнем регуляции и осуществляет связь между корой головного мозга и вегетативными центрами ствола головного и спинного мозга, контролирует регуляцию дыхания, кровообращения и метаболизма. Следующий уровень регуляции представлен вегетативными центрами – бульбарным и мезоэнцефалическим в головном мозге и тораколумбальным и сакральным в спинном мозге.

Система кровообращения регулируется по принципу иерархичности, а основной точкой приложения является синусовый узел. Регуляция синусового узла представлена двумя контурами – центральным и автономным с прямой и обратной связью. Точкой приложения автономного контура регуляции является синусовый узел (СУ), блуждающие нервы и ядра в продолговатом мозге, а дыхательная система служит элементом обратной связи в регуляции сердечного ритма.

Центральный контур регуляции определяется симпатoadреналовыми влияниями на сердечный ритм, которые оцениваются по медленноволновым составляющим сердечного ритма.

Наибольшая амплитуда дыхательных волн возникает при снижении влияния центрального контура регуляции, например, во время сна. В состоянии покоя для автономной регуляции характерна выраженная дыхательная аритмия, однако при воздействии внешних факторов на организм она уменьшается, что связано с включением центрального контура регуляции, а именно ее недыхательного компонента.

Биоритм активной деятельности человека через регуляторные механизмы ВНС поддерживает и восстанавливает резервы пластических и энергетических ресурсов организма. Наибольшая активность ПСНС, направленная на решение этих вопросов и проявляется в ночное время. При переходе в дневной режим активность ПСНС снижается. Через состояние равновесия обоих отделов ВНС и дальнейшей активации СНС осуществляется вегетативное обеспечение (ВО) жизнедеятельности организма в течение дня. К вечеру активность СНС снижается, а в ночное время в период «царства вагуса» ПСНС восстанавливает расходуемые резервы для обеспечения деятельности в последующем.

Включение их происходит через «аварийный гормон» адреналин, через гормоны гипофиза и коры надпочечников. Важнейшая роль в процессе саморегуляции принадлежит гипоталамическому отделу головного мозга, который интегрирует и регулирует вегетативные и трофические функции организма. Гипоталамус осуществляет свое влияние на организм через лимбико-ретикулярный комплекс (ЛРК), ретикулярную формацию и кору головного мозга [5, 12, 13, 18, 27-29, 35].

Медицинская реабилитация больных туберкулезом начинается с первого дня на госпитальном этапе лечения. Она продолжает выполняться на санаторном и амбулаторном этапах. Обязательным требованием для ее успешного проведения является мониторинг состояния защитных систем организма и проведение их активации с применением лекарственных препаратов или других

иммуннокорректирующих (адаптогенов) и физических факторов. Применение адаптогенов способствует стимуляции трофических и регенераторных процессов в тканях и изменяет течение дегенеративно-дистрофических процессов [12, 13, 50, 114].

Одним из представителей адаптогенов является препарат метилурацил, производное пиримидина и структурный аналог нуклеотида тимина. Его действие связано со стимуляцией лейкопоеза, фагоцитоза, также он оказывает противовоспалительное действие и ускоряет тканевую регенерацию, вызывает стимулирующее влияние на клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Действие метилурацила связано с прямым влиянием на белковый обмен, стимулируя синтез нуклеиновых кислот в клетках. Исследования показывают, что метилурацил оказывает положительное воздействие на уровень иммунной системы путем стимуляции процессов гемопоэза в костном мозге. Этот механизм осуществляется через активацию пролиферации и дифференциации гемопоэтических предшественников, что приводит к увеличению численности белых кровяных клеток, включая лейкоциты. Кроме того, метилурацил способствует созреванию и активации лейкоцитов, улучшая их функциональную активность и способность к более эффективному борьбе с инфекционными агентами. Таким образом, метилурацил является потенциальным агентом для усиления иммунного ответа организма и может быть полезным в лечении различных иммунных и инфекционных заболеваний. Препарат усиливает энергетический обмен и митотическое деление клеток, повышает общую неспецифическую резистентность организма, проявляющуюся на генном, молекулярном, субклеточном, клеточном и тканевом уровнях [101].

Метильная группа метилурацила может оказывать влияние на функцию митохондрий клеток через различные механизмы. Один из возможных механизмов заключается в том, что метилирование ДНК, включая метилирование участков, связанных с генами митохондриальных белков, может регулировать их экспрессию. Это может влиять на синтез митохондриальных белков и функционирование митохондрий в целом.

Более того, метилурацил может влиять на митохондриальную функцию через свое воздействие на обмен веществ и энергетический метаболизм клеток. Например, метилурацил может улучшать энергетический метаболизм путем стимуляции синтеза белков и ферментов, необходимых для работы митохондрий, таких как компоненты цепи транспорта электронов и ферменты цикла Кребса [9].

Комплексное лечение больных туберкулезом легких, а также при сочетании его с ВИЧ-инфекцией с применением противотуберкулезных препаратов, антиретровирусных препаратов и последовательной активационной патогенетической терапией назначением метилурацила значительно улучшает состояние гомеостатического равновесия организма, так как он обладает не только иммуномодулирующим, но и анаболическим и противовоспалительным действием.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

Работа выполнена на клинических базах кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации – СПб ГБУЗ «Туберкулезная больница № 2», СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14» и СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 8» города Санкт-Петербурга в период с 2017 по 2022 гг.

Функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) исследовано у 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 ГН-1 из 190 больных выделено 3 подгруппы. Эти больные были обследованы в условиях стационара. У 65 больных туберкулезом органов дыхания 1 подгруппы функции ВНС изучались стандартными методами исследований, а у 64 больных туберкулезом 2 подгруппы и 61 больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией 3 подгруппы – с применением инструментальных исследований программным компьютерным комплексом "Варикард 2.51" (рисунок 1).

ГН-2 была сформирована из 77 больных, которые были обследованы в условиях дневного стационара, и разделена на две подгруппы, в которых динамика

основных функций ВНС, определенных комплексом "Варикард 2.51", а также показатели гомеостатического равновесия организма (ГРО) и регуляторных систем организма (PCO) изучены в интересах усовершенствования персонифицированного лечения для улучшения исхода туберкулезного процесса в легких с формированием минимальных остаточных посттуберкулезных изменений. 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, применяемого в режиме адаптогена, препарата метилурацил. Такое выделение подгрупп в условиях дневного стационара было необходимо для создания однотипных условий при диагностике вегетативной нервной системы (влияние внешних факторов среды – освещенность помещения, его температура, цветовой фон помещения, звукоизоляция и пр.).

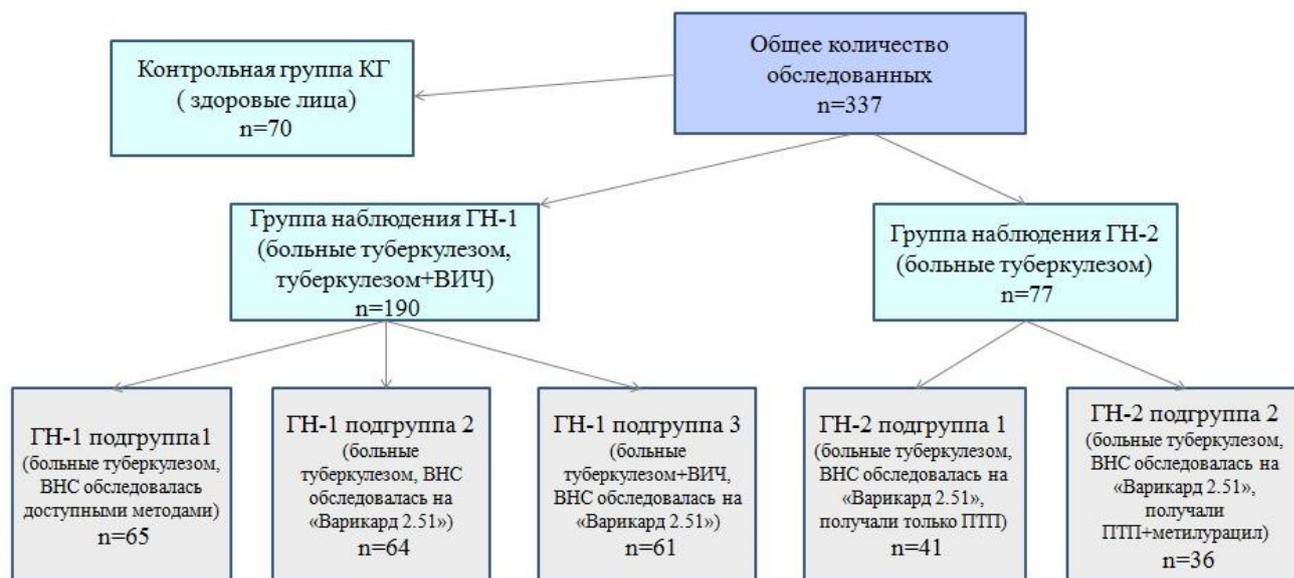


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения больных в исследование:

1. Впервые выявленные больные диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких, как наиболее распространенные формы туберкулеза.

2. Впервые выявленные больные диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+ более 350 клеток.

3. Больные ТОД, получающие контролируемое лечение ПТП по стандартным режимам химиотерапии.

4. Больные ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающие контролируемое лечение ПТП по стандартным режимам химиотерапии и АРВТ.

5. Больные ТОД, в том числе с ВИЧ-инфекцией, с сопутствующей соматической патологией вне обострения или рецидива заболевания.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Отказ больного от проведения дополнительных исследований.

2. Больные с хроническими интоксикациями: злоупотребление алкоголем и употребление психоактивных веществ.

3. Больные туберкулезом легких с сопутствующей соматической патологией в фазе обострения или при рецидиве заболевания.

4. Больные ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+ менее 350 клеток.

В таблице 1 представлена характеристика обследованных по гендерно-возрастным признакам. В ней видно, что в КГ из 70 человек мужчин было 38 человек, а женщин – 32. Основную возрастную группу составили лица среднего возраста – от 31 до 50 лет. ГН-1 представлена 190 больными, из которых 109 мужчин и 81 женщина, средний возраст их от 21 до 50 лет. В ГН -2, состоящей из 77 больных, мужчин было 44 человека, женщин – 33, преобладал возраст от 31 до 50 лет.

Таблица 1 – Характеристика обследованных в группах по гендерно-возрастным признакам

Группы больных и возраст, лет	Количество обследованных в зависимости от пола				Всего
	мужчины		женщины		
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
КГ:	38	54,2	32	45,8	70
21-30	5	7,1	6	8,6	11
31-40	11	15,7	8	11,4	19
41-50	13	18,6	9	12,9	22
51-60	5	7,1	6	8,6	11
61-70	4	5,7	3	4,3	7
ГН-1:	109	57,3	81	42,7	190
21-30	33	30,3	25	30,9	58
31-40	36	33,0	23	28,4	59
41-50	15	13,8	13	16,0	28
51-60	17	15,6	14	17,3	31
61-70	8	7,3	6	7,4	14
ГН-2:	44	57,1	33	42,9	77
21-30	5	6,5	4	5,2	9
31-40	11	14,3	9	11,7	20
41-50	16	20,7	13	16,9	29
51-60	8	10,4	5	6,5	13
61-70	4	5,2	2	2,6	6
ИТОГО:	191	56,7	146	43,3	337

В таблице 2 представлена информация по клиническим формам активного туберкулезного процесса в легких при поступлении на лечение. Исследованием были охвачены больные диссеминированной и инфильтративной формами туберкулеза легких, как наиболее распространенными формами туберкулеза среди впервые выявленных больных. 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 преобладающей клинической формой туберкулеза легких была инфильтративная (62,9%; 63,2% и 62,3%), что свидетельствовало о сопоставимости обследуемых групп по клиническим формам туберкулеза.

Из таблицы 2 видно, что в ГН-1 было выделено три подгруппы, а в ГН-2 – две. В 1 подгруппе ГН-1 насчитывалось 65 больных туберкулезом легких, у которых функциональное состояние ВНС исследовалось с применением доступных методов исследований, во 2 подгруппе – 64 больных с исследованием активности ВНС инструментальным методом и в 3 подгруппе – 61 больной туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые также обследованы инструментально.

Таблица 2 – Клинические формы активного туберкулеза легких при поступлении на лечение

Группы больных	Диссеминированный туберкулез легких		Инфильтративный туберкулез легких		Всего
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
ГН-1:	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:	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

При сравнении частоты дисфункции ВНС в обеих группах наблюдения достоверного различия не выявлено ( $\chi^2=0,014$ ;  $p<0,906$ ), что свидетельствовало о репрезентативности обеих групп по частоте дисфункции ВНС выявленной у больных по жалобам до назначения лечения. При этом следует отметить, что

у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией (3 подгруппа ГН-1) частота дисфункции ВНС была в 2,5 раза выше, чем у общего числа больных 1 и 2 подгрупп ГН-1: в 1 и 2 подгруппах они были выявлены у 15 человек (11,6%), а в 3 подгруппе – у 18 (29,5%).

В ГН-2 из 77 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в дневном стационаре ПТД № 14 Невского района г. Санкт-Петербурга, у 41 больного (1 подгруппа) изучены динамика показателей ГРО, ВКГ, РСО и исход туберкулезного процесса при лечении противотуберкулезными препаратами (ПТП) и у 36 (2 подгруппа) – при лечении ПТП в сочетании с препаратом метилурацилом, назначенном в режиме адаптогена (0,25 г 3 раза в неделю в течение 3 месяцев лечения).

В таблице 3 приведены сведения по состоянию активности туберкулезного процесса в группах наблюдения и их подгруппам по результатам выполненных рентгенологических исследований при поступлении на лечение.

Таблица 3 – Состояние активности туберкулезного процесса у больных обеих групп наблюдения при поступлении на лечение.

Группы больных	Фаза туберкулеза легких при поступлении на лечение				Всего
	инфильтрация		распад		
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
ГН-1:	76	47,5	84	52,5	160
1 подгруппа	32	49,2	33	50,8	65
2 подгруппа	30	46,9	34	53,1	64
3 подгруппа	27	44,3	34	55,7	31
ГН-2:	77	100,0	–	–	77
1 подгруппа	41	100,0	–	–	41
2 подгруппа	36	100,0	–	–	36

В трех подгруппах ГН-1 из 190 человек у 76 человек (47,5%) туберкулезный процесс был в фазе инфильтрации (в 1 подгруппе – 49,2%, во 2 подгруппе – 46,9%,

в 3 подгруппе – 44,3%), а у остальных – в фазе распада. Это свидетельствовало о сопоставимости указанных подгрупп по активности туберкулезного процесса в них. Две подгруппы ГН-2, в которых исследовалось влияние ПТП и сочетания их с приемом препарата метилурацила в режиме адаптогена на ГРО и РСО при туберкулезе легких, также были сопоставимы по активности заболевания. Активность при этом в обеих подгруппах рентгенологически характеризовалась наличием в легких инфильтративных изменений без распада в легочной ткани. Отсутствие деструктивных изменений в легких в ГН-2 связано с условиями отбора для лечения больных в дневном стационаре ПТД.

Подгруппы обеих групп наблюдения сопоставимыми были также и по микробиологическому показателю активности туберкулеза – по признаку частоты выявления МБТ с мокротой в начале лечения. В мокроте они выявлялись методами бактериоскопии и посевами на жидкие и плотные питательные среды. В 1 подгруппе ГН-1 МБТ выявлены у 32 человек (49,2%), во 2 подгруппе – у 34 (53,1%) и в 3 подгруппе – у 31 человека (50,9%). В 1 подгруппе ГН-2 они определены у 12 человек (29,3%) и во 2 подгруппе – у 10 (27,7%).

В таблице 4 представлены данные по общему числу выполненных различных исследований в ГН-1 и ГН-2 по оценке функции вегетативной нервной системы (ВНС) доступными методами с определением вегетативного тонуса (ВТ), вегетативной реактивности (ВР) и вегетативного обеспечения (ВО) организма; гомеостатического равновесия организма (ГРО) по определению типов адаптационных реакций (АР) организма по лейкограммам периферической крови; по инструментальным исследованиям показателей сердечного ритма и активности регуляторных систем организма (РСО) на основе оценки варикардиограмм (ВКГ).

В диагностическом периоде у больных туберкулезом легких ГН-1 и ГН-2 выполнены требования обязательного диагностического минимума (ОДМ), проводились необходимые дополнительные и факультативные методы исследований (ДМИ, ФМИ).

Таблица 4 – Общее количество выполненных исследований в группах

Группы и количество обследованных	Количество выполненных исследований в группах, абс.ч.				
	оценка ВНС	оценка ГРО	оценка ВКГ	оценка РСО	Всего
КГ (n=70)	588	210	90	60	948
ГН-1 (n=190):	971	1998	185	185	3339
ГН-2 (n=77)	77	77	77	77	308
Итого (n=337)	1636	2285	352	322	4074

В ГН-1 туберкулез легких у 90 больных (47,5%) выявлен при проведении плановых флюорографических исследований и у 100 (52,5%) – при обращении за медицинской помощью в ЛПУ. Контакт с больными туберкулезом среди них был установлен у 21 человека (11,0%). При рентгенологических исследованиях у больных выявлялись синдромы диссеминации, ограниченного и обширного затенений. Острое и подострое начало туберкулеза определено у 77 человек (40,6%). В ГН-2 при проведении плановой флюорографии заболевание выявлено у 34 больных (44,2%) и при обращении в ЛПУ – у 43 (55,8%). Контакт по туберкулезу был определен у 23 человек (29,9%). Острое и подострое начало туберкулеза среди них было диагностировано у 28 человек (36,4%).

При субъективном исследовании вегетативной нервной системы в ГН-1 в целом жалоб не выявлено у 151 человека (79,4%). В 1 подгруппе их не было у 50 человек, во 2 подгруппе у 47 и в 3 у 54 больных. При сравнении частоты дисфункции ВНС в обеих группах наблюдения достоверного различия не выявлено ( $\chi^2=3,822$ ;  $p<0,148$ ), что свидетельствовало о репрезентативности обеих групп по частоте дисфункции ВНС, выявленной у больных по жалобам до назначения лечения. При этом следует отметить, что у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией (3 подгруппа ГН-1) частота дисфункции ВНС была в 2,5 раза выше, чем у общего числа больных 1 и 2 подгрупп ГН-1: в 1 и 2 подгруппах они были выявлены у 15 человек (11,6%), а в 3 подгруппе – у 18 (29,5%). У остальных обследованных больных жалобы проявлялись признаками интоксикационного, торакального, обструктивного и аллергического синдромов.

Наиболее часто выявлялись жалобы, связанные с проявлением интоксикационного синдрома. В клинике они характеризовались общим недомоганием, слабостью, потливостью, потерей массы тела, повышением температуры тела до субфебрильных цифр, нарушениями сердечного ритма, снижением аппетита. Выявление 1-2 таких жалоб оценивалось как признак «умеренной интоксикации», а 3 и более, проявляющихся интенсивно – как «выраженная интоксикация». В ГН-1 выраженное проявление интоксикационного синдрома было определено у 39 человек (20,6%). В ГН-2 жалобы отсутствовали у 62 человек (80,5%). Жалобы с выраженным проявлением интоксикационного синдрома среди них были определены у 15 человек (19,5%).

При объективных исследованиях в ГН-1 укорочение перкуторного звука над легкими было у 105 человек (55,6%). Аускультативно жесткое дыхание с удлиненным выдохом в верхних отделах межлопаточного пространства определено у 110 (58,1%) больных. В ГН-2 укорочение перкуторного звука над легкими диагностировано у 37 человек (48,1%) и аускультативное изменение дыхания в межлопаточном пространстве, в надключичной и подключичных областях – у 39 (50,7%).

У больных ГН-1 и ГН-2 в клинических анализах периферической крови до назначения лечения общее количество лейкоцитов колебалось от  $5,2$  до  $13,7 \times 10^9/\text{л}$  и в среднем составило  $8,4 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$ . Клинические исследования периферической крови у всех больных дополнялись определением типов АР, степени их напряженности, оценкой показателей лейкоцито-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ), вычислением показателей энтропии (Н) и избыточности (R) форменных элементов белой крови (ФЭБК) и оценкой типов РО по динамическому исследованию типов АР в процессе лечения.

Патологические изменения в моче у некоторых больных проявлялись протеинурией и лейкоцитозом, что всегда было основанием для поиска МБТ в моче, особенно у больных диссеминированным туберкулезом легких.

Лучевая диагностика у всех обследованных проводилась с использованием флюорографии, рентгенографии в двух проекциях, томографии, в том числе и

МСКТ, с определением объема поражения туберкулезным процессом легочной ткани. В процессе обследования у больных туберкулезом легких по показаниям проводились бронхоскопические исследования, исследования функции внешнего дыхания, иммунологические и биохимические исследования. Лечение их проводилось наиболее эффективными ПТП в соответствии с современными режимами химиотерапии.

В конце госпитального этапа лечения исход туберкулеза легких у больных ГН-1 и ГН-2 оценивался по динамике клинических проявлений, по динамике показателей ГРО, РСО и результатов рентгенологических и микробиологических исследований.

## **2.2 Методики исследований**

### ***2.2.1 Субъективное, объективное и инструментальное исследование вегетативной нервной системы***

При оценке функционального состояния ВНС у больных туберкулезом легких и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией в исследовании учитывались данные субъективных (жалобы, анкета-опросник, приведенная в Приложении А) и объективных общеклинических методов. В работе был использован 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-бальной системе. При оценке результатов учитывалась сумма баллов, включающая в себя данные и симпатических и парасимпатических симптомов.

Установлено, что для здоровых лиц сумма баллов в опроснике по жалобам не должна превышать 15 баллов, а суммарно количество баллов по оценке врача объективными критериями не должно превышать 25 баллов.

Также ВТ у больных был изучен по данным определения вегетативного индекса Кердо и анализа variability ритма сердца (ВРС) на основе ЭКГ.

Достоверность результатов рассчитывалась по t-критерию Стьюдента.

Данные таблицы позволяют выявить симптомы вегетативной дисфункции в том числе у больных, не предъявляющих жалоб.

Оценка вегетативных показателей проводилась по расчету вегетативного индекса (ВИ) Кердо:

$$KI = (1 - d/p) \times 100, \quad (1)$$

где  $d$  – диастолическое давление;

$p$  – частота пульса.

При состоянии эйтонии в сердечно-сосудистой системе  $VI=0$ . При определении положительного ВИ, преобладает симпатическая нервная система, а при отрицательном – парасимпатическая.

Важным и высокоинформативным методом изучения ВТ является анализ variability ритма сердца. В работе был использован компьютерный комплекс для обработки кардиоинтервалограмм и анализа ВРС "Варикард 2.51". Variability сердечного ритма отражает многоконтурную иерархическую нелинейную динамическую регуляцию. Эта регуляция динамическая и определяется текущим взаимодействием с миром. ВРС отражает не только состояние регуляторной активности организма, но и ее качество. Проводилась оценка межпульсовых интервалов R-R на основании разработанных Р.М. Баевским математических моделей, на основании которых определялось преобладающее влияние симпатической или парасимпатической иннервации, состояние вегетативного гомеостаза и общего функционального состояния организма.

Вегетативную реактивность оценивают фармакологическими, физическими методами и воздействием на рефлекторные зоны. В работе ВР оценивался по

результатам показателей внутрикожной адреналиновой пробы и холодной пробы (ХП).

Оценка адреналиновой пробы (по Вейну А.М.) проводилась по показателям систолического, диастолического и пульсового давления и ЧСС в спокойном состоянии, а затем после введения подкожно 0,3 мл 0,1% раствора адреналина. После введения адреналина проводилась регистрация объективных данных через 3, 10, 20, 30 и 40 минут после инъекции. Значимым считалось увеличение систолического и диастолического давления на 10 мм рт. ст, увеличение или уменьшение ЧСС на 8-10 ударов в минуту. На основании полученных результатов было выделено три степени ВР – нормальная, повышенная и пониженная.

Холодовая проба также использовалась для оценки ВР. В начале проведения пробы у обследуемого определялся уровень АД и ЧСС. Затем кисть до запястья опускали в воду, температура которой +4 °С на 1 минуту. При этом регистрируют АД и ЧСС сразу после погружения кисти в воду, через 1 минуту и затем продолжают регистрировать уровень АД и ЧСС до достижения исходных значений.

Оценка результатов пробы проводилась по полученным данным. Нормальная вегетативная реактивность характеризуется повышением систолического давления на 20 мм рт. ст., диастолического на 10-20 мм рт. ст. через 0,5-1 минуту. Максимальное повышение АД характерно через 30 секунд после начала погружения руки в воду. При нормальной вегетативной реактивности АД должно вернуться к исходному уровню не позже чем через 3 минуты.

Также по полученным данным можно оценивать и патологические отклонения вегетативной реактивности: выраженная симпатическая реакция при более выраженным повышении уровня систолического и диастолического давления, слабая симпатическая реакция при повышении давления меньше уровня при нормальной реакции или парасимпатическая реакция, которая характеризуется снижением уровня систолического и диастолического давления в ответ на холодной раздражитель.

Оценка вегетативного обеспечения проводится с обязательным сопровождением функциональной деятельностью. В работе ВО оценивалось по

данным ортоклиноостатических проб. Ортоклиноостатическая проба проводилась по методике W. Birkmayer, 1976, при которой оценивались показатели ЧСС и АД в покое в горизонтальном положении, затем при изменении положения в вертикальное, а затем каждую минуту в течение следующих 10 минут после изменения положения из горизонтального в вертикальное. Нормальной реакцией при смене положения считается увеличение систолического давления до 20 мм рт. ст. и ЧСС до 30 в 1 мин. При отклонении от уровня нормы в большую или меньшую сторону вегетативное обеспечение расценивалось как избыточное или недостаточное.

### ***2.2.2 Определение типа адаптационных реакций организма***

Типы адаптационных реакций (АР) организма у обследуемых оценивались по абсолютному количеству лимфоцитов в лейкоцитарной формуле периферической крови (Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А., 1977, 1990) в модификации Н.А. Браженко (1986). Методика их оценки приведена в Приложении Б.

### ***2.2.3. Определение типа реактивности организма***

Типы РО определялся по динамике типов АР, определяемых при исследованиях периферической крови в процессе лечения (Браженко Н.А., 1986, 1988). Методика подробно приведена в Приложении В.

### ***2.2.4 Определение лейкоцито-лимфоцитарного индекса***

Экспресс-диагностика нарушения ГРО проводилась по показателю ЛЛИ (лейкоцито-лимфоцитарный индекс), который определялся отношением общего числа лейкоцитов периферической крови (100,0%) к относительному числу лимфоцитов (Браженко Н.А., 1988).

При нормальном ГРО соотношение лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови не превышало 4:1. Средняя величина ЛЛИ у здоровых лиц составила  $2,8 \pm 0,06$ . Абсолютная величина его не превышала значение 4,0.

### ***2.2.5 Оценка энтропии и избыточности форменных элементов крови***

ФЭБК являются важными элементами информационной системы организма. Они воспринимают, сохраняют, перерабатывают и передают информацию организму о состоянии и динамике ГРО.

Оценка информационной системы организма на основе ФЭБК (лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, лейкоциты) проводилась с учетом двух показателей энтропии (H), отражающей упорядоченность системы, и избыточности (R), характеризующей состояние ее резервов, по методике В.Г. Колба [58] в модификации О.Н. Браженко [14], разработавшей программу определения их с помощью ЭВМ МК-52.

### ***2.2.6 Оценка состояния гомеостатического равновесия организма***

Оценка ГРО проводилась по методике Н.А. Браженко и О.Н. Браженко [12, 13]. «Зона нормы» его – полноценные типы AP, ЛЛИ  $\leq 4,0$ ; H  $\leq 1,5$  и R  $\geq 35,0\%$ . Нарушение ГРО проявлялось неполноценными типами AP, ЛЛИ  $\geq 4,0$ ; H  $\geq 1,5$  и R  $\leq 35,0\%$ .

### ***2.2.7 Определение степени нарушения гомеостаза***

При оценке ГРО учитывалась количественная характеристика показателей ЛЛИ, энтропии (H) и избыточности (R) ФЭБК (Браженко О.Н., 2008).

Нарушение состояния ГРО классифицировано по 4 степеням:

1. Начальное нарушение: H от 1,50 до 1,60; R от 34,9% до 30,0%.
2. Умеренное нарушение: H от 1,61 до 1,70; R от 29,9% до 25,0%.
3. Выраженное нарушение: H от 1,71 до 1,80; R от 24,9% до 20,0%.
4. Глубокое нарушение: H более 1,80; R менее 20,0%.

Инструментальная диагностики дисфункции ВНС у обследуемых проводилась на основе вариокардиография (ВКГ) при 5-минутной записи ЭКГ на программированном компьютерном комплексе «Вариокард 2.51». При этом у них проводился учет, анализ и оценка 12 основных показателей ВКГ, отражающих состояние активности автономного и центрального (нервного и гуморального) контуров регуляторных систем организма (PCO). Среди них были следующие:

- SDNN (среднеквадратическое отклонение), определяемое по отклонению массива RR-интервалов – маркер активности автономного контура регуляции;
- CV (коэффициент вариации), который характеризовал суммарный эффект регуляции по проценту полного RR-интервалов;
- SI (стресс-индекс), свидетельствующий об активности симпатического звена центрального контура регуляции;
- IC (индекс централизации), по котором составлялось представление о степени централизации управления ритмом сердца и уровне взаимосвязи между автономным и центральным контурами регуляции.

На основе этих параметров у обследуемых определялся комплексный показатель активности регуляторных систем (ПАРС). Колебание его на уровне 1-3 у. е. отражало оптимальное состояние PCO, на уровне 4-5 у. е. – состояние

функционального напряжения, 5-7 у. е. – функционального перенапряжения и 8-10 у. е. – нарушение РСО с поломкой или срывом механизмов адаптации.

При спектральном анализе спектра RR-интервалов ВКГ учитывались:

- TP – общая мощность спектра;
- HF – мощность высокочастотного домена спектра и участие в регуляции парасимпатического звена регуляции;
- LF – состояние среднечастотного компонента спектра и активность в регуляции симпатического звена;
- VLF – активность низкочастотного звена спектра с участием в регуляции гуморального фактора;
- LF/HF – индекс Mailik – маркер активности подкоркового симпатического центра и состояние симпато-вагального баланса;
- VLF/HF – индекс активности в регуляции подкорковых центров и участия в ней гуморальных факторов.

На основе указанных показателей ВКГ при каждом исследовании строились графические модели в виде кардиоинтервалограмм, гистограмм распределения RR-интервалов, скатерограмм и спектрограмм (рисунки 2-6). Ниже приведены примеры данных графических моделей.

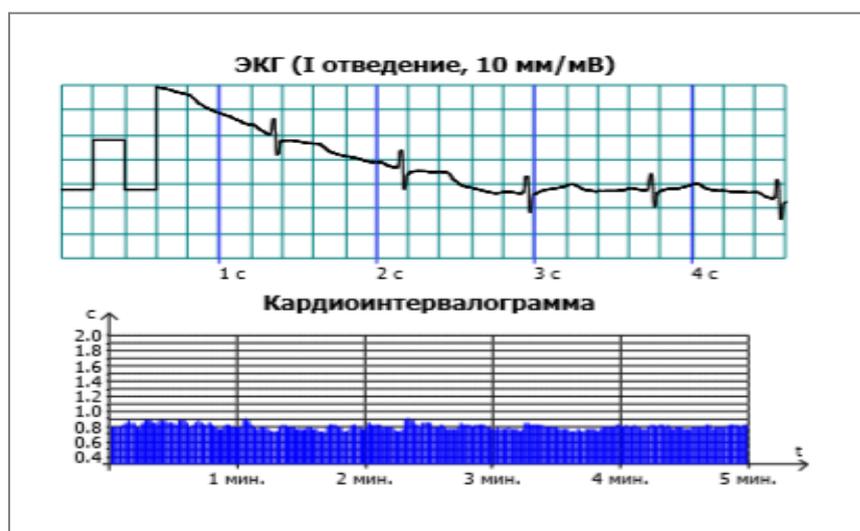


Рисунок 2 – Пример кардиоинтервалограммы

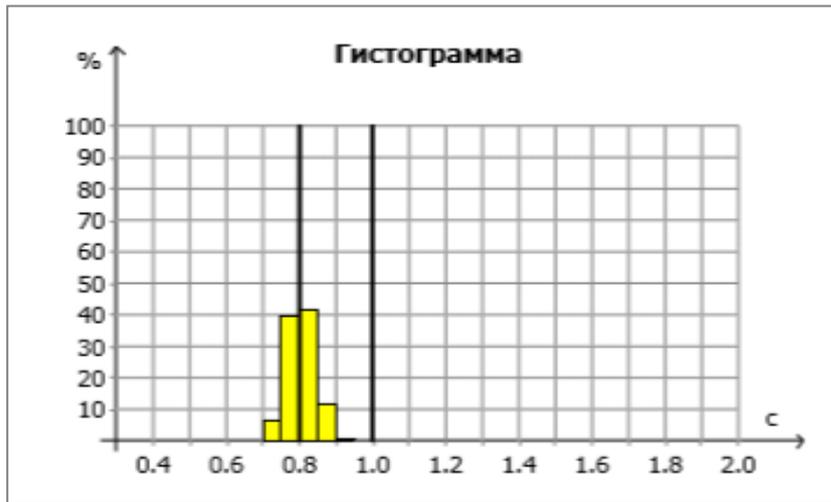


Рисунок 3 – Пример гистограммы распределения

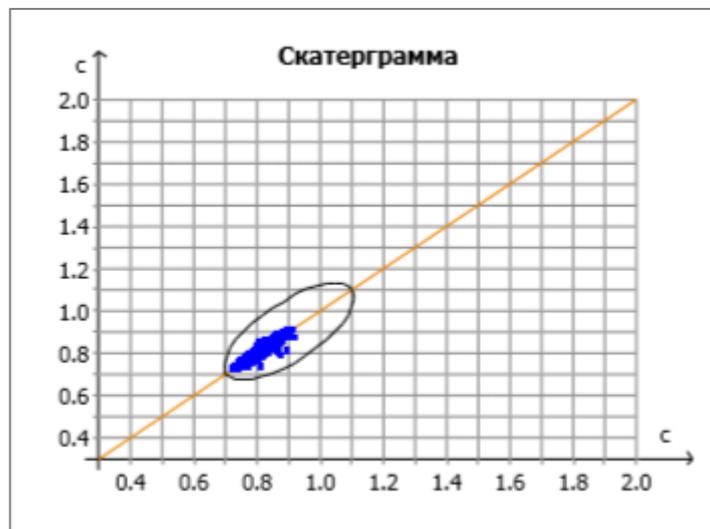


Рисунок 4 – Пример скатерограммы

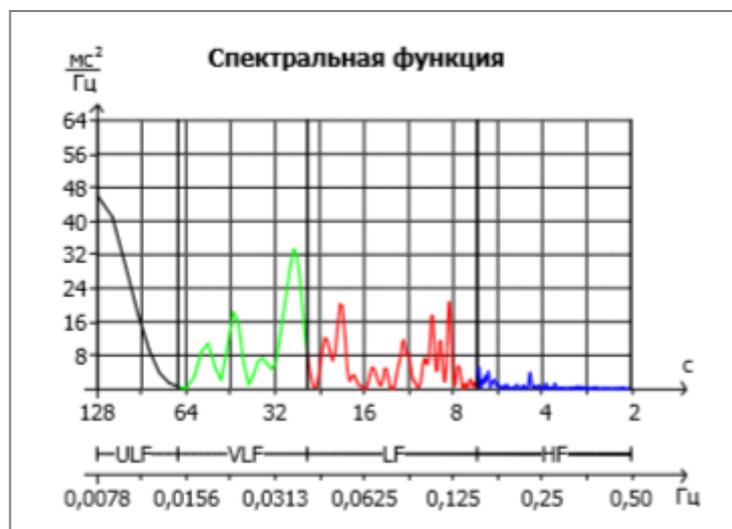


Рисунок 5 – Пример спектральной функции

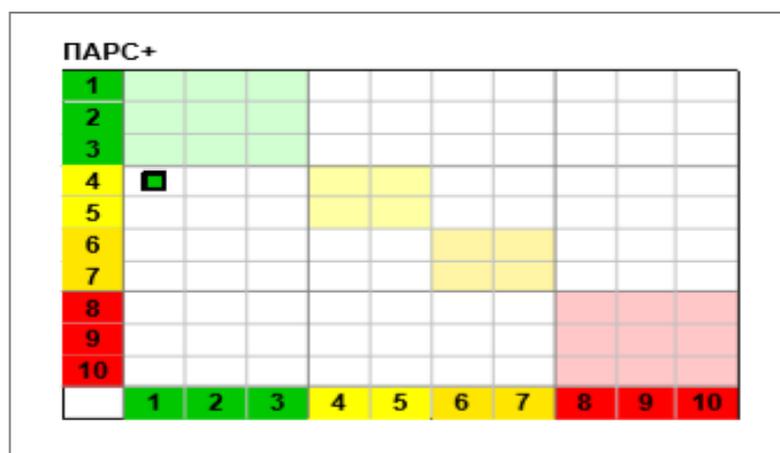


Рисунок 6 – Пример комплексного показателя ПАРС

Гомеостаз ВНС определялся комплексно и интегральным значением, выражающим его, является показатель активности регуляторных систем (ПАРС). Для вычисления ПАРС используется специальный алгоритм, который включает в себя следующие критерии:

1. Суммарный эффект регуляции по показателям частоты пульса.
2. Суммарную активность регуляторных механизмов по среднему квадратичному отклонению.
3. Вегетативный баланс.
4. Активность вазомоторного центра, который регулирует сосудистый тонус.
5. Активность сердечно-сосудистого подкоркового нервного центра или надсегментарных уровней регуляции.

Изменение вегетативного баланса в виде активации симпатического звена рассматривается как неспецифический компонент адаптационной реакции на стрессорные воздействия. Значения ПАРС выражаются в баллах от 1 до 10. Чем меньше балл, тем меньше испытывают напряжения регуляторные системы организма (таблица 5).

Таблица 5 – Уровни напряжения регуляторных систем по показателю ПАРС по Р.М. Баевскому

Балл	Уровень напряжения регуляторных систем по ПАРС	Характеристика уровней напряжения регуляторных систем по ПАРС	Классификация по донозологической диагностике (Р.М. Баевский, А.П. Берсенева, 1997)
1	Оптимальный уровень	Состояние оптимального напряжения регуляторных систем, необходимое для поддержания активного гомеостаза (ПАРС=1-2)	Состояние нормы или состояние удовлетворительной адаптации (ПАРС=1-3)
2	Нормальный уровень		
3	Умеренное функциональное напряжение	Состояние умеренного напряжения регуляторных систем, когда для адаптации требуются дополнительные функциональные резервы	НЕ требуется никаких специальных мероприятий по профилактике и лечению функционального состояния регуляторных систем
4	Выраженное функциональное напряжение	(адаптация к трудовой деятельности, эмоциональный стресс, воздействие неблагоприятных экологических факторов) (ПАРС=3-4)	Состояние функционального напряжения (ПАРС=4-5)
5	Резко выраженное функциональное напряжение	Состояние выраженного напряжения регуляторных систем, которое связано с активной мобилизацией защитных механизмов, в том числе повышением активности симпатикоадреналовой системы и системы гипофиз-надпочечники (ПАРС=4-6)	Есть необходимость проведения оздоровительных и профилактических мероприятий по восстановлению резервов и функционального состояния регуляторных систем
6	Перенапряжение регуляторных механизмов	Состояние перенапряжения регуляторных систем, для которого характерна	Состояние перенапряжения (ПАРС=6-7)

## Продолжение таблицы 5

Балл	Уровень напряжения регуляторных систем по ПАРС	Характеристика уровней напряжения регуляторных систем по ПАРС	Классификация по донозологической диагностике (Р.М. Баевский, А.П. Берсенева, 1997)
7	Резко выраженное перенапряжение регуляторных механизмов	недостаточность защитно приспособительных механизмов, их неспособность обеспечить адекватную реакцию организма на воздействие факторов стресса. Избыточная активация регуляторных систем не подкрепляется функциональными резервами (ПАРС – 6-7)	Есть необходимость проведения здоровительных и профилактических мероприятий по восстановлению резервов и функционального состояния регуляторных систем
8	Истощение регуляторных систем	Состояние истощения (астенизации) регуляторных систем, при которых активность управляющих механизмов снижается и появляются характерные признаки патологии (ПАРС=7-8)	Состояние истощения регуляторных систем адаптации или срыв адаптации (ПАРС=8-10)  Необходима диагностика и лечение заболеваний
9	Резко выраженное истощение регуляторных систем	Срыв адаптации, способность адаптационных механизмов к саморегуляции частично или полностью нарушена	
10	Срыв механизмов регуляции	(ПАРС=8-10)	

Для наглядности полученных данных по уровню значения ПАРС выделяют три зоны в виде «Светофора»: зеленый, желтый и красный. Зеленая зона характеризует нормальное функциональное состояние, физиологическую норму

организма. Желтая зона отражает, что организм активно использует свои физиологические резервы и находится в преморбидном состоянии. Красная зона характеризует истощение регуляторных систем организма и срыв адаптации. Именно благодаря такому выделению «лестницы состояний» в практической деятельности врача возможно просто и быстро оценить общее состояние пациента и его функциональные возможности.

### ***2.2.8 Методики оценки исхода туберкулезного процесса***

Исход туберкулеза легких органов дыхания у больных определялся на основе клинических – по динамике симптомов, лабораторных – по восстановлению лабораторных показателей воспаления, состояния гомеостатического равновесия организма и рентгенологических данных – по формированию в легких остаточных посттуберкулезных изменений. Рентгенологически в органах дыхания при этом были выделены малые и выраженные остаточные туберкулезные изменения (ОТИ).

К малым ОТИ относились единичные (до 5 шт.) очаги размером менее 1 см; единичные (до 5 шт.) интенсивные четко очерченные очаги в легких менее 1 см с ограниченным фиброзом в легких в пределах одного сегмента; запаянные плевральные синусы с кальцинацией плевры или без нее; изменения после резекции сегмента или доли легкого.

Большие ОТИ определялись в случаях наличия множественных (более 5 шт.) компонентов первичного туберкулезного комплекса; множественных (более 5 шт.) интенсивных очагов в легких размером 1 см и более на фоне распространенного фиброза; массивные плевральные наслоения шириной более 1 см; большие послеоперационные изменения в легких и плевре после лоб- и пульмонэктомий (Рабухин А.Е., 1983; Яблоков Д.Д., 1989).

### ***2.2.9 Методы статистической обработки***

Результаты диссертационной работы носят обоснованный и достоверный характер. 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 [36, 52].

### Глава 3

## СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПРИ ИХ ОЦЕНКЕ СТАНДАРТНЫМИ МЕТОДАМИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диагностика функционального состояния ВНС и ГРО проводилась стандартными высокоинформативными методами, которые включали субъективное исследование, объективное клиническое обследование, лабораторные исследования периферической крови, ЭКГ, изучение вегетативного тонуса (ВТ) по данным опросников и определению индекса Кердо, вегетативной реактивности (ВР) по данным холодовой и внутрикожной адреналиновой проб, вегетативного обеспечения (ВО) по результатам ортоклиностатической пробы положения тела с оценкой по Virckmauer. Такие исследования были проведены в КГ у 70 здоровых лиц и у 65 впервые выявленных больных активным туберкулезом легких 1 подгруппы ГН-1.

Субъективная оценка проводилась по жалоба и учету количества баллов по анкетам-опросникам Вейна-Соловьевой. Анкету № 1 заполняли больные, а № 2 – врач. Функциональное состояние ВНС в «зоне нормы» по анкете № 1 определялось при числе баллов до 15, а по анкете № 2 – до 25. Количество баллов более 15 и 25 констатировало у обследуемых дисфункцию ВНС. Среди задаваемых больным вопросов в анкетах были следующие: изменяется ли окраска пальцев кистей и стоп; бывают ли головокружения, головные боли, нарушение сна; отмечается ли снижение активности, работоспособности и другие (Приложение А).

Из объективных клинических признаков учитывались состояние дермографизма, частота пульса, артериальное давление (АД), вегетативный индекс Кердо, результаты ЭКГ-исследований, абсолютное число лимфоцитов и лейкоцито-лимфоцитарный индекс (ЛЛИ) периферической крови. При исследовании периферической крови также мониторировалось состояние

гомеостатического равновесия организма (ГРО) по критериям, разработанным на нашей кафедре (показатели ЛЛИ, типы адаптационных реакций (АР), показатели энтропии (Н) и избыточности (R) форменных элементов белой крови (ФЭБК), степени нарушения ГРО).

При оценке состояния ВНС была выявлена ее дисфункция. В таблице 6 приведена структура нарушений в работе ВНС по жалобам в КГ и у больных туберкулезом до назначения лечения.

Таблица 6 – Клиническая структура расстройств вегетативной нервной системы у здоровых лиц и у больных туберкулезом до назначения лечения

Клинические симптомы	Группы обследованных			
	КГ, n=70		1 подгруппа ГН-1, n=65	
	абс. ч.	(%)	абс. ч.	(%)
Жалоб нет, инерцептно	–	–	50	76,9
Снижение активности	–	–	12	18,5
Общая слабость	–	–	11	16,9
Головная боль	–	–	4	6,2
Плохой сон	–	–	11	16,9
Плохой аппетит	–	–	10	15,4
Гипосалевация	–	–	2	3,1
Гипергидроз	–	–	11	16,9
Тахикардия	–	–	9	13,9
Сердцебиение	–	–	8	12,3
Нарушение ритма сердца	–	–	7	10,8
Зябкость рук	–	–	5	7,7
Непереносимость тепла	–	–	8	12,3

У здоровых лиц КГ жалобы и объективные симптомы вегетативной дисфункции отсутствовали. Дисфункция ВНС определялась по таким симптомам как слабость, общее недомогание, плохой сон, нарушение аппетита, нарушение работы кишечника, головные боли, головокружение, снижение

работоспособности, нарушение саливации, гипергидроз, сердцебиение, зябкость рук, плохая переносимость тепла, нарушение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ритма работы сердца. Из нее видно, что в КГ жалобы отсутствовали. Они также отсутствовали у 50 больных (76,9%) туберкулезом, у которых заболевание протекало бессимптомно или инанперцептно. Дисфункция ВНС по жалобам среди больных была выявлена у 15 человек 1 подгрупп ГН-1 (23%). Клинически она протекала с явлениями астеновегетативного синдрома и сопровождалась снижением работоспособности, общей слабостью, гипергидрозом, плохими сном и аппетитом.

В таблице 7 представлены результаты оценки функционального состояния ВНС по данным анкет-опросников Вейна-Соловьевой у 70 человек КГ и 65 1 подгруппы ГН-1. 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 7 – Состояние вегетативной нервной системы у обследованных здоровых и больных туберкулезом по анкетам до назначения лечения

Группы и число обследованных	Результаты оценки исследований по анкетам							
	Анкета № 1, баллы				Анкета № 2, баллы			
	до 15		>15		до 25		>25	
	абс. ч.	%	абс.ч.	%	абс. ч.	%	абс.ч.	%
КГ, 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%). Сравнением частоты ее у больных с таковой в КГ по анкетам №1 ( $\chi^2=36,346$ ;  $p<0,001$ ) и анкетам №2 ( $\chi^2=50,885$ ;  $p<0,001$ ) выявило высокую достоверность различий, свидетельствующую о значимости обеих анкет-опросников Вейна-Соловьева в своевременной диагностике дисфункции ВНС у больных. Эти

анкеты позволили выявить дисфункцию ВНС у больных активным туберкулезом легких при поступлении на лечение более чем в 2 раза чаще, чем она выявлялась по жалобам (53,3% и 23,1% соответственно). Ощущения обследуемых и оценка врача результатов анкетирования были схожими, а в ряде случаев диагностика врача была более полной.

В таблице 8 приведены данные исследования функционального состояния ВНС в КГ и 1 подгруппе больных ГН-1 до назначения им лечения по результатам объективных клинических обследований. Преобладание активности СНС, определяющей вегетативную дисфункцию при туберкулезе легких, диагностировалось по данным осмотра (блеск склер, бледность кожных покровов, сухость кожи), дермографизма, ЧСС, уровня АД, индекса Кердо и ЭКГ.

Формирование той или иной приспособительной реакции организма – адаптационной реакции (АР) возникает при воздействии на организм различного по силе раздражителя и осуществляется центральной и периферической регуляцией. Периферическая регуляторная система представлена работой ВНС, оценка которой может производиться различными способами, в том числе по ЭКГ с характеристикой сердечного ритма как широкодоступного метода диагностики. Тип АР определяется по абсолютному числу лимфоцитов (Браженко Н.А., 1998 г.), которые являются главными кооператорами иммунного ответа, остальные ФЭБК и общее число лейкоцитов являются дополнительными признаками реакции, указывающими на ее напряженность, а ЛЛИ – показатель, который в полной мере характеризует «зону нормы» или отклонение от нее при оценке состояния гомеостаза.

Из таблицы 8 видно, что у здоровых лиц КГ преобладание активности СНС по разным признакам колебалось от 2,9 до 38,6%, а у больных туберкулезом значительно чаще – от 38,5% до 73,8%. 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 ( $\chi^2=14,070$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 8 – Преобладание активности СНС у обследованных по результатам объективного клинического исследования.

Объективные признаки	Преобладание активности СНС в группах обследованных					
	КГ, n=70		ГН-1,1 подгруппа, n=65		t	p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%		
Блеск склер	10	14,3	23	35,4	1,42	>0,05
Бледность кожных покровов	11	15,7	26	40,0	1,67	>0,05
Сухость кожи	13	18,6	25	38,5	1,73	>0,05
Дермографизм – белый	4	5,7	27	41,5	2,39	<0,05
ЧСС >80 уд/мин	3	4,3	30	46,2	2,83	<0,01
АД >120/80 мм рт. ст.	3	4,3	28	43,1	2,61	<0,01
Индекс Кердо	5	7,1	32	49,2	2,91	<0,01
ЭКГ	10	14,3	48	73,8	4,66	<0,001
ЛЛИ	2	2,9	25	38,5	2,32	<0,05
Лимфоциты крови	27	38,6	46	70,8	2,80	<0,001

На рисунке 7 представлено наглядное преобладание активности СНС у больных в сравнении с таковой в КГ по определению ЧСС (рисунок 7, а и индексов Кердо (рисунок 7, б)).

При этом ЧСС у больных туберкулезом легких ГН-1 была >80 в мин в 46,2%, а у обследуемых в КГ ЧСС > 80 в мин определялась только в 4,3%. По результатам подсчета индекса Кердо в ГН-1 – положительный определялся у 49,2% больных, а в КГ – у 7,1% обследуемых, что свидетельствует о выраженном преобладании симпатикотонии у больных туберкулезом.



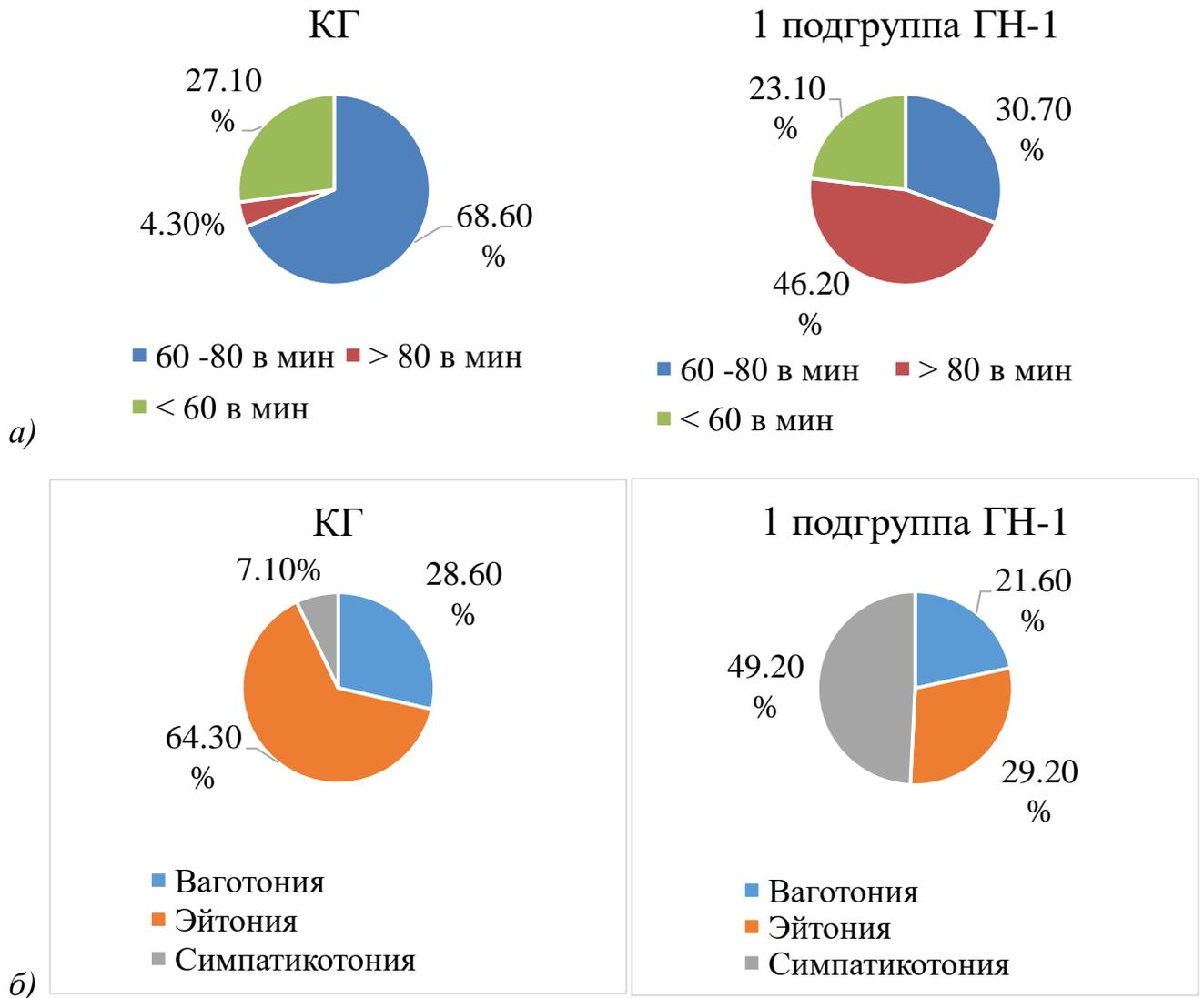


Рисунок 7 – Активность ВНС в КГ и у больных 1 подгруппы ГН-1 по данным исследования ЧСС (*a*) и индексов Кердо (*б*) до назначения лечения

При изучении ЭКГ важную роль в диагностике вегетативной дисфункции являлась оценка сердечного ритма, которая была сопоставима с содержанием абсолютного числа лимфоцитов периферической крови. Нормотонический ритм сердечной деятельности отражал сбалансированное влияние обоих отделов ВНС, симпатикотонический и парасимпатикотонический (ваготонический) – преобладание активности СНС и ПСНС.

На рисунке 8 видно, что по ЭКГ симпатикотонический ритм сердечной деятельности был определен у 48 больных туберкулезом (73,8%) 1 подгруппы ГН-

1, у КГ симпатикотонический ритм определялся у 10 обследованных (14,3%), а в основном преобладал нормотонический тип у 47 обследованных (67,1%).

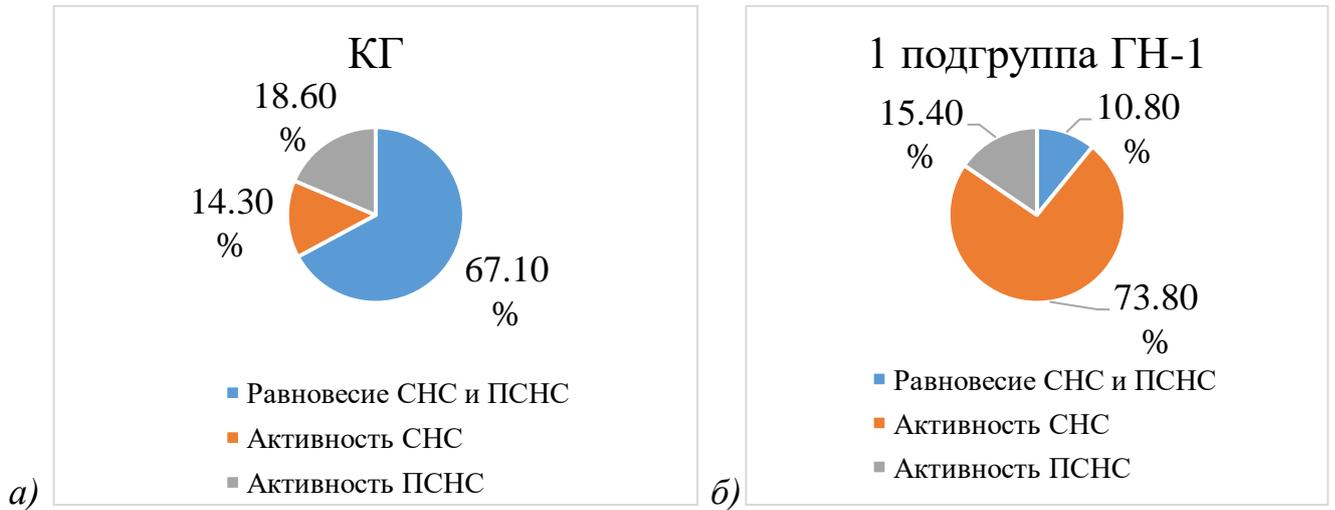


Рисунок 8 – Активность ВНС в КГ и у больных туберкулезом ГН-1 по ЭКГ и типам АР до назначения лечения

На рисунке 9 представлена информация по оценке вегетативной реактивности (ВР) при проведении холодной пробы. Такая работа была выполнена у 60 здоровых лиц КГ и у 65 больных туберкулезом 1 подгруппы ГН-1. ВР изучена по динамике изменения АД и ЧСС на применение холодого раздражителя, которые характеризовались увеличением систолического и диастолического АД более чем на 20 мм рт. ст. при симпатикотонии или их снижением от исходных данных при ваготонии.

На рисунке 9 видно, что в ВР здоровых лиц КГ баланс обоих отделов ВНС определен у 16 человек (26,7%), преобладание активности СНС – у 11 (18,3%) и ПСНС – у 33 (55,0%), а у больных туберкулезом – у 6 (9,2%), у 47 (72,3%) и у 12 (18,5%) соответственно. Сравнением частоты различного состояния ВТ в КГ и у больных туберкулезом выявлено достоверное преобладание вегетативного баланса и активности ПСНС в КГ и активности СНС у больных туберкулезом легких ( $\chi^2=36,549$ ;  $p<0,001$ ).

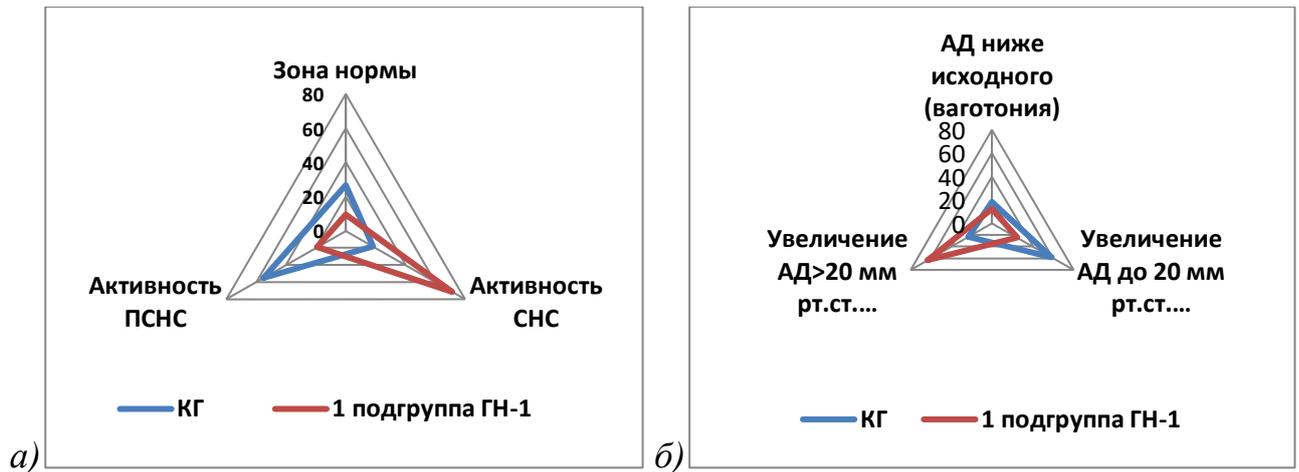


Рисунок 9 – Состояние ВР в КГ и у больных туберкулезом ГН-1 по холодной пробе до лечения

Из рисунка видно, что 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 значительное преобладание активности СНС у больных туберкулезом легких в начале лечения ( $\chi^2=20,640$ ;  $p<0,001$ ).

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. Результаты проведенных исследований анализировались с учетом 2 показателей: АД и ЧСС. Нормотонический тип реакции характеризовался повышением АД до 10 мм рт. ст. и ЧСС не более чем на 10 уд/мин. Симпатикотонический тип – повышением АД на 10 и более мм рт. ст., а

ЧСС более чем на 10 уд/мин. Ваготонический тип – снижением этих показателей ниже исходных.

На рисунке 10 представлены результаты исследования ВР при проведении внутрикожной адреналиновой пробы в КГ и у больных туберкулезом ГН-1 до начала лечения.

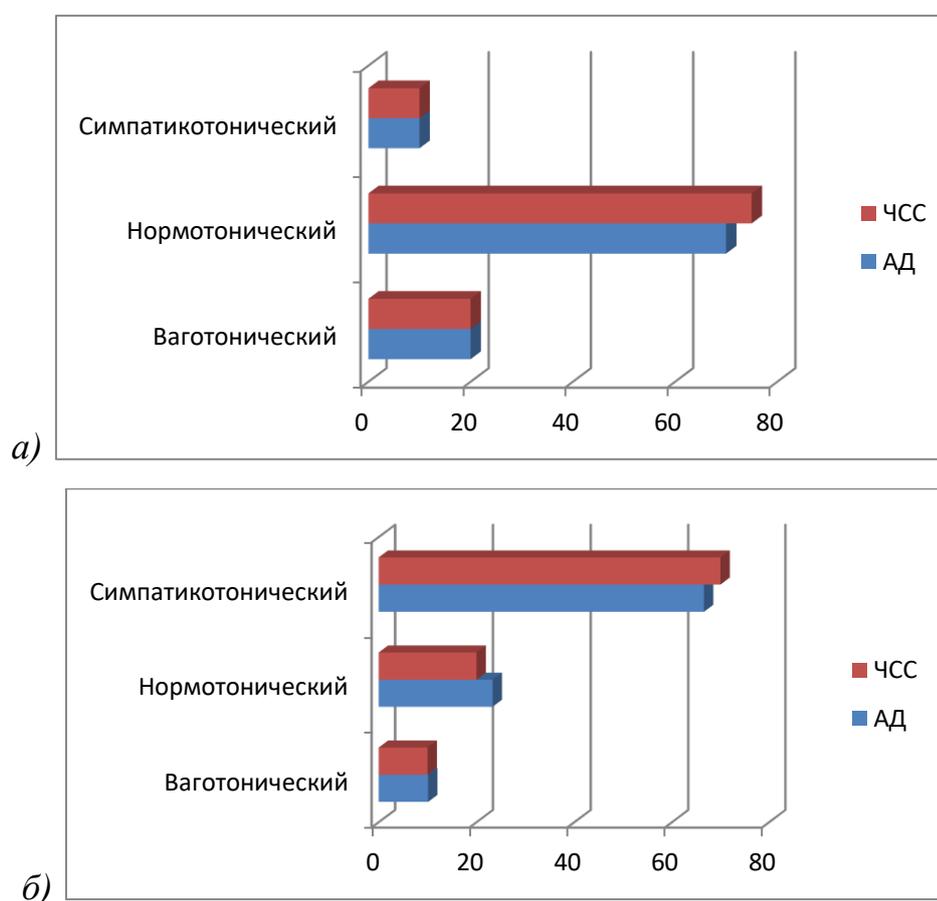


Рисунок 10 – Типы ВР по показателям АД и ЧСС при проведении адреналиновой пробы в КГ(а) у больных туберкулезом легких ГН-1(б) до назначения лечения

Из рисунка 10, а следует, что в КГ 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 (рисунок 10, б). Из рисунка видно, что 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.

Как было установлено ранее дисфункция ВНС у больных туберкулезом сопровождалась существенными изменениями ФЭБК периферической крови, и прежде всего абсолютного числа лимфоцитов. Дисфункции ВНС у больных сопровождалась также изменением количества общего числа лейкоцитов и качественными изменениями ФЭБК: нейтрофилезом, палочкоядерным сдвигом нейтрофилов влево, токсической зернистостью их, эозинофилией, базофилией и ускорением СОЭ. Это было связано с каскадом эндокринных, биохимических, иммунологических и метаболических изменений в ответ на активацию состояния регуляторных систем организма (РСО) и ВНС. ФЭБК при этом являлись не только хранителями и носителями информации, но и контролерами работы РСО и течения заболевания. Поэтому постоянное динамическое наблюдение за этим является необходимым условием для успешного ведения больных и исхода туберкулезного процесса.

В таблице 9 приведены данные по исследованию типов адаптационных реакций (АР) организма, определенных у здоровых КГ и у 65 больных туберкулезом до назначения лечения. Изменение их через влияние РСО ВНС в каждый конкретный момент отражает состояние гомеостатического равновесия организма (ГРО) и направлено на поддержание вегетативного обеспечения (ВО).

Из таблицы видно, что гармоничные типы АР (РТ, РА) в КГ были у 63 человек (90%), а напряженные – у 7 человек (10%: РТН – 3, РАН – 4). Среди больных туберкулезом гармоничные АР определены у 12 человек (18,5%) и напряженные АР – у 53 (81,5%). Сравнение частоты напряженных типов АР у обследованных КГ и у больных выявлено высокое достоверное преобладание их частоты при туберкулезе легких до назначения лечения ( $\chi^2=20,640$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 9 Характеристика типов адапционных реакций организма у здоровых и больных туберкулезом легких в обеих группах до назначения лечения

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

На рисунке 11 приведены данные по определению взаимосвязи типов АР организма у обследованных больных туберкулезом с объемом поражения легких и степенью выраженности у них интоксикационного синдрома.

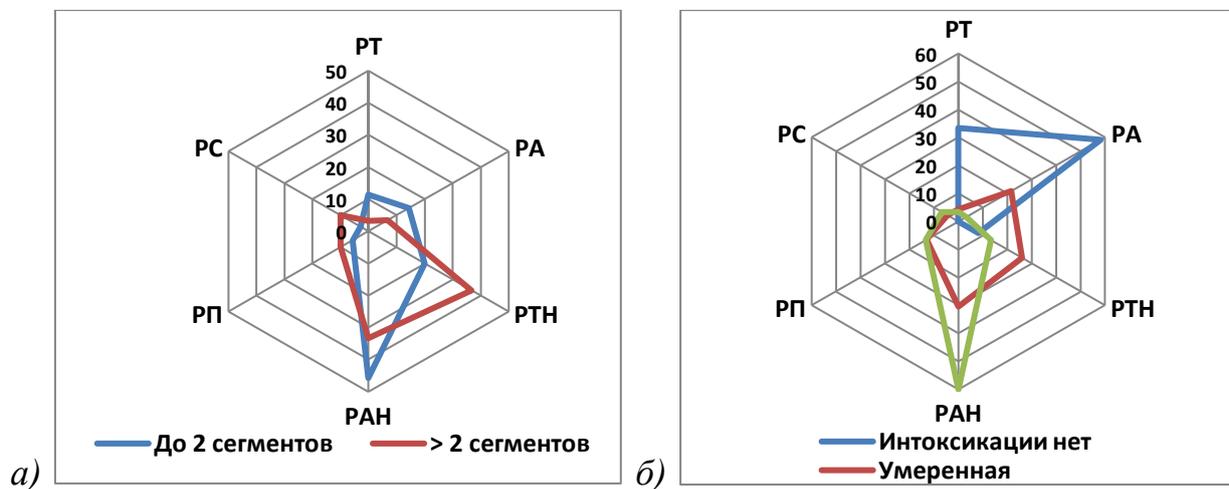


Рисунок 11 – Зависимость типов АР организма у больных туберкулезом с объемом поражения легких (а) и состоянием интоксикационного синдрома (б) до лечения

У 35 больных (53,8%) объем поражения легочной ткани был до 2 сегментов и у 30 (46,2%) – более двух (рисунок 10, а). Интоксикационный синдром, который

определен у 53 человек (81,6%), умеренным был у 41 больного и выраженным – всего у 12 (рисунок 10, б). 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 регуляторных систем организма (РСО) формирует состояние гомеостатического равновесия организма (ГРО) и разные степени его нарушения. Такой подход к изучаемому вопросу в клинической практике направлен на улучшение качества диагностики ГРО, контроля за состоянием резервов организма, мониторинга и персонифицированного восстановления их в интересах повышения эффективности проводимого лечения.

Первоначально решение этой проблемы осуществлялось определением в лейкограммах периферической крови взаимосвязи между общим числом лейкоцитов и относительным содержанием лимфоцитов по уровню показателя лейкоцито-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ). В дальнейшем на основе теории информатики проведено изучено взаимодействие гранулоцитов и агранулоцитов крови с оценкой двух показателей – показателя информационной энтропии (Н) ФЭБК и показателя их избыточности (R).

Результаты исследования ЛЛИ, показателей Н и R ФЭБК, выполненные у здоровых лиц КГ и у больных туберкулезом 1 подгруппы ГН-1 до назначения им лечения, приведены в таблице 10.

Таблица 10 – 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.

Дезорганизация системы управления ГРО, выявленная в исследовании по типам АР, показателям ЛЛИ, Н и R ФЭБК, была градуирована на «зону нормы» и «зону нарушения». «Зону нормы» ГРО определили гармоничные типы АР (РТ, РА);

ЛЛИ  $\leq 5,0$ ; Н ФЭБК  $\leq 1,5$ ; R ФЭБК  $\geq 35,0\%$ . «Зона нарушения» ГРО определялась по выходу типов AP, показателей ЛЛИ, Н и R ФЭБК за указанные пределы «зоны нормы»: напряженные типы AP (РТН, РАН, РП, РС); ЛЛИ  $> 5,0$ ; Н ФЭБК  $> 1,5$ ; R ФЭБК  $< 35,0\%$ . В зависимости от типов AP и величины показателей ЛЛИ, Н и R ФЭБК состояние нарушения ГРО было классифицировано на 4 степени:

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

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

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

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

По данным обследования установлено, что ГРО у здоровых лиц КГ и у больных туберкулезом легких до назначения лечения отличалось. У 58 здоровых лиц (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). 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 ( $\chi^2=66,149$ ;  $p<0,001$ ).

Кооперация ФЭБК напрямую связана с состоянием вегетативного обеспечения (ВО) и поддерживает в организме уровень общей и иммунологической реактивности и оценивалось у обследованных по типам AP как нормальное, избыточное или недостаточное. Нормальное ВО в КГ и у части больных 1 подгруппы ГН-1, определенное по гармоничным типам AP (РТ, РА), выявлено у 63 здоровых (90%) и у 12 больных (18,5%), избыточное (по напряженным типам AP: РТН, РАН, РП) – у 7 (10%) и 49 (75,4%) соответственно и недостаточное ВО (по

РС) – у 4 больных (6,1%) (рисунок 12). 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 ( $\chi^2=70,091$ ;  $p<0,001$ ).

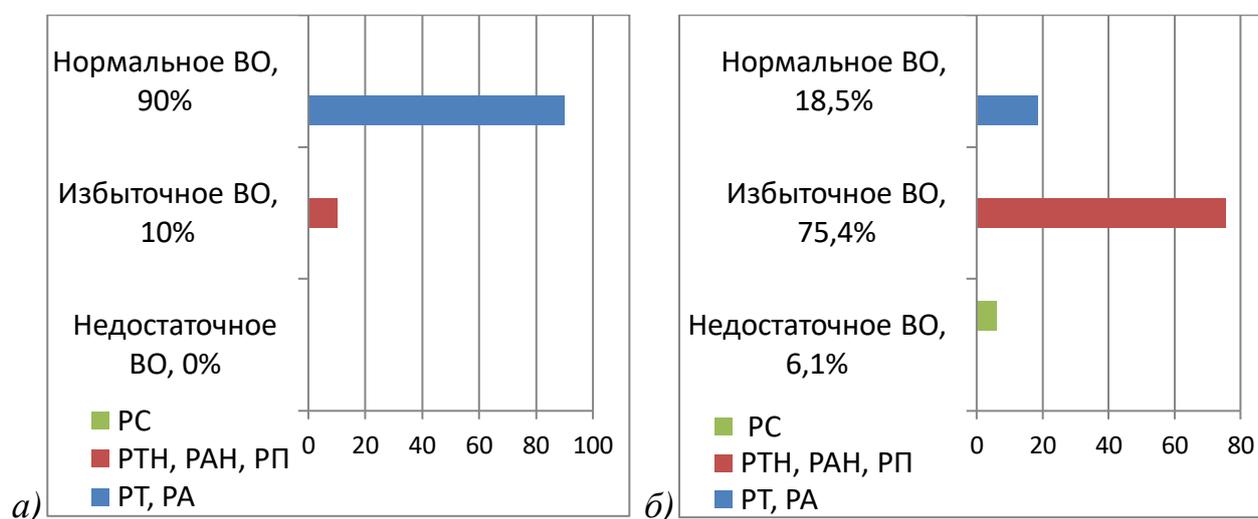


Рисунок 12 – Состояние ВО организма у здоровых лиц КГ и в 1 подгруппе ГН-1 до назначения лечения

Следует особенно подчеркнуть, что у больных туберкулезом легких высокие показатели ЛЛИ (>5,0), Н ФЭБК (>1,5) и низкие R ФЭБК (<35%) сочетались с напряженными типами AP – 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.

Комплексный анализ субъективных, объективных клинических данных, результатов функциональных исследований ВНС стандартными методами и лабораторных исследований с определением показателей ГРО выявил значительно

больше информации о нарушении деятельности ВНС у больных туберкулезом легких, чем при оценке только субъективными методами. По данным анкет-опросников дисфункция ВНС выявлялась в 2 раза чаще. Объективные данные (индекс Кердо, ЭКГ, холодовая и адреналиновая пробы) выявляли наличие симпатикотонии в 7 раз чаще у больных лиц по сравнению с контрольной группой. Это позволило выявить при активном туберкулезном процессе факт скрыто протекающей туберкулезной интоксикации – невидимую, подводную часть «айсберга», влияющего на РСО, на эффективность проводимого лечения и качество жизни больных. Установлено, что наряду с изменениями в вегетативной регуляторной системе гомеостаза имеются нарушения и в клеточном ее звене.

При оценке типов АР определено, что гармоничные типы АР 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. Нарушение гомеостатического равновесия при комплексной оценке по ЛЛИ, Н и R ФЭБК позволили определить его степени нарушения, которые были выявлены у всех больных туберкулезом с преобладанием 1 и 2 его степеней (рисунок 13).

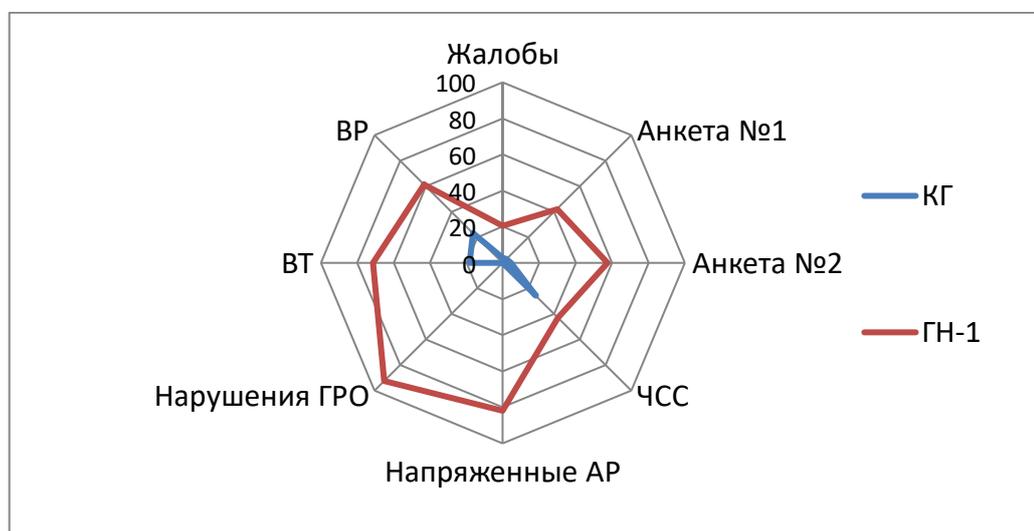


Рисунок 13 – Частота выявления дисфункции ВНС у больных туберкулезом наиболее эффективными методами при клиническом обследовании

Основные критерии функционального состояния ВНС (ВТ, ВР, ВО), характеризующие состояние регуляторных систем организма (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 и активности РСО.

**Глава 4**

**ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ПРОГРАММИРУЕМОГО КОМПЛЕКСА "ВАРИКАРД 2.51".**

При проведении инструментальных исследований вегетативной нервной системы важным было решение двух вопросов – в какое время суток лучше всего их проводить и вопрос создания контрольной группы (КГ) обследуемых, репрезентативной по возрасту и полу больным групп наблюдения.

Первый вопрос был решен на основе исследования суточного биоритма основных показателей ВКГ у пациентов разного пола. При этом ВКГ изучались у здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 70 лет в период с 5.00 до 22.00 и временными промежутками между исследованиями в 3-4 часа (5.00; 9.00; 13.00; 16.00; 20.00). Именно в этот период времени деятельность ВНС постепенно переходит от ночного «царства вагуса» к постепенной активации СНС, обеспечивающей дневную жизнедеятельность организма. Переходный период с ночного на дневной режим работы ВНС (с 8.00 до 14.00) является наиболее удобным для контроля функционального состояния ВНС в клинике. Поэтому основные клинические и инструментальные исследования деятельности ВНС проводились в указанный период времени.

В таблице 11 представлены данные основных показателей ВКГ у здоровых лиц в разное время суток. Из нее видно, что основные показатели ВКГ у них не выходили за границы «зоны нормы», установленных европейско-американской и российской ассоциациями кардиологов. Активность СНС у обследованных по отдельным показателям и их совместному влиянию постепенно нарастала и достигала оптимума к 13.00-16.00. Это и явилось основанием для проведения ВКГ в одно и то же время – в период с 9.00 до 13.00.

Вопрос о создании отдельной КГ из здоровых лиц возник в связи с тем, что туберкулезом заболевают в различных возрастных группах. Сравнение показателей

ВКГ больных с показателями здоровых лиц должно проводиться в репрезентативных по полу и возрасту группах. Однако, в доступной литературе сведений по исследованию ВКГ у здоровых лиц старших возрастных групп и пожилых не обнаружено. В связи с этим у 60 человек КГ (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте 20-70 лет из числа 70 здоровых лиц КГ были исследованы показатели ВКГ, результаты распределения и сопоставления которых со стандартами «зоны нормы» представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение показателей варикардиограммы у обследованных здоровых лиц контрольной группы и сопоставление их со стандартами «зоны нормы»

Показатели ВКГ и стандарты их величин	Соответствие стандартам показателей ВКГ в КГ, n=60					
	<«зона нормы»		«зона нормы»		> «зона нормы»	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
HR, 60-75 уд/мин	6	10,0	40	66,7	14	23,3
SDNN, 30-69 мс	1	1,7	50	83,3	9	15,0
CV, 3-12%	–	–	59	98,3	1	1,7
SI, 70-150 у. е.	10	16,6	34	56,7	16	26,7
IC, 0,9-1,3 у. е.	12	20,0	17	28,3	31	51,7
ПАРС, 1-3 у. е.	–	–	49	81,7	11	18,3
TP, 1000-2000 мс <sup>2</sup>	4	6,7	20	33,3	36	60,0
HF, 20-39%	5	8,3	31	51,7	24	40,0
LF, 15-39%	6	10,0	32	53,3	22	36,7
VLF, 15-39%	15	25,0	38	63,3	7	11,7
LF/HF, 1,5-2,0 у. е.	50	83,3	6	10,0	4	6,7
VLF/HF, 0,4-0,6 у. е.	40	66,7	9	15,0	11	18,3

Из таблицы видно, что основные показатели ВКГ (HR, SDNN, CV, SI) по принятым стандартам в «зону нормы» вкладывались не у всех обследованных КГ. В этой зоне они были определены в 66,7%; 83,3%; 98,3%; и 56,7% соответственно, а у остальных – за ее пределами. PCO по показателям IC и ПАРС в «зоне нормы» находились у 17 (28,3%) и 49 (81,7%) соответственно, а у остальных – за ее пределами.

При исследовании показателей спектрального анализа ВКГ (TP, HF, LF, VLF) установлено, что общая мощность спектра RR-интервалов (TP) в КГ в «зоне нормы» была определена у 20 человек (33,3%), а показателей HF, LF, VLF – у 31 (51,7%), 32 (53,3%) и 38 (63,3%), а у остальных – за ее пределами. Состояние активности ПСНС отражало преобладание в спектре высокочастотного домена HF, СНС – среднечастотных (LF, нервный контур) и низкочастотных (VLF, гуморальный контур) компонент спектра ВКГ.

На рисунке 14 приведена графическая характеристика частоты показателей ВКГ в «зоне нормы» и за ее пределами в КГ применительно к действующим стандартам. На нем представлено графическое распределение частоты основных показателей ВКГ (HR, SDNN, CV, SI), показателей активности РСО (IC, ПАРС), показателей спектрального анализа кардиоинтервалов (TP, HF, LF, VLF) и результаты взаимодействия автономного и центрального контуров регуляции (LF/HF, LF/VLF).

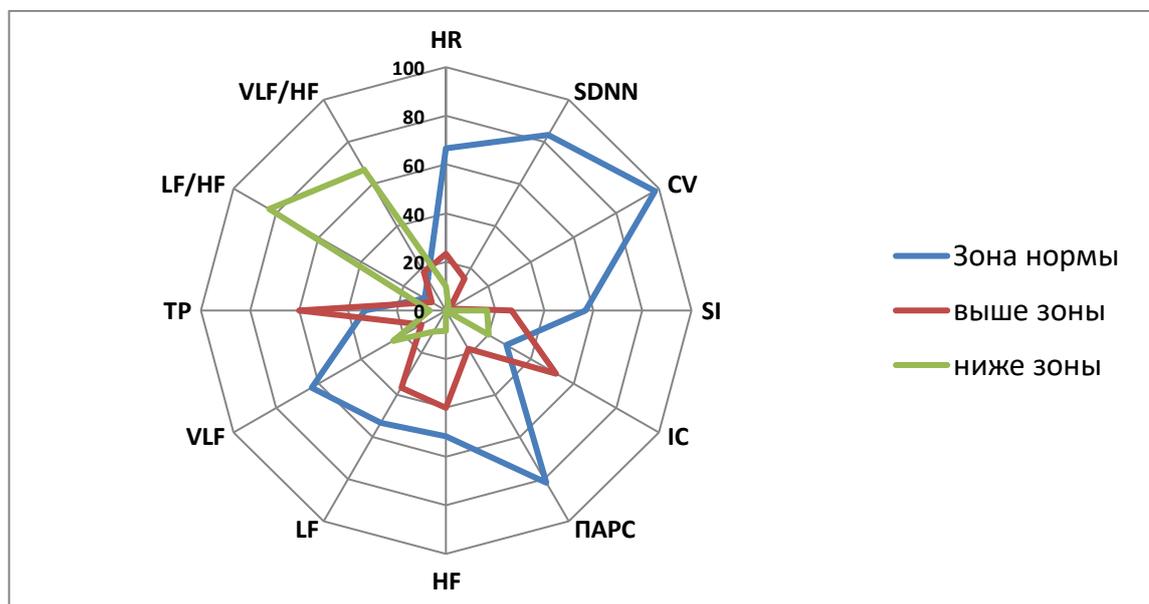


Рисунок 14 – Распределение показателей ВКГ у здоровых лиц контрольной группы относительно действующих стандартов «зоны нормы»

Умеренное преобладание состояния активности ПСНС являлось маркером доминирования в регуляторном процессе автономного контура с высоким резервом энергетического и пластического обеспечения жизнедеятельности.

Маркерами центральной регуляция в организме явились два индекса – индекс LF/HF (индекс Mailik) и индекс активности подкорковых центров (индекс VLF/HF). Первый отражал состояние баланса СНС и ПСНС, а второй – участие в регуляторном процессе гуморального (гормонального) фактора регуляции. Проведение исследования этих показателей очень важно для изучения патогенеза регуляторного дисбаланса в организме, а исследование их во взаимосвязи – для градации выраженности нарушения РСО. Комплексная оценка обоих индексов позволила классифицировать активность РСО у обследуемых на 7 уровней:

1. Баланс регуляции. Оба индекса находятся в «зоне нормы» (индекс VLF/HF=0,4-0,6; IM=1,5-2,0) и отражают равновесие медленной, средней и быстрой регуляции, которые обеспечиваются низкочастотным (VLF, гуморальным), среднечастотным (LF, симпатикотоническим) и высокочастотным (HF, ваготоническим) компонентами спектра RR-интервалов.

2. Преобладание медленной регуляции. При этом индекс VLF/HF >0,6; IM=1,5-2,0.

3. Преобладание медленной и средней регуляции: VLF/HF >0,6; IM >2,0.

4. Преобладание медленной и быстрой регуляции: VLF/HF >0,6; IM <2,0.

5. Преобладание средней и быстрой регуляции: VLF/HF <0,4; IM=1,5-2,0.

6. Преобладание средней регуляции: VLF/HF <0,4; IM >2,0.

7. Преобладание быстрой регуляции: VLF/HF <0,4; IM <2,0.

На рисунке 15, а представлены результаты изучения состояния активности РСО в КГ. На нем видно, что среди обследованных баланс регуляции (1-й тип) был определен у 8 человек (13,3%), преобладание медленной регуляции (2-й тип) – у 6 (10%), преобладание медленной и средней регуляции (3-й тип) у 14 (23,3%), преобладание медленной и быстрой регуляции (4-й тип) – у 31 (51,7%) и преобладание средней и быстрой регуляции – у 1 (1,7%). Состояния РСО у этих же обследуемых по данным ПАРС (рисунок 15, б) в половине наблюдений

(30 человек, 50%) колебалось на уровне 1-3 у. е., у 24 человек (40%) – на уровне 4-5 у. е. и у 6 человек (10%) – на уровне 6-7 у. е. Такие результаты исследования PCO, как и результаты его исследования по взаимосвязи показателей LF/HF и LF/VLF, однотипно отражают наиболее выгодное состояние преобладания в КГ медленного и среднего уровней регуляции. Поэтому в дальнейшем во всех исследованиях ВКГ у больных туберкулезом PCO оценивались по уровню ПАРС.

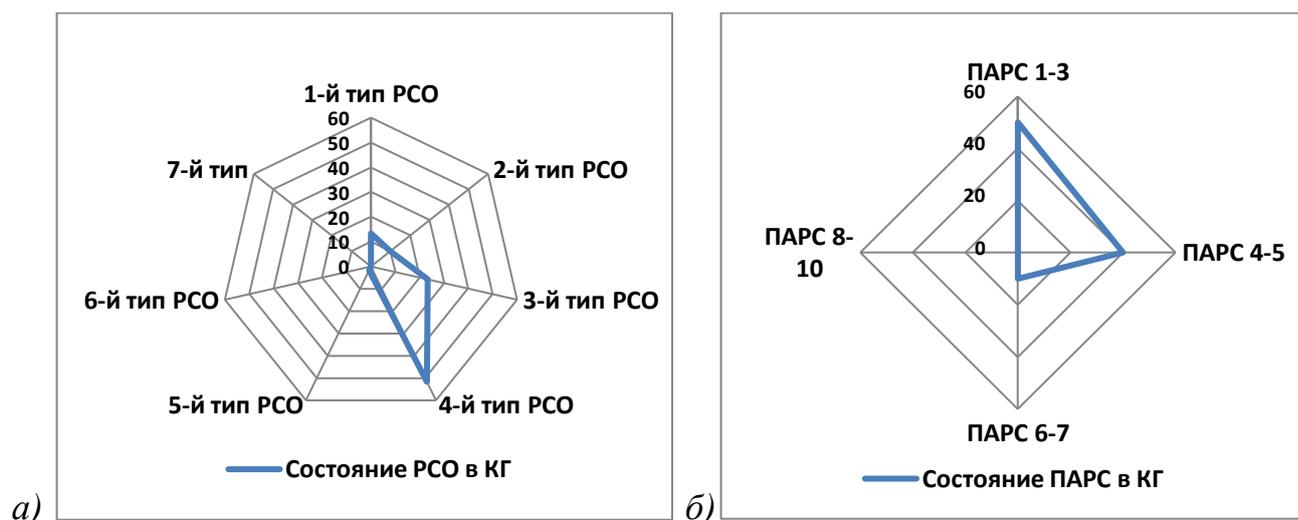


Рисунок 15 – Активность регуляторных систем у здоровых лиц контрольной группы по оценке взаимосвязи индексов LF/HF и LF/VLF (а) и по ПАРС (б)

Исследование общей мощности спектра RR-интервалов (TP) дало представление о состоянии резерва PCO у обследуемых КГ. Высокая и умеренная общая мощность спектра RR-интервалов ( $TP > 2000 \text{ мс}^2$  и  $1500-2000 \text{ мс}^2$ ) были определены у 57 (96,7%) человек, низкая ( $TP=300-1500 \text{ мс}^2$ ) – у 3 (3,3%). Критично низкая TP ( $< 300 \text{ мс}^2$ ) не определена ни у одного из числа обследованных. Приведенные данные свидетельствовали о том, что в созданной КГ PCO у здоровых работали удовлетворительно и обеспечивали нормальный уровень расходования его энергетических и пластических ресурсов (рисунок 16).

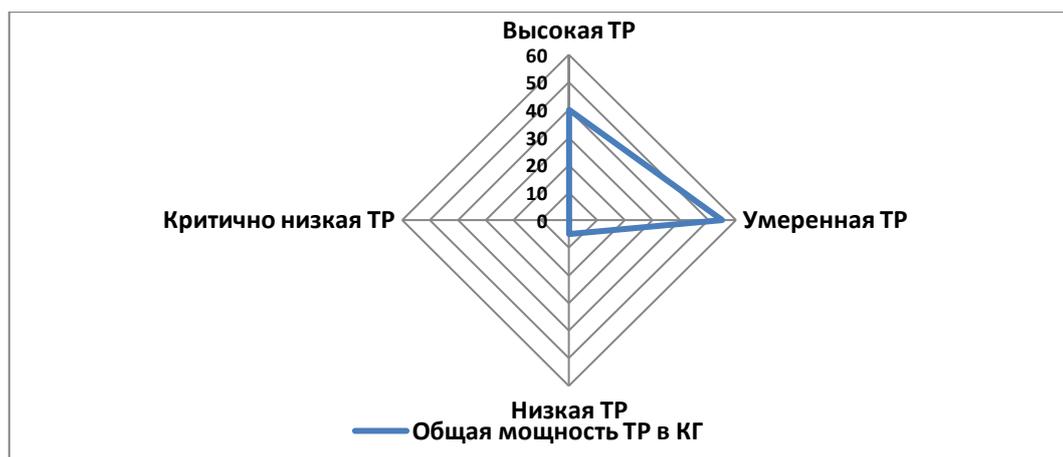


Рисунок 16 – Общая спектральная мощность RR-интервалов у здоровых лиц контрольной группы

В таблице 12 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.

Таблица 12 – Стандарты «зоны нормы» и средние величины показателей ВКГ у здоровых лиц контрольной группы

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
IC, индекс централизации регуляции, соотношение между автономным и центральным контурами регуляции	0,9-1,3 у. е.	1,91±8,64
ПАРС, индекс показателя активности регуляторных систем	1-3 у. е.	2,77±0,12

Продолжение таблицы 12

Показатели ВКГ	Стандарты «зоны нормы» и единицы измерения	M±m, n=60
TP, общая мощность спектра RR-интервалов	1000-2000, мс <sup>2</sup>	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

Из таблицы видно, что средние величины большинства показателей ВКГ у здоровых лиц соответствовали современным стандартам «зоны нормы». Некоторые из них, в частности показатели деятельности РСО (IC, LF/HF, LF/VLF и TP), немного отличались от таковых в стандартах. Это было связано с немонолитным возрастным составом КГ, необходимым в исследовании для репрезентативности с группами больных – в ней были представители возрастных подгрупп от 20 до 70 лет. Основным регуляторным контуром у них оставался первый контур (автономный), а централизация РСО по данным индекса Mailik (LF/HF) и индекса активности подкорковых центров (LF/VLF) осуществлялась путем медленной и средней регуляции, обеспечивающих экономное расходование резерва РСО (при TP=1500-2000 мс<sup>2</sup> и >2000 мс<sup>2</sup>).

В таблице 13 представлены данные по влиянию на показатели ВКГ гендерно-возрастного фактора. В зависимости от пола и возраста КГ разделили на 2 подгруппы. В подгруппах по полу мужчин было 28 человек, женщин – 32, а по возрасту до 40 лет и старше 40 лет – по 30 человек.

Таблица 13 – Состояние основных показателей ВКГ у обследованных здоровых лиц КГ различного пола и возраста

Показатели ВКГ	Пол обследованных КГ, n=60				Возраст обследованных КГ, n=60			
	мужчины, n=28, M±m	женщины, n=32, M±m	t	p	≤40 лет, n=30 M±m	>40 лет, n=30 M±m	t	p
HR, уд/мин	68,00±1,75	72,8±1,18	2,27	<0,05	70,97±1,91	70,77±1,35	0,86	>0,05
SDNN, мс	59,56±3,46	53,79±2,41	1,37	>0,05	50,09±2,48	4,61±3,36	1,49	>0,05
CV, %	6,71±0,41	6,48±0,28	0,46	>0,05	6,5±0,24	5,21±0,29	3,43	<0,01
SI, у. е.	117,32±14,93	121,69±9,81	0,25	>0,05	130,90±11,11	117,9±17,35	0,63	>0,05
IC, у. е.	2,24±0,39	1,62±0,15	1,48	>0,05	2,04±0,23	1,91±0,43	0,27	>0,05
ПАРС, у. е.	3,11±0,17	2,41±0,17	2,91	<0,01	2,83±0,20	2,77±0,53	0,11	>0,05
TP, мс <sup>2</sup>	3115,82±459,30	2494,81±263,01	1,17	>0,05	2694,18±146,44	2490,03±200,15	0,82	>0,05
HF, %	39,90±3,25	42,13±2,33	0,56	>0,05	41,58±2,35	32,96±1,86	2,88	<0,01
LF, %	37,43±1,95	35,57±2,10	0,65	>0,05	41,53±2,31	36,32±2,12	1,66	>0,05
VLF, %	22,67±2,50	22,30±1,89	0,12	>0,05	20,76±1,40	25,73±2,14	1,94	>0,05
LF/HF, у. е.	1,31±0,20	0,97±0,10	1,52	>0,05	1,18± 0,16	1.09±0.22	0,33	>0,05
VLF/HF, у. е.	0,94±0,21	0,69±0,12	1,03	>0,05	0,88± 0,14	0,67± 0,11	1,18	>0,05

Из таблицы видно, что из 12 показателей ВКГ у мужчин и женщин только при двух из них выявлены достоверные различия (HR:  $p < 0,05$ ; ПАРС:  $p < 0,01$ ). При этом оба показателя у обследованных находились в стандартах «зоны нормы» (HR: 60-75 уд/мин; ПАРС: 1-3 у. е.). При сравнении показатели ВКГ в подгруппах по возрасту статистически значимые различия определены при двух показателях – CV и HF.

Приведенные результаты исследований свидетельствовали о нахождении у обследуемых обоих контуров PCO (автономного и центрального) в состоянии активности на уровне верхней границы «зоны нормы». Умеренное преобладанием в регуляторном процессе активности ПСНС подтверждается более высшим уровнем домена HF в спектральном анализе RR-интервалов ( $HF = 41,58 \pm 2,35$ ). Следует подчеркнуть, что и уровень активности СНС у обследованных обеих подгрупп по данным компонентов LF и VLF спектрального анализа также находился на достаточно высоком уровне «зоны нормы».

Проведенными ранее традиционными субъективными, объективными и функциональными методами исследований активности ВНС у здоровых лиц этой же КГ и у больных туберкулезом легких до начала лечения (глава 3) установлено, что дисфункция ВНС, как правило, была связана с преобладанием активности СНС. В этой связи при оценке активности СНС инструментальными методами изучено не только состояние «зоны нормы», но и средние величины показателей, необходимые для определения достоверности различия при проведении сравнений в группах и подгруппах.

В таблице 14 представлены результаты выполнения указанных исследований. Из нее видно, что при сравнении средних величин показателей ВКГ в подгруппах КГ по полу и возрасту, приведенных в таблице 13, достоверного различия не было выявлено. Это утвердило представление о том, что PCO у здоровых реагируют однотипно с постепенным и последовательным включением активности автономного, нервного и гуморального контуров регуляции. При изучении показателей ВКГ в специализированных клиниках и при формировании КГ кроме оценки показателей  $M \pm m$  в репрезентативных по полу и возрасту необходимо также исследовать и уровни PCO и состояния резерва энергопластических ресурсов.

Таблица 14 – Стандарты «зоны нормы» и результаты проведенных сравнений средних величин показателей ВКГ в контрольной группе (n=60) с таковыми в обеих подгруппах этой группы в зависимости от пола и возраста

Показатели ВКГ	Стандарты «зоны нормы»	M±m, n=60 (общие данные)	Показатели сравнения, n=28, мужчины (t* и p*)	Показатели сравнения, n=32, женщины (t** и p**)	Показатели сравнения, n=30, возраст ≤40 лет, (t*** и p***)	Показатели сравнения, n=30, возраст >40 лет (t**** и p****)
HR	60-75 уд/мин	70,55±1,07	t=1,24; p>0,05	t=1,41; p>0,05	t=0,19; p>0,05	t=1,28; p>0,05
SDNN	30-69 мс	56,54±2,41	t=0,72; p>0,05	t=0,81; p>0,05	t=0,87; p>0,05	t=0,47; p>0,05
CV	3-12, %	6,59±0,24	t=0,25; p>0,05	t=0,30; p>0,05	t=0,32; p>0,05	t=1,01; p>0,05
SI	70-150 у. е.	119,63±8,64	t=0,13; p>0,05	t=0,16; p>0,05	t=0,80; p>0,05	t=0,09; p>0,05
IC	0,9-1,3 у. е.	1,91±8,64	t=0,36; p>0,05	t=0,34; p>0,05	t=0,15; p>0,05	t=0,11; p>0,05
ПАРС	1-3 у. е.	2,77±0,12	t=1,63; p>0,05	t=1,73; p>0,05	t=0,26; p>0,05	t=0,37; p>0,05
TP	1000-2000, мс <sup>2</sup>	2666,18±220,62	t=0,88; p>0,05	t=0,50; p>0,05	t=0,11; p>0,05	t=0,59; p>0,05
HF	20-39, %	41,09±1,95	t=0,31; p>0,05	t=0,34; p>0,05	t=0,16; p>0,05	t=0,79; p>0,05
LF	15-39, %	36,44±1,44	t=0,41; p>0,05	t=0,34; p>0,05	t=1,87; p>0,05	t=1,22; p>0,05
VLF	15-39, %	22,48±1,51	t=0,65; p>0,05	t=0,07; p>0,05	t=0,84; p>0,05	t=1,24; p>0,05
LF/HF	1,5-2,0 у. е.	1,13 ±0,11	t=0,79; p>0,05	t=1,08; p>0,05	t=0,26; p>0,05	t=0,16; p>0,05
VLF/HF	0,4-0,6 у. е.	0,76 ±0,11	t=0,76; p>0,05	t=0,43; p>0,05	t=0,67; p>0,05	t=0,58; p>0,05
Примечание – сравнение КГ (n=60) с данными * – мужчин; ** – женщин; *** – в возрасте ≤40 лет; **** – в возрасте >40 лет.						

В таблице 15 приведены данные по оценке уровня РСО в КГ в зависимости от гендерно-возрастных особенностей. Из нее видно, что у обследованных КГ мужчин и женщин в возрастных подгруппах до 40 и >40 лет РСО находились на уровне 1-4 типов РСО (ПАРС 1-5 у. е.). Это характеризовало удовлетворительную их работу, так как у обследованных преобладали медленная, сочетание медленной, средней и быстрой регуляций. Проведение спектрального анализа RR-интервалов ВКГ позволило получить у обследованных КГ информацию о состоянии различных доменов (HF, LF и VLF), участвующих в регуляторных процессах, а также данные по общей мощности их спектра (TP). Количественная характеристика его отражала состояние резерва РСО и при критично низких показателях ( $TP < 300 \text{ мс}^2$ ) свидетельствовала не только о резком снижении резервов регуляции, но и энерго-пластического ресурса организма. Ни у одного из обследованных КГ критично низкая общая мощность спектра (TP) не была определена, что свидетельствовало об удовлетворительном состоянии РСО, которые способны обеспечить нормальный уровень расходования его энергетического и пластического ресурса.

В таблице 16 представлены результаты исследования в КГ влияния метрономизации дыхания с модулированием его частоты 6 раз в минуту на функциональное состояние РСО, оцененное по средним величинам показателей ВКГ. Исходная регистрация ВКГ у здоровых лиц производилась при 5-минутных записях ВКГ, а регистрация влияния на них функциональной пробы с задержкой частоты дыхательных движений (ЧДД) – при записях ВКГ в течение одной минуты. Из таблицы видно, что реакцией на моделирование дыхания было повышение уровня средних величин ряда показателей ВКГ. Достоверное увеличение средних величин показателей SDNN выявило повышение активности автономного контура регуляции, IC – преобладание центрального контура над автономным, коэффициентов CV и ПАРС – суммарного эффекта регуляции.

Таблица 15 – Состояние регуляторных систем организма в контрольной группе по гендерно-возрастным признакам

Уровни состояния PCO	Состояние PCO у лиц КГ по гендерному признаку									
	мужчины, n=28		женщины, n=32		≤40 лет, n=30		>40 лет, n=30		Всего, n=60	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-й тип – (VLF/HF >0,6; LF/HF=1,5-2,0)	5	17,9	3	9,4	5	16,7	3	10,0	8	13,3
2-й тип – (VLF/HF >0,6; LF/HF=1,5-2,0)	3	10,7	3	9,4	2	6,6	4	13,3	6	10,0
3-й тип – (LF/HF >2,0; VLF/HF >0,6)	6	21,4	8	25,0	8	26,7	6	18,8	14	23,3
4-й тип – (VLF/HF >0,6; LF/HF <1,5)	14	50,0	17	53,1	15	50,0	16	53,3	31	51,7
5-й тип – (VLF/HF <0,4; LF/HF=1,5-2,0)	–	–	1	3,1	–	–	1	3,3	1	1,7
6-й тип – (VLF/HF <0,4; LF/HF >2,0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7-й тип – (VLF/HF <0,4; LF/HF >2,0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 16 – Динамика показателей ВКГ при проведении пробы с модуляцией дыхания 6 раз в минуту у здоровых лиц контрольной группы

Показатели ВКГ	Средние величины показателей ВКГ и результаты их сравнения			
	1 исследование	2 исследование	t	p
HR, уд/мин	68,27±2,73	68,47±2,17	0,06	>0,05
SDNN, мс	64,90±6,18	104,34±10,40	3,26	<0,01
CV, %	7,01±0,56	11,38±0,39	6,40	<0,001
SI, у. е.	152,92±36,63	105,73±40,49	0,86	>0,05
IC, у. е.	1,62±0,28	6,30±0,32	11,01	<0,001
ПАРС, у. е.	3,87±0,28	6,30±0,32	5,72	<0,001
TP, см <sup>2</sup>	4466,93±916,91	15195,87±4003,46	2,61	<0,01
HF, %	46,93±3,33	41,54±3,94	1,05	>0,05
LF, %	32,95±2,09	55,05±2,99	6,06	<0,001
VLF, %	25,82±4,36	3,97±0,84	4,92	<0,001
LF/HF, у. е.	0,96±0,15	1,76±0,21	3,10	<0,01
LF/VLF, у. е.	0,66±0,01	0,14±0,04	12,61	<0,001

Динамика показателей спектрального анализа ВКГ (HF, LF, VLF, индексы LF/HF и VLF/HF) на модуляцию ЧДД, представленная в таблице 16 и на рисунках 17, а, б, отражала активное участие в регуляторном процессе парасимпатического, симпатического, гуморального компонентов и их взаимодействия, а динамика увеличения средних величин TP отражала состояние реактивности PCO по обеспечению целесообразного расходования ресурса резервов организма.

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. Комплексная оценка состояния, динамики PCO по ПАРС и состояния их резерва по TP на фоне метрономизации ЧДД 6 раз в минуту представлена на рисунках 18, а, б. На нем видно, что исходное состояние PCO в КГ характеризовалось нормальным состоянием и уровнем функционального

напряжения (ПАРС 1-3 у. е. – 50%; ПАРС 4-5 у. е. – 33,3%) в 83,3% и функционального перенапряжения – в 17,7%. На фоне функциональной пробы в КГ с модуляцией ЧДД произошла динамика ПАРС: частота его на уровнях 1-3 и 4-5 у. е. снизилась на 50%, на уровне 6-7 у. е. – увеличилась на 32,3% и в 20% появился уровень 8-10 у. е., что свидетельствовало об истощении РСО.

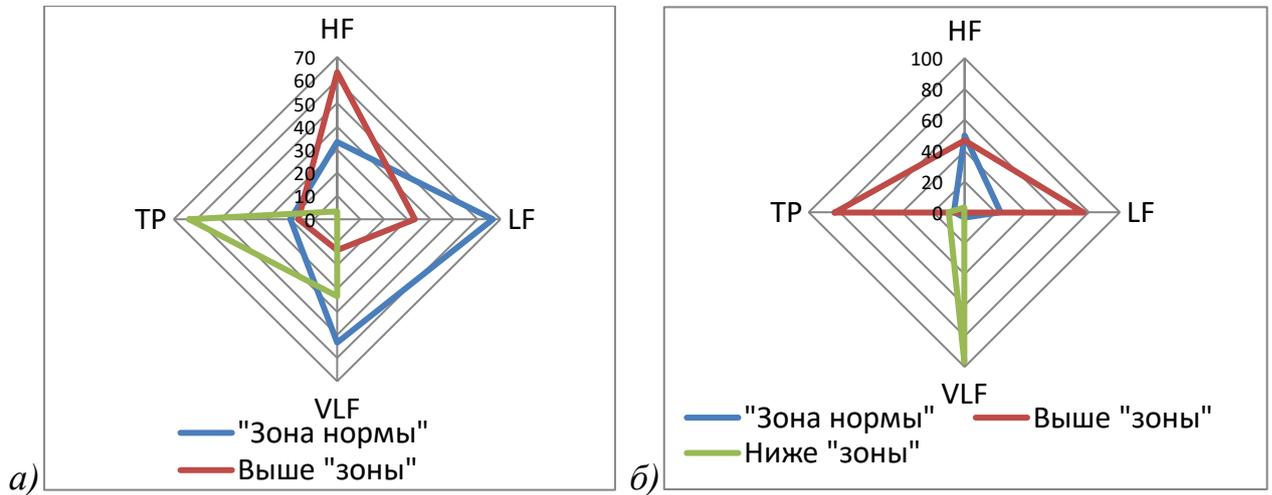


Рисунок 17 – Состояние (а) и динамика (б) показателей спектрального анализа у здоровых лиц КГ при метрономизации дыхания с ЧДД 6 раз в мин

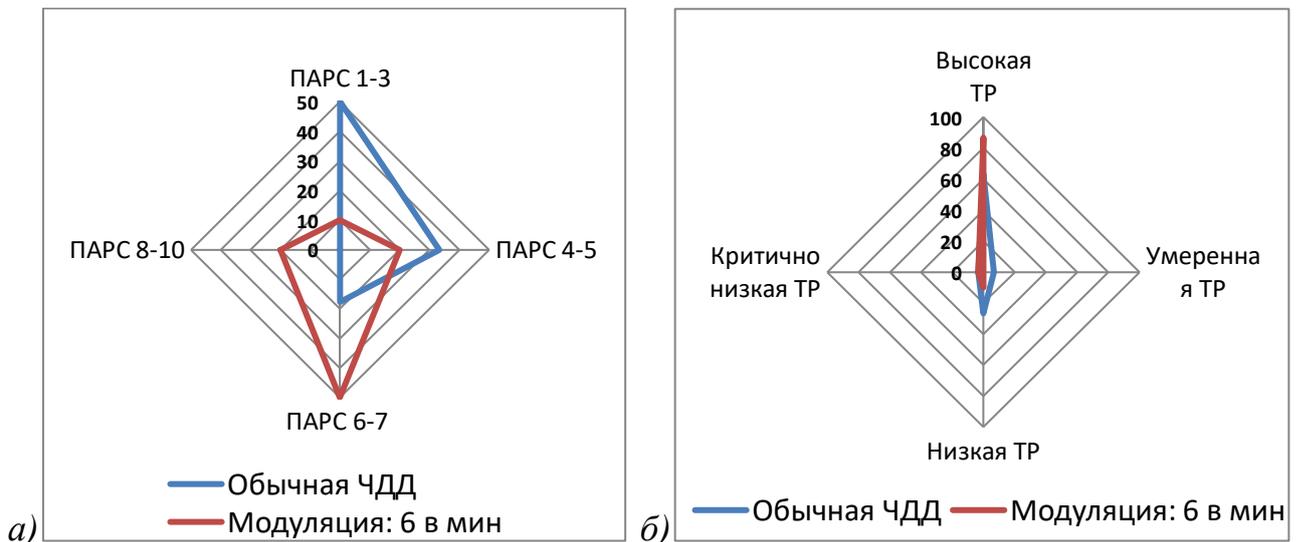


Рисунок 18 – Динамика состояния РСО по ПАРС и резерва их по общей мощности спектра при моделировании дыхания 6 раз в минуту

В 70% здоровых лиц КГ ТР, общая мощность спектра RR-интервалов, характеризовалось высоким и умеренным уровнями ( $ТР > 2000 \text{ мс}^2$ ,  $ТР = 1500-2000$

мс<sup>2</sup>) и у 30% – низким (TP=300-1500 мс<sup>2</sup> в 26,7%) и критично низким (TP <300 мс<sup>2</sup> в 3,3%). На фоне модуляции дыхания произошла динамика показателей TP в сторону увеличения частоты высоких уровней до 86,7% и снижения частоты низких уровней его до 10%. Это свидетельствовало о реакции PCO на функциональную нагрузку изменением общей мощности спектра, перераспределением активности его доменов (HF, LF, VLF), необходимого для мобилизации резерва ресурсов для поддержания жизнедеятельности организма.

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 PCO, 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 PCO 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 PCO и его энергопластических ресурсов может позволить произвести качественный анализ состояния этих вопросов у больных туберкулезом, что и было осуществлено в ходе дальнейшего исследования.

## Глава 5

# ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРОГРАММИРУЕМЫМ КОМПЛЕКСОМ "ВАРИКАРД 2.51" У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЕГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТИПАМИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ И РЕАКТИВНОСТЬЮ ОРГАНИЗМА

Инструментальная диагностика состояния вегетативной дисфункции с применением программированного компьютерного комплекса "Варикард 2.51" при 5-минутных записях варикардиограмм (ВКГ) изучена у 125 впервые выявленных больных туберкулезом легких, которые вошли в ГН-1 подгруппа 2 (n=64) – больные туберкулезом легких и подгруппу 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 терапии. Показатели ВКГ больных этих подгрупп сравнивались с таковыми у 60 здоровых лиц контрольной группы (КГ). КГ и подгруппы 2,3 ГН-1 были репрезентативными по полу и возрасту.

В КГ и в ГН-1 подгруппах 2 и 3 было выполнено 249 ВКГ-исследований с оценкой в каждой ВКГ по 12 различным показателям (оценено 2988 показателей). Среди них были изучены следующие показатели: HR, SDNN, CV, SI, IC, ПАРС, TP, HF, LF, VLF, LF/HF, LF/VLF.

Анализ исследований ВКГ проводился путем изучения основных показателей (HR, SDNN, CV, SI), анализа показателей спектрограмм RR интервалов (TP, HF, LF, VLF) и четырех индексов (IC, ПАРС, LF/HF, LF/VLF), определяющих состояние PCO. При этом у всех обследованных КГ и ГН-1 с подгруппами 2 и 3 анализировались средние величины каждого показателя, частота показателей в «зоне нормы» и за ее пределами (выше или ниже «зоны нормы»), а

также состояние регуляторных систем организма (PCO), их резервы и уровень энергопластических ресурсов.

В таблице 17 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. Из нее видно, что у больных 2-й подгруппы ГН-1 при поступлении в туберкулезное отделение до назначения лечения часть показателей ВКГ существенно отличалась от таковых в КГ: HR ( $t=3,09$ ;  $p<0,01$ ), SDNN ( $t=2,41$ ;  $p<0,05$ ), SI ( $t=3,38$ ;  $p<0,01$ ), IC ( $t=3,03$ ;  $p<0,01$ ), ПАРС ( $t=6,31$ ;  $p<0,001$ ), LF/HF ( $t=2,82$ ;  $p<0,01$ ) и VLF/HF ( $t=2,42$ ;  $p<0,05$ ).

Увеличение средних величин показателя HR свидетельствовало о повышении у больных частоты сердечных сокращений (ЧСС). Снижение средних величин показателя SDNN было связано с уменьшением активности автономного контура регуляции. Высокий уровень средней величины SI, превышающий уровень его в КГ в 6,7 раз, подтвердил наличие у больных выраженной активности симпатического звена в центральном контуре регуляции. Об этом же свидетельствовало и высокое достоверное преобладание средней величины показателя ПАРС, уровень которого у больных был в 2 раза выше, чем в КГ. Повышение уровня централизации управления у больных со снижением в нем роли автономного контура регуляторного процесса подтвердила и высокая средняя величина показателя IC, превышающая таковую в КГ в 2,3 раза.

Состояние выраженного напряжения PCO, выявленного у больных 2-й подгруппы ГН-1, подтверждено у них проведением спектрального анализа RR-интервалов ВКГ. Проведенным сравнением мощности высокочастотного (HF), среднечастотного (LF) и низкочастотного (VLF) доменов спектра, отражающих состояние активности парасимпатической, симпатической нервной системы (ПНС, СНС) и гуморальных факторов, по их средним величинам достоверного различия не выявлено.

Таблица 17 – Состояние и динамика средних величин показателей ВКГ у больных туберкулезом легких ГН-1 подгруппы 2 до назначения лечения и через 6 месяцев терапии в сравнении со здоровыми людьми КГ

Показатели ВКГ	Группы и подгруппы обследованных						
	КГ, n=60	ГН-1, 2-я подгруппа, до лечения, n=64			ГН-1, 2-я подгруппа, через 6 мес. лечения, n=64		
		M±m	M±m	t	p	M±m	t
HR (частота пульса), уд/мин	70,6±1,0	79,5±2,7	3,09	<0,01	73,5±1,8	1,85	>0,05
SDNN (среднеквадратическое отклонение), мс	56,5±2,4	41,4 ±5 ,8	2,41	<0,05	71,2±10,5	2,48	<0,05
CV (коэффициент вариации),%	6,6±0,2	5,8±1,1	0,72	>0,05	8,7±1,4	1,63	>0,05
SI (стресс-индекс), у. е.	119,6±8,6	801,9±201,5	3,38	<0,01	531,1±218,7	0,91	>0,05
IC (индекс централизации), у. е.	1,9±0,2	4,4±0,8	3,03	<0,01	1,5±0,5	3,07	<0,01
Мощность HF, %	41,1 ±1,9	33,5±3,8	1,79	>0,05	54,3±3,5	4,03	<0,001
Мощность LF, %	36,4±1,4	38,8±2,6	0,81	>0,05	30,3±2,1	2,54	<0,05
Мощность VLF, %	22,5±1,5	28,0±2,9	1,69	>0,05	15,4±2,3	3,40	<0,01
TP (мощность), мс <sup>2</sup>	2666,2±220,6	3519,7±502,1	1,56	>0,05	9269,5±487,2	8,22	<0,001
LF/HF, у. е.	1,13±0,11	1,82±0,22	2,81	<0,01	0,81±0,20	3,40	<0,01
VLF/HF, у. е.	0,76±0,11	2,0±0,5	2,42	<0,05	0,79±0,3	2,08	<0,05
ПАРС, у. е.	2,8±0,1	5,4±0,4	6,31	<0,001	4,8±0,3	1,20	>0,05

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 PCO у больных туберкулезом до начала лечения, которая была компенсирована у этих больных мобилизацией ресурсов организма. Это подтверждено увеличением у больных общей мощности спектра (TP) до средней величины его в 1-й подгруппе  $3519,7 \pm 502,1$  мс<sup>2</sup>, превысившую величину TP в КГ на  $853,5$  мс<sup>2</sup>.

Взаимодействие доменов спектра RR-интервалов ВКГ в регуляторном процессе отражали два индекса – индекс Mailik (LF/HF, IM), характеризующий состояние симпато-вагального баланса и индекс VLF/HF, который определял активность в регуляции гуморальных факторов. Оба эти индексы 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 IM и VLF/HF связано со снижением в его составляющей величины домена HF, ответственного за активность автономного контура регуляции.

При исследовании средних величин показателей ВКГ у 64 больных 2-й подгруппы ГН-1 через 6 месяцев от начала лечения установлено, что произошла их динамика. При проведении сравнений показателей в этой подгруппе до назначения терапии и через 6 месяцев приема 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  $9269,5 \pm 487,2$  мс<sup>2</sup>, 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 значимо снизились (LF/HF:  $t=3,40$ ;  $p<0,01$ ; VLF/HF:  $t=2,08$ ;  $p<0,05$ ). Приведенные данные свидетельствуют о некотором улучшении активности PCO на фоне 6 месячной химиотерапии. Оно было связано со снижением централизации управления, связанным с умеренным снижением у больных активности СНС и гуморальных факторов (снижение

уровней SI, IC, ПАРС), а также с начавшимся частичным восстановлением активности автономного контура регуляции (повышение уровней показателей HF, снижение уровней показателей HR и повышение уровня SDNN), нарушенной туберкулезной интоксикацией.

В таблице 18 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 ( $t=3,25$ ;  $p<0,01$ ).

Высокий уровень средних величин показателя HR в 3-й подгруппе ГН-1 сопровождался тахикардией, что являлось результатом активации СНС. Низкий уровень средних величин показателя SDNN зависел от снижения активности автономного контура регуляции. Высокий уровень средней величины SI, превышающий уровень его в КГ в 9,3 раза ( $SI=1113,0\pm 244,1$ ) характеризовал выраженную активность симпатического звена в центральном контуре регуляции. Об этом же свидетельствовало и высокое достоверное преобладание средней величины показателя ПАРС, уровень которого у больных 3 подгруппы ГН-1 был почти в 2 раза выше, чем в КГ. О наличии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией высокого уровня централизации управления РСО и существенного снижения активности автономного контура свидетельствовала высокая средняя величина показателя IC, превышающая таковую в КГ почти в 2 раза ( $t=3,25$ ;  $p<0,01$ ).

Таблица 18 – Состояние и динамика средних величин показателей ВКГ у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией до назначения лечения и в динамике через 6 месяцев лечения в сравнении с КГ

Показатели ВКГ	Группы и подгруппы обследованных						
	КГ, n=60	ГН-1, 3-я подгруппа, до лечения, n=61			ГН-1, 3-я подгруппа, через 6 мес. лечения, n=60*		
		M±m	M±m	t	p	M±m	t
HR (частота пульса), уд/мин	70,6±1,0	77,9±3,2	2,18	<0,05	80,6±2,8	0,64	>0,05
SDNN (среднеквадратическое отклонение), мс	56,5±2,4	33,1±4,6	4,51	<0,001	47,7±9,6	1,37	>0,05
CV (коэффициент вариации), %	6,6±0,2	4,0±0,5	4,83	<0,001	6,1±1,1	1,74	>0,05
SI (стресс-индекс), у. е.	119,6±8,6	1113,0±244,1	4,07	<0,001	1193,6±416,3	0,17	>0,05
IC (индекс централизации), у. е.	1,9±0,2	3,6±0,6	2,69	<0,01	4,3±1,2	0,52	>0,05
Мощность HF, %	41,1 ±1,9	34,3±3,7	1,63	>0,05	39,1±4,5	0,82	>0,05
Мощность LF, %	36,4±1,4	32,9±2,7	1,15	>0,05	33,1±2,5	0,54	>0,05
Мощность VLF, %	22,5±1,5	32,7±3,0	3,04	<0,01	28,1±3,6	0,98	>0,05
TP (общая мощность), мс <sup>2</sup>	2666,2±220,6	1359,0±543,9	2,23	<0,05	4663,6±283,9	5,39	<0,001
LF/HF, у. е.	1,13±0,11	1,9±0,2	3,37	<0,01	2,1±0,7	0,28	>0,05
VLF/HF, у. е.	0,76±0,11	1,8±0,3	3,25	<0,01	2,2±0,7	0,53	>0,05
ПАРС, у. е.	2,8±0,1	5,3±0,4	6,06	<0,001	5,6±0,5	0,47	>0,05
Примечание – * – 1 больной выбыл из исследования на 4 месяце лечения (нарушение режима лечения).							

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  $1359,0\pm 543,9$  мс<sup>2</sup> и была ниже на  $1307,2$  мс<sup>2</sup> 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 TP ( $t=5,39$ ;  $p<0,001$ ). Средняя величина его возросла до  $4663,6\pm 283,9$  мс<sup>2</sup>, 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.

Результаты оценки показателей ВКГ у здоровых лиц КГ выявили факт несовпадения в ряде случаев полученных результатов со стандартами их величин «зоны нормы», рекомендованных для практики российскими и международными ассоциациями кардиологов. Нахождение их за пределами «зоны нормы» (выше или ниже ее) в нашей КГ было связано с немонолитным гендерно-возрастным составом ее, необходимым для проведения сравнений с репрезентативными по этим признакам группам больных (ГН-1, ГН-2). В этой связи дополнительное изучение показателей ВКГ с определением частоты нахождения их в «зоне нормы», выше или ниже ее приобретает важное значение не только для правомерной объективной индивидуальной оценки их у обследуемых больных, но и для комплексного определения состояния РСО.

На рисунке 19 приведены данные по состоянию и динамике показателя HR – частоты сердечных сокращений (ЧСС) в минуту в КГ и в ГН-1 подгрупп 2 и 3: до лечения и через 6 месяцев от его начала. В КГ частота показателя HR выше «зоны нормы» определена в 23,3%, и, соответственно, по подгруппам ГН-1 2 подгруппа до и после лечения – 46,9%, 48,4% соответственно, а в подгруппе 3 – 45,2% и 53,3% соответственно. При сравнении HR в «зоне нормы» в КГ и в подгруппе 2 ГН-1, а также в КГ и в подгруппе 3 ГН-1 достоверных различий не выявлено ( $\chi^2=9,611$ ;  $p<0,008$ ). Однако, несмотря на это, у больных туберкулезом легких и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией более чем в 2 раза чаще в сравнении со здоровыми лицами выявлено увеличение ЧСС, свидетельствующее об активации СНС.

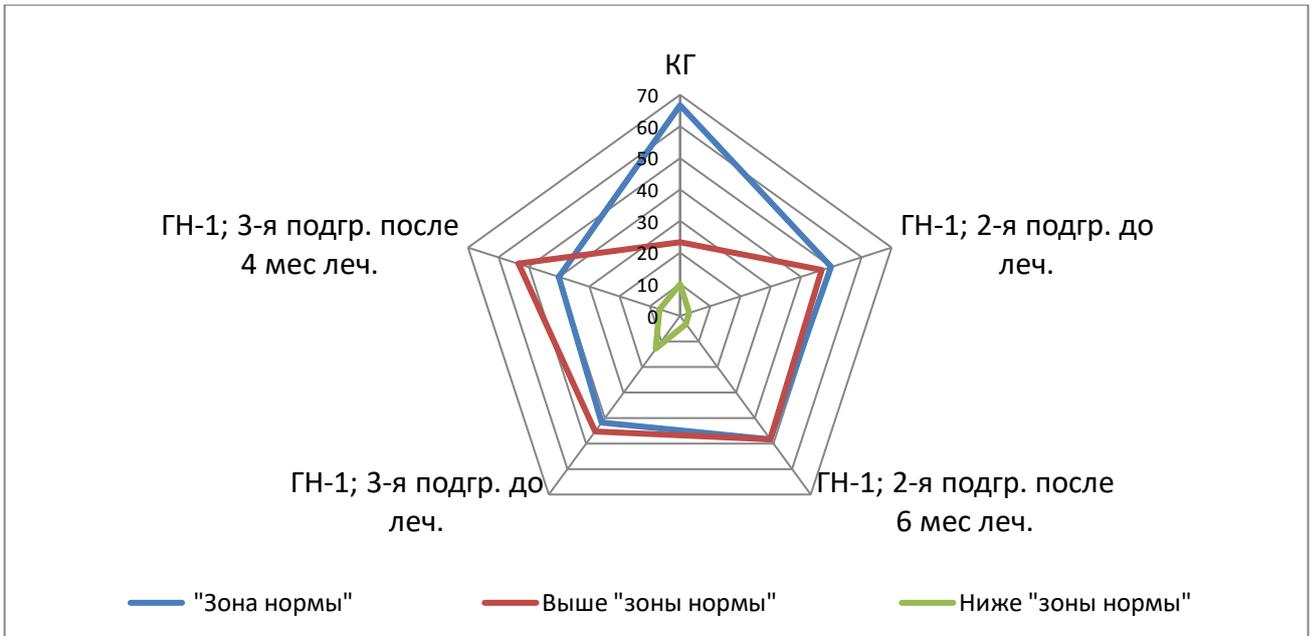


Рисунок 19 – Состояние и динамика показателей HR у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

На рисунке 20 приведены данные по состоянию и динамике показателя SDNN у обследованных.

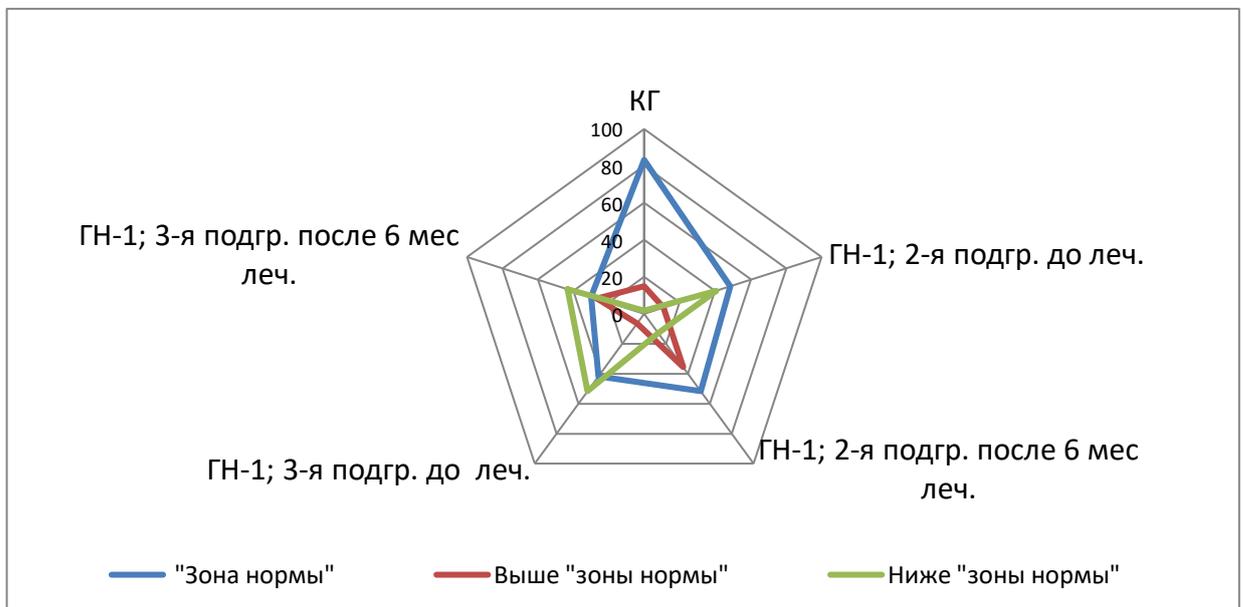


Рисунок 20 – Состояние и динамика показателей SDNN у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

По отклонению массива RR-интервалов на ВКГ отражается активность автономного контура регуляции. На рисунке видно, что в КГ в «зоне нормы» он определен у 50 человек (83,3%), у больных туберкулезом ГН-1 подгруппы 2 до назначения лечения – у 31 (48,5%), через 6 месяцев – у 33 (51,6%) и в ГН-1 подгруппы 3 до начала лечения у 26 (42,6%), через 6 месяцев – у 18 (30%). При сравнении частоты SDNN в КГ и в подгруппе 2 ГН-1 ( $t_1=3,34$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=2,35$ ;  $p_2<0,05$ ), в КГ и в подгруппе 3 ГН-1 ( $t_1=2,82$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=3,30$ ;  $p_2<0,01$ ) выявлены статистически значимые различия. Они свидетельствовали о снижении активности автономного контура регуляции и о существенном преобладании центральной регуляции у больных туберкулезом легких 2-й и 3-й подгрупп ГН-1.

На рисунке 21 приведены данные по изучению состояния и динамики показателя CV в КГ, у больных туберкулезом и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией.

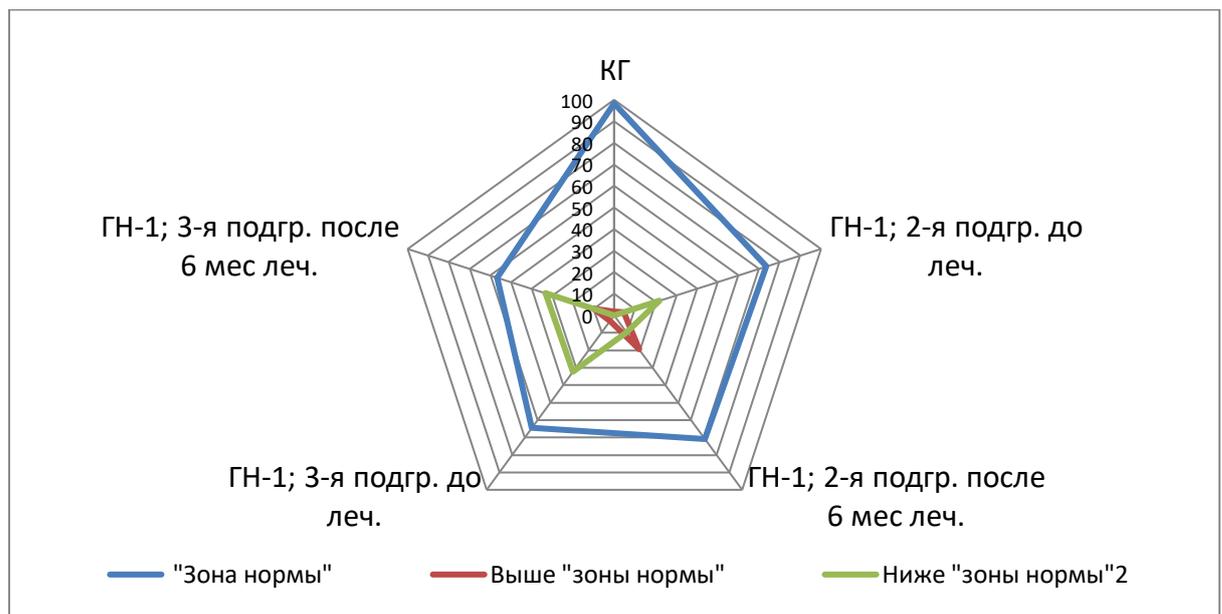


Рисунок 21 – Состояние и динамика показателей CV у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

По определению процента полного объема RR-интервалов этот показатель характеризовал суммарный эффект регуляции. На рисунке видно, что в КГ в «зоне нормы» он находился у 59 человек (98,3%), в подгруппе 2 ГН-1 до назначения

лечения – у 47 (73,5%), через 6 месяцев лечения – у 45 (70,9%) и в подгруппе 3 ГН-1 до начала лечения у 39 (64,5%), через 4 месяца лечения – у 34 (56,7%). При сравнении частоты CV в «зоне нормы» в КГ и ГН-1 подгруппы 2 ( $t_1=3,73$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_2=2,79$ ;  $p_2<0,01$ ), в КГ и ГН-1 подгруппы 3 ( $t_1=3,12$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=3,43$ ;  $p_2<0,01$ ) выявлены статистически значимые различия сравниваемых величин, которые свидетельствуют о низком суммарном эффекте регуляции при активном туберкулезе во 2 и 3 подгруппа ГН-1.

На рисунке 22 приведены данные по оценке состояния и динамики показателей SI в КГ и у больных подгрупп 2 и 3 ГН-1.

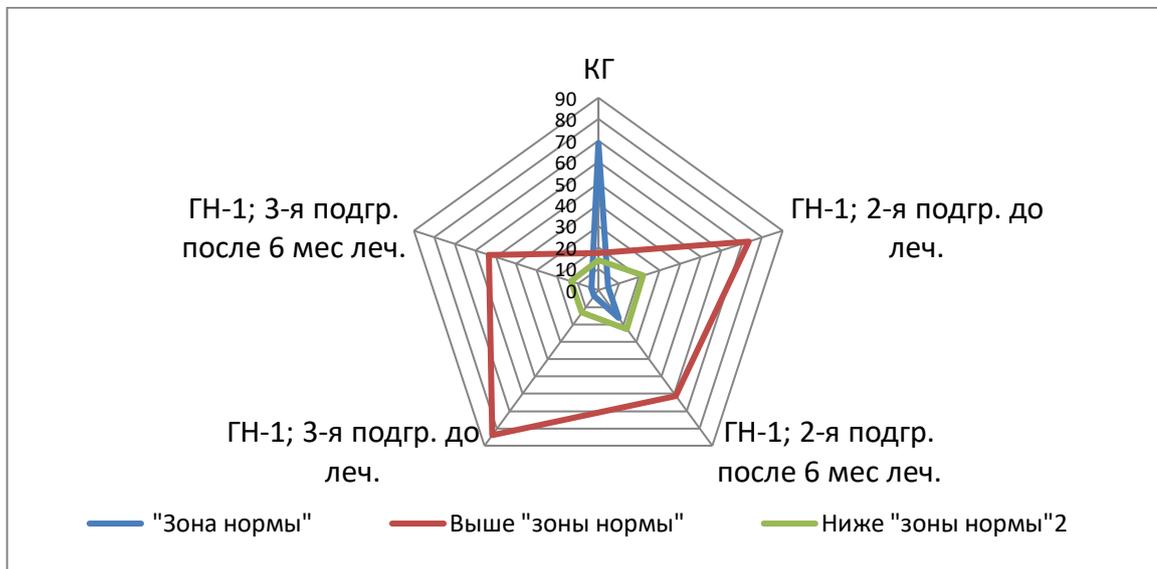


Рисунок 22 – Состояние и динамика показателей SI у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

SI, отражающий состояние активности симпатического звена центрального контура регуляции, в КГ выше «зоны нормы» определен у 10 человек (17,2%), в ГН-1 подгруппы 2 до назначения лечения – у 47 (73,5%), через 6 месяцев лечения – у 39 (61,3%) и в ГН-1 подгруппы 3 до лечения у 51 (83,9%), через 6 месяцев – у 32 (53,4%). При сравнении частоты показателя SI выше «зоны нормы» в КГ и ГН-1 ( $t_1=4,92$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_2=2,70$ ;  $p_2<0,01$ ), в КГ и ГН-2 ( $t_1=4,79$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_2=2,10$ ;  $p_2<0,01$ ) выявлены высокие достоверные различия сравниваемых величин.

Это свидетельствовало о существенном повышении в регуляторном процессе у больных туберкулезом обеих групп и подгрупп активности СНС в течение всего периода лечения.

Данные по изучению состояния и динамики показателей ИС в КГ и у больных туберкулезом в процессе лечения представлены на рисунке 23.

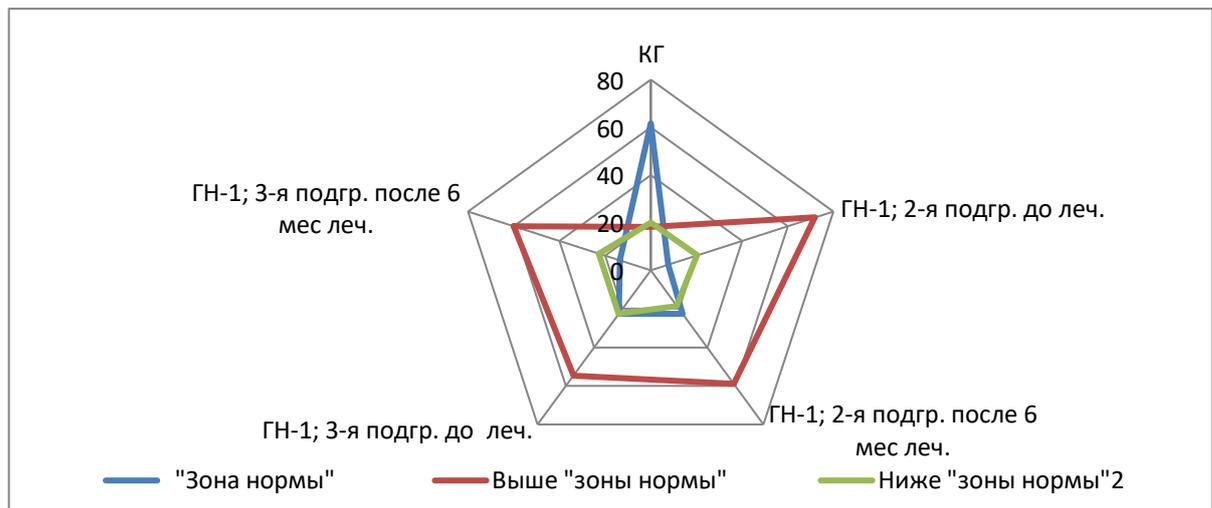


Рисунок 23 – Состояние и динамика показателей ИС у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

ИС, отражающий взаимосвязь автономного, центрального контуров регуляции и централизацию управления сердечным ритмом, в КГ выше «зоне нормы» был у 11 человек (18,3%), во 2 подгруппе ГН-1 до назначения лечения – у 46 (71,9%), через 6 месяцев лечения – у 38 (58,9%), в 3 подгруппе ГН-1 до лечения у 33 (54,8%), через 6 месяцев лечения – у 36 (60%). При сравнении частоты СВ выше «зоне нормы» в КГ и ГН-1 ( $t_1=4,00$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_2=2,50$ ;  $p_2<0,05$ ), в КГ и ГН-2 ( $t_1=2,16$ ;  $p_1<0,05$ ;  $t_2=2,54$ ;  $p_2<0,05$ ) выявлены статистически значимые различия, свидетельствующие о преобладании у больных туберкулезом обеих групп в период госпитального этапа лечения центрального контура регуляции над автономным.

На рисунке 24 приведены данные по изучению состояния и динамики одного из компонентов спектрального анализа ВКГ HF в КГ и у больных 2 и 3 подгрупп ГН-1. HF, отражающий мощность высокочастотного домена спектра RR-

интервалов ВКГ и активность ПСНС, в КГ ниже «зоны нормы» определен у 8 человек (8,3%), у больных туберкулезом подгруппы 2 ГН-1 до назначения лечения – у 33 человек (51,6%), через 6 месяцев – у 35 (54,8%) и в подгруппе 3 ГН-1 до начала лечения у 30 (49,1%), через 6 месяцев – у 32 (53,3%). При сравнении частоты HF в «зоне нормы» в КГ и ГН-1 ( $t_1=2,87$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=2,70$ ;  $p_2<0,01$ ), в КГ и ГН-2 ( $t_1=2,47$ ;  $p_1<0,05$ ;  $t_2=2,57$ ;  $p_2<0,05$ ) выявлены достоверные различия, свидетельствующие о снижении, а при оценке показателей HF ниже «зоны нормы» и об истощении активности в регуляторном процессе ПСНС у больных туберкулезом обеих подгрупп ГН-1.

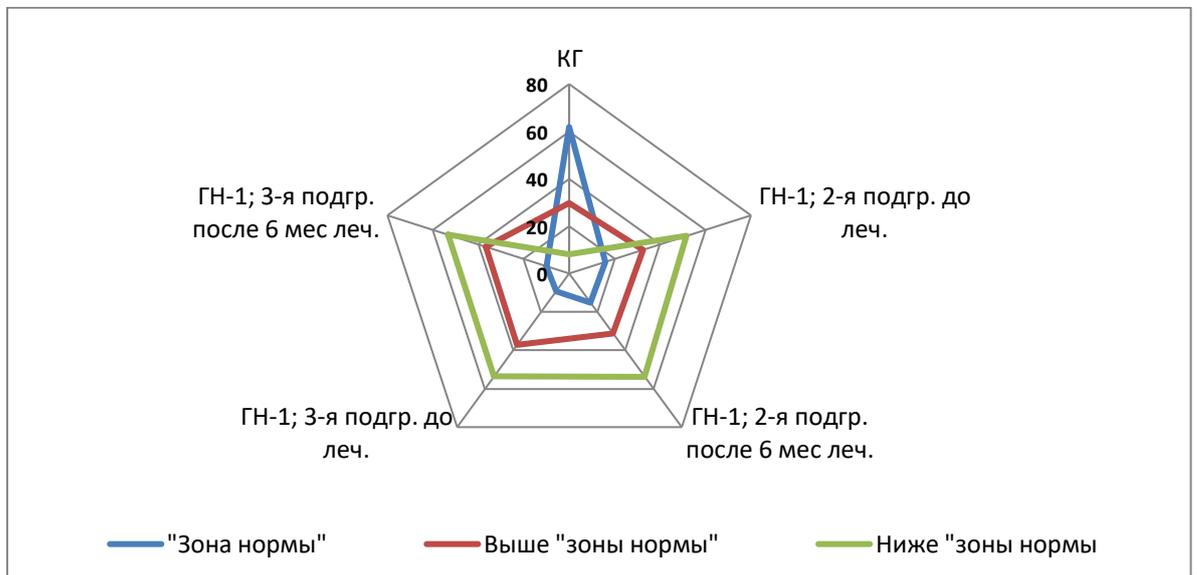


Рисунок 24 – Состояние и динамика показателей HF у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

На рисунке 25 приведена информация по результатам исследования состояния и динамики показателей LF в КГ и у больных туберкулезом ГН-1 в подгруппах 2 и 3 в процессе проводимого лечения. Показатель LF, среднечастотный компонент спектра ВКГ ответственный за активность СНС, в КГ определен у 16 человек (26,3%), в подгруппе 2 ГН-1 до назначения лечения – у 43 человек (67,2%), через 6 месяцев – у 41 (64,5%) и в 3 подгруппе ГН-1 до начала лечения у 37 (61,3%), через 6 месяцев – у 36 (60%). Сравнением частоты LF выше

«зоне нормы» в КГ и во 2 подгруппе ГН-1 ( $t_1=3,07$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=2,46$ ;  $p_2<0,05$ ) и в КГ и в 3 подгруппе ГН-1 ( $t_1=2,20$ ;  $p_1<0,05$ ;  $t_2=2,08$ ;  $p_2<0,05$ ) выявлены значимые различия, свидетельствующие о состоянии активности СНС у больных туберкулезом обеих обследуемых подгрупп ГН-1 в период госпитального этапа лечения.

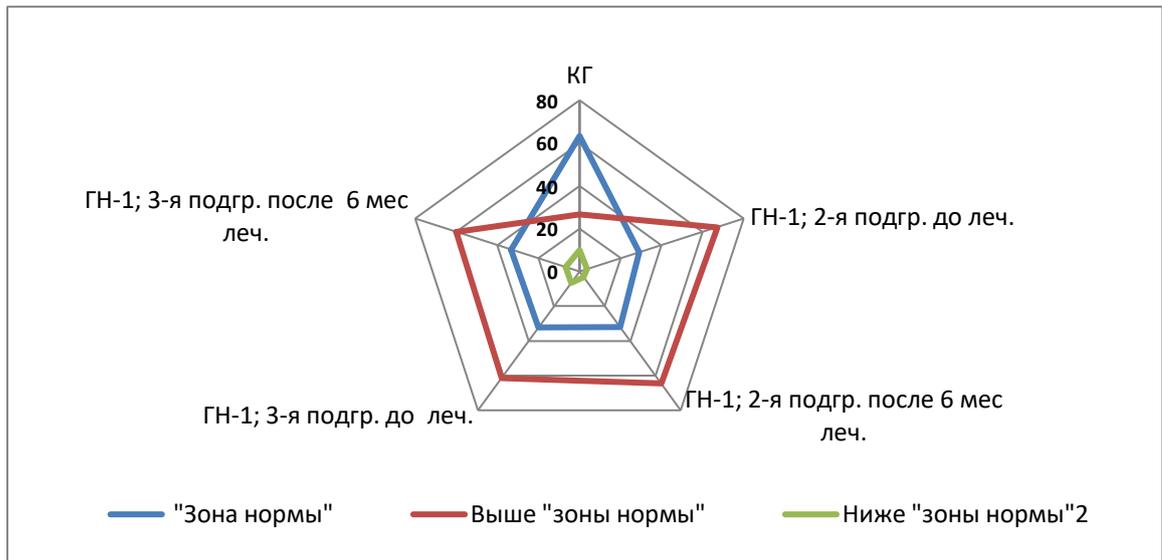


Рисунок 25 – Состояние и динамика показателей LF у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

Состояние и динамики показателя VLF, являющегося низкочастотным компонентом спектра ВКГ в КГ и у больных туберкулезом обеих подгрупп ГН-1 в период проводимого лечения представлены на рисунке 26. VLF, отражающий активность регуляторном процессе гуморальных факторов, в КГ выше «зоны нормы» был у 7 человек (11,7%), в подгруппе 2 ГН-1 до назначения лечения – у 37 человек (57,7%), через 6 месяцев – у 14 (22,6%) и в подгруппе 3 ГН-1 до лечения у 35 (58,1%), через 6 месяцев – у 14 (23,3%). Сравнением частоты VLF выше «зоне нормы» в КГ и в подгруппе 2 ГН-1 ( $t_1=3,15$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=0,55$ ;  $p_2>0,05$ ), в КГ и в подгруппе 3 ГН-1 ( $t_1=2,76$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=0,58$ ;  $p_2>0,05$ ) выявлены достоверные различия, свидетельствующие о высокой активности гуморального звена регуляции у больных туберкулезом легких до назначения лечения и о

существенном снижении его роли при исследованиях в конце госпитального этапа лечения в двух подгруппах ГН-1.

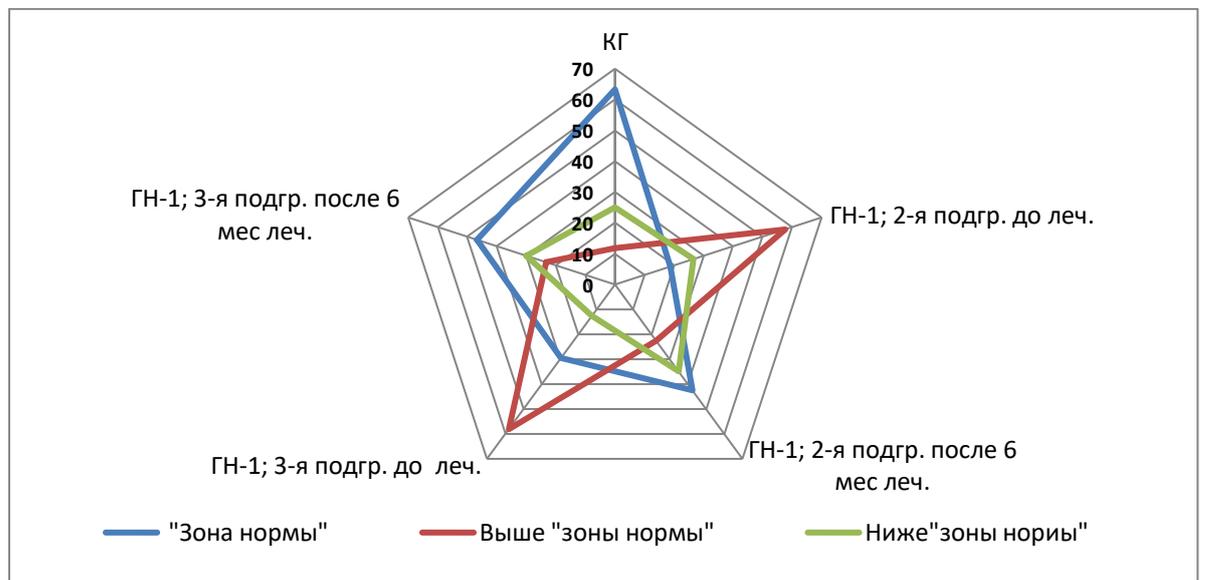


Рисунок 26 – Состояние и динамика показателей VLF у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

На рисунке 27 приведены данные по оценке состояния и динамики показателей общей мощности спектра RR-интервалов ВКГ (TP) в КГ и у больных туберкулезом и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией в подгруппах 2 и 3 ГН-1 в процессе проводимого лечения. Показатель TP, являющийся маркером РСО, в КГ выше «зоны нормы» показатель TP был у 4 человек (6,7%), в ГН-1 до назначения лечения – у 36 человек (56,2%), через 6 месяцев – у 25 (38,7%) и в 3 подгруппе ГН-1 до начала лечения у 39 (64,5%), через 6 месяцев – у 32 (53,3%). При сравнении частоты TP выше «зоне нормы» в КГ и в подгруппе 2 ГН-1 ( $t_1=3,30$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=1,70$ ;  $p_2>0,05$ ), в КГ и в подгруппе 3 ГН-1 ( $t_1=3,51$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=2,64$ ;  $p_2<0,01$ ) статистически значимые различия были выявлены во 2-й подгруппе ГН-1 до лечения и 3 подгруппе ГН-1 до и после лечения. Высокое достоверное снижение уровня показателей TP выше «зоны нормы» у больных 2 и 3 подгрупп ГН-1 до назначения лечения, свидетельствовало о значительной мобилизации резервов РСО, необходимой для поддержания жизнедеятельности. К концу проводимого

госпитального этапа лечения восстановление уровня ТР не произошло у больных 3-й подгруппы ГН-1. Оно и явилось маркером более выраженного нарушения РСО у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

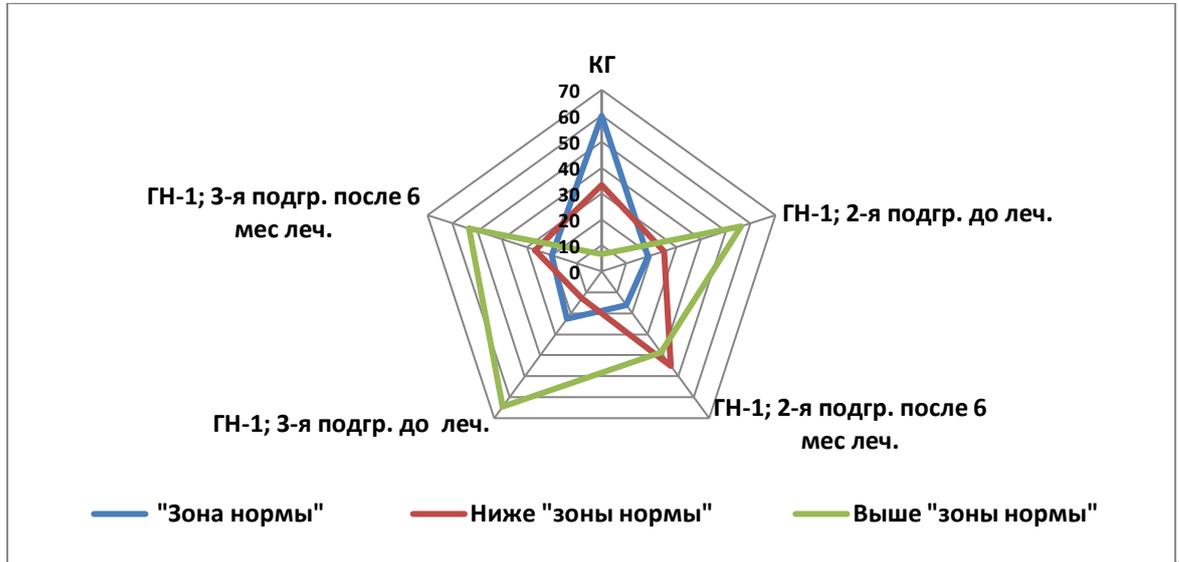


Рисунок 27 – Состояние и динамика показателей ТР у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

Результаты исследования состояния и динамики индекса LF/HF (Mailik, IM) в КГ и в подгруппах 2 и 3 ГН-1 представлены на рисунке 28 IM, являющийся маркером активности симпато-вагального баланса, выше «зоны нормы» в КГ определен у 10 человек (16,7%), во 2 подгруппе ГН-1 до назначения лечения – у 37 человек (57,8%), через 6 месяцев – у 21 (32,3%) и в подгруппе 3 ГН-1 до начала лечения у 34 (54,8%), через 6 месяцев – у 32 (53,3%). Сравнением частоты IM выше «зоне нормы» в КГ и во 2 подгруппе ГН-1 ( $t_1=2,87$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=0,86$ ;  $p_2>0,05$ ), в КГ и в 3 подгруппе ГН-1 ( $t_1=2,58$ ;  $p_1<0,05$ ;  $t_2=2,10$ ;  $p_2<0,05$ ) выявлены различия, свидетельствующие о достоверном преобладании активности СНС во 2-й подгруппе ГН-1 до лечения и в 3-й подгруппе ГН-1 до и через 6 месяцев лечения.

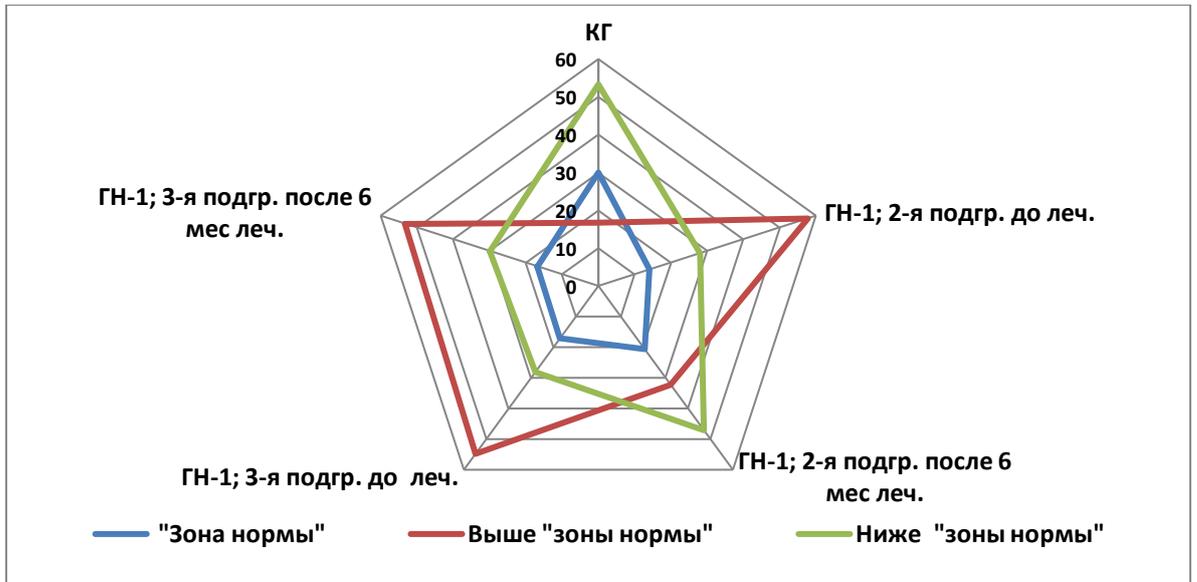


Рисунок 28 – Состояние и динамика показателей LF/HF у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

На рисунке 29 представлены результаты изучения состояния и динамики индекса VLF/HF в КГ и в обеих подгруппах ГН-1.

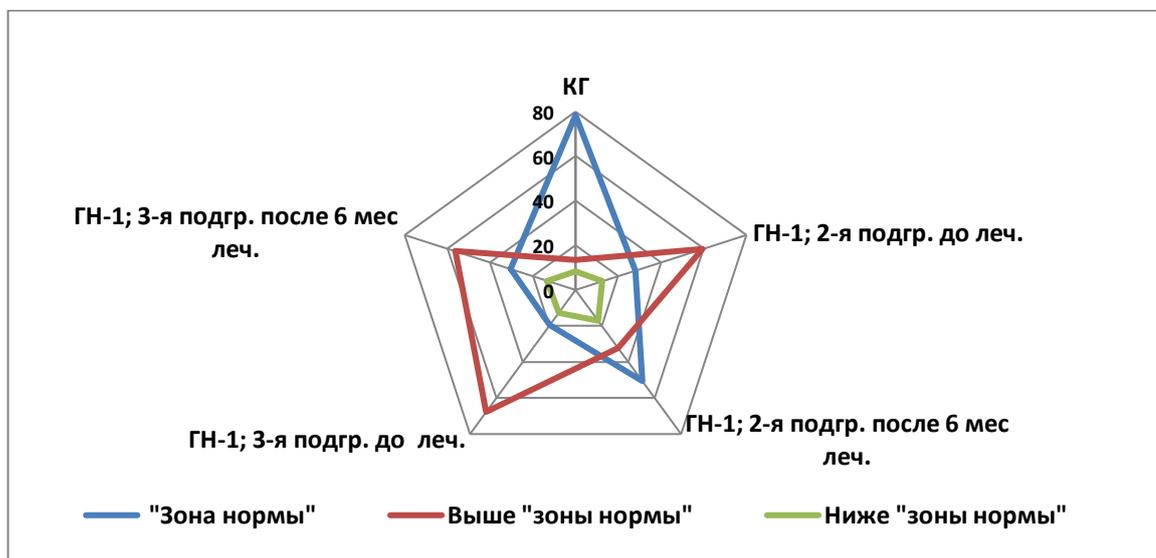


Рисунок 29 – Состояние и динамика показателей VLF/HF у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в КГ

Индекс VLF/HF, отражающий активность подкорковых центров и участие в регуляции организма гуморальных факторов, в КГ выше «зоны нормы» был

у 8 человек (13,3%), во 2 подгруппе ГН-1 до начала лечения – у 38 человек (59,4%), через 6 месяцев – у 22 (33,2%) и в 3 подгруппе ГН-1 до лечения у 41 (67,7%), через 6 месяцев – у 24 (56,3%). При сравнении частоты индекса VLF/HF выше «зоне нормы» в КГ и во 2 подгруппе ГН-1 ( $t_1=3,30$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=1,70$ ;  $p_2>0,05$ ), в КГ и в 3 подгруппе ГН-1 ( $t_1=3,51$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=2,64$ ;  $p_2<0,01$ ) выявлены статистически значимые различия. Они свидетельствовали о достоверно высокой активности гуморальных факторов, поддерживающих мобилизацию ресурсов организма больных 2-й подгруппы ГН-1 до лечения и в 3-й подгруппе больных ГН-1 до и через 6 месяцев лечения.

Состояние и динамика показателей ПАРС в КГ и у больных туберкулезом 2 и 3 подгрупп ГН-1 в процессе проводимого лечения приведены на рисунке 30.

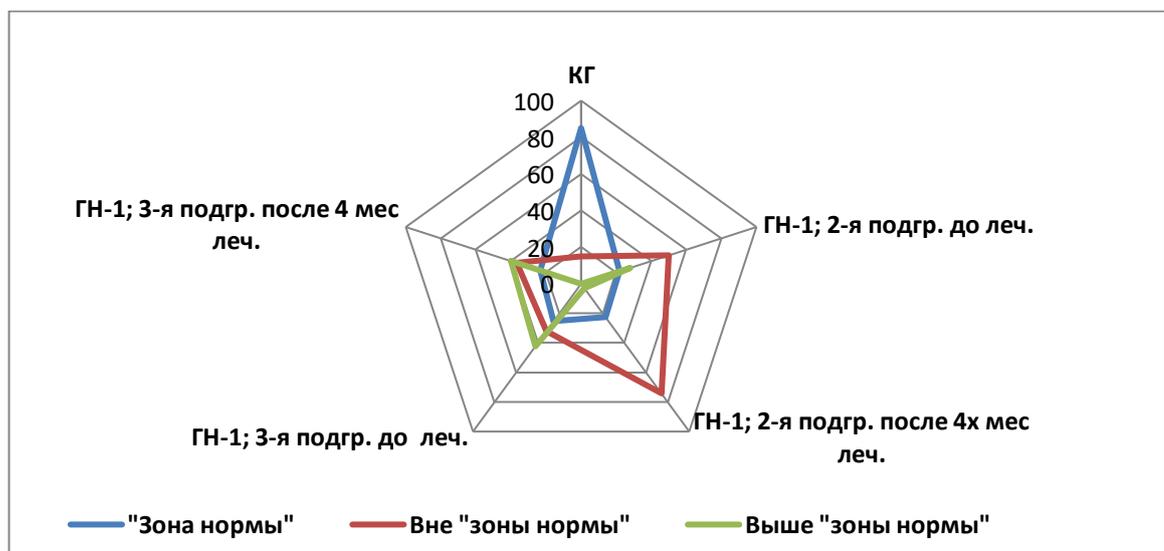


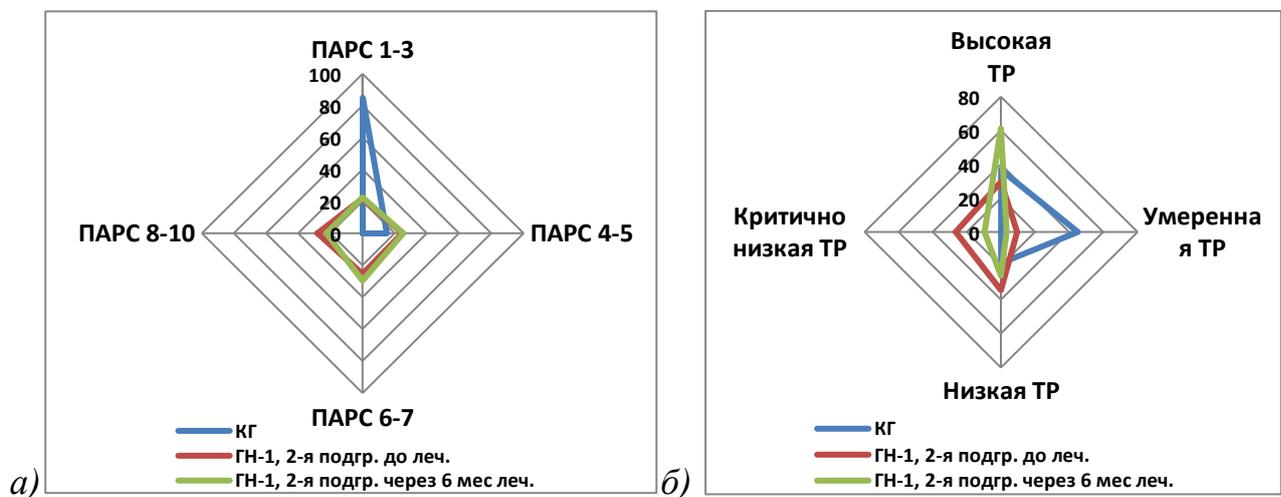
Рисунок 30 – Состояние и динамика показателей ПАРС у больных ГН-1 подгрупп 2 и 3 до начала лечения и через 6 месяца лечения и в КГ

По этому показателю проводится комплексная оценка активности регуляторных систем с оценкой состояния напряжения, перенапряжения или срыва механизмов регуляции и адаптации. На рисунке 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 месяцев – у 15 (23,6%) и в 3 подгруппе ГН-1 до начала лечения у 15 (25,4%), через 6 месяцев – 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.

На рисунке 31 представлена обобщенная информация исследования ВКГ по уровням ПАРС (а) и ТР (б) в КГ и во 2 подгруппе больных туберкулезом ГН-1 до лечения и через 6 месяцев от начала лечения.



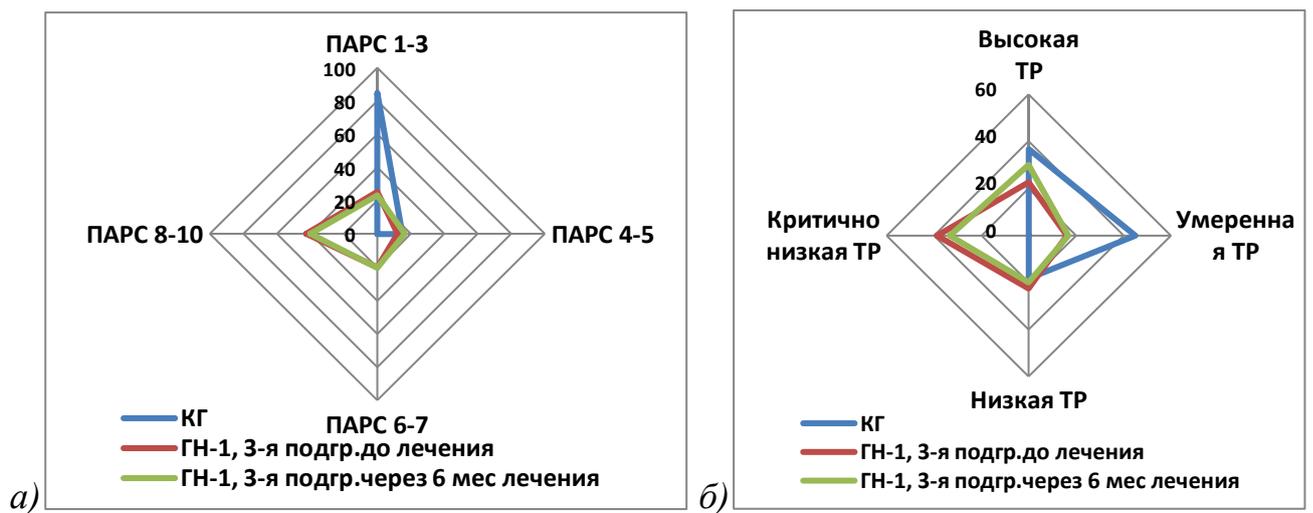
а – до назначения лечения; б – через 6 месяцев от его начала в подгруппе 2 ГН-1.

Рисунок 31 – Состояние и динамика показателей ПАРС и ТР

На рисунке видно, что в КГ ПАРС на уровне 6-10 у. е. не определялся ни у одного обследованного, среди больных до лечения – у 34 (53,5%) и среди больных через 6 месяцев лечения – у 33 (51,6%) человек ( $t_1=6,26$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_2=4,40$ ;  $p_2<0,001$ ). Из этого следует, что РСО у больных туберкулезом легких подгруппы 2 ГН-1 в

течение всего периода лечения находились под контролем центрального контура регуляции. При этом регуляторные механизмы в 25,4% больных были перенапряженными, а в 28,1% на уровне резкого истощения и срыва адаптации. По данным анализа показателей ТР резервы РСО в начале лечения в КГ были низкими ( $1500-300 \text{ мс}^2$ ) в 18,3%, а критически низких уровней ( $<300 \text{ мс}^2$ ) не было. Во 2-й подгруппе ГН-1 до лечения они были нарушены в 60,9% ( $t=3,27$ ;  $p_1<0,01$ ) – низкими в 34,4% и критически низкими в 26,6%. У больных 2-й подгруппы ГН-1 после 6 месяцев химиотерапии резервы РСО нарушенными оставались в 35,5% – низкими в 25,8% и критично низкими в 9,7%, то есть встречались у большинства обследуемых больных – в 71% случаев.

На рисунке 32 приведены данные по оценке уровней ПАРС (*а*) и ТР (*б*) в КГ и в 3 подгруппе ГН-1 до лечения и через 6 месяцев лечения. ПАРС на уровне 6-10 у. е. в КГ не определялся, в 3-й подгруппе ГН-1 до лечения определен у 38 (62,5%) и после 6 месяцев лечения – у 36 (53,2%) человек ( $t_1=5,63$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_2=5,23$ ;  $p_2<0,001$ ). Это свидетельствовало о том, что больше чем у половины больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией ГН-2 в течение всего периода лечения РСО были под контролем центрального контура регуляции с перенапряжением его в 29,6% и истощением в 22,6%.



*а* – до назначения лечения; *б* – через 6 месяцев от его начала в подгруппе 3 ГН-1.

Рисунок 32 – Состояние и динамика показателей ПАРС и ТР

Резервы РСО по анализу показателей ТР в КГ были низкими в 18,3%, критически низких уровней не было. В 3-й подгруппе ГН-1 до лечения нарушенными они оказались в 60,9% ( $t=3,27$ ;  $p_1<0,01$ ): низкими в 34,3% и критически низкими в 26,6%. У больных 3-й подгруппы ГН-1 после 6 месяцев химиотерапии резервы РСО нарушенными оставались в 35,5% (низкими в 25,8% и критично низкими в 9,7%).

Оценка реактивных возможностей РСО в ГН-1 проводилась на основе функциональной пробы с метрономизацией дыхания по динамике основных показателей ВКГ. Первое исследование проведено при обычной ЧДД, а второе – при модуляции его 6 дыханий в мин. В таблице 19 приведены данные по этим исследованиям. Из нее видно, что средние величины только двух показателей при динамическом наблюдении имели достоверное различие – LF и VLF, имеющих прямое отношение к регуляторному процессу. Первый из них достоверно характеризовал активацию симпатического звена центрального контура (LF:  $t_1=2,69$ ;  $p_1<0,01$ ), а второй – снижение активности гуморального звена (VLF:  $t_2=2,02$ ;  $p_2<0,05$ ). При этом ПАРС в целом был высоким при двух исследованиях в этой группе (1-е исследование  $4,71\pm 0,49$  и 2-е –  $5,26\pm 0,48$ ), что было более высоким, чем в КГ ( $M\pm m=2,8\pm 0,10$ ). Сравнение средних величин ПАРС в КГ и во 2 подгруппе ГН-1 при двух исследованиях ( $t_1=3,82$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_1=5,02$ ;  $p_1<0,001$ ) подтвердило это положение и важность проведения динамического наблюдения за ПАРС в условиях функциональной пробы с метрономизацией дыхания 6 раз в мин.

Таблица 19 – Динамика показателей ВКГ при функциональной пробе с модуляцией 6 дыханий в минуту во 2 подгруппе ГН-1 до назначения лечения

Показатели ВКГ	Дыхательная проба с задержкой ЧДД до 6 в минуту			
	1 исследование, n=36	2 исследование, n=36	t	p
HR, уд/мин	77,41±2,31	78,37±2,77	0,27	>0,05
SDNN, мс	52,66±7,78	51,67±9,69	0,80	>0,05
CV,5	6,91±1,19	6,25±0,93	0,44	>0,05
SI, у. е.	707,40±257,99	600,89±212,57	0,32	>0,05

Продолжение таблицы 19

Показатели ВКГ	Дыхательная проба с задержкой ЧДД до 6 в минуту			
	1 исследование, n=36	2 исследование, n=36	t	p
IC, у. е.	2,52±0,53	2,89±0,69	0,02	>0,05
ПАРС, у. е.	4.71±0,49	5,26±0,48	0,80	>0,05
HF, %	43,47±4,31	37,61±4,84	0,90	>0,05
LF, %	33,73±3,53	49,91±4,88	2,69	<0,01
VLF, %	22,80±4,19	12,39±3,01	2,02	<0,05
TP, см <sup>2</sup>	2670,47±728,12	6489,28±3888,93	0,97	>0,05
IM, у. е.	1,33±0,32	2,32±0,57	1,52	>0,05
LF/VLF, у. е.	1,22±0,37	0,83±0,23	0,90	>0,05

Такая проба была выполнена в КГ и у 36 больных 2 подгруппы ГН-1 до назначения лечения. Результаты исследования динамики ПАРС представлены на рисунке 33.

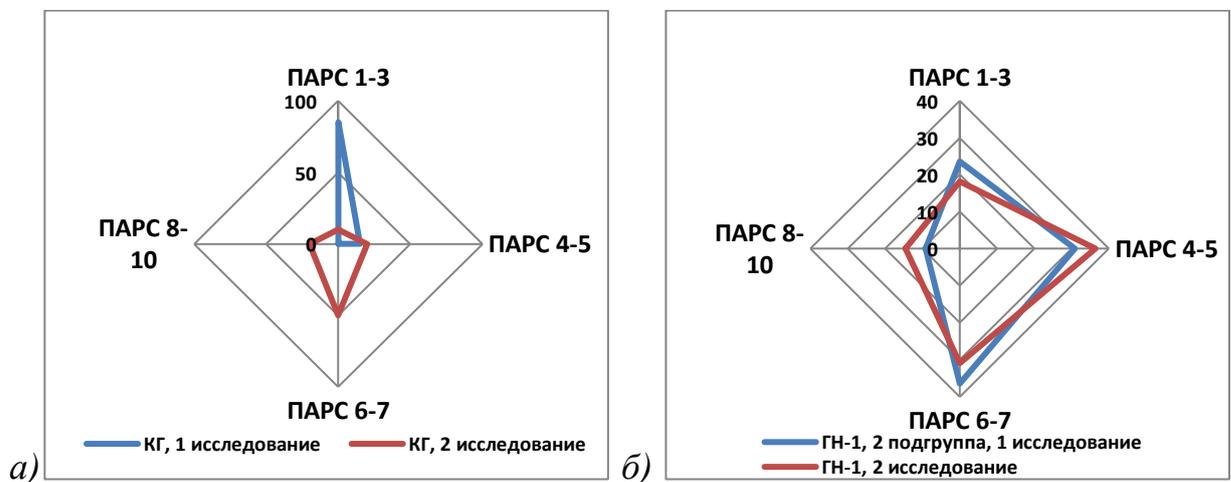


Рисунок 33 – Динамика показателей ПАРС при функциональной пробе с модуляцией 6 дыханий в минуту в КГ и у больных 2 подгруппы ГН-1 до назначения лечения

На рисунке *а)* видно, что в КГ при 1-м исследовании ПАРС у 51 человека (85%) был на уровне 1-3 у. е. и у 9 (15%) – на уровне 4-5 у. е. При проведении 2-го

исследования произошла следующая динамика ПАРС: уровень 1-3 у. е. определен у 6 человек (10%), 4-5 у. е. – у 12 (20%), 6-7 у. е. – у 30 (50%) и 8-10 у. е. – у 12 (20%). На рисунке б) представлены данные по ПАРС во 2 подгруппе ГН-1. При 1-м и 2-м исследованиях у них уровни ПАРС были следующими: уровень 1-3 у. е. был у 9 человек (23,6%) и у 7 (18,2%), 4-5 у. е. – у 11 (30,9%) и 13 (36,4%), 6-7 у. е. – у 13 (36,4%) и 11 (30,9%), 8-10 у. е. – у 3 (9,1%) и 5 (14,5%) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в КГ при обычной ЧДД РСО в 100% обследованных находились на уровне удовлетворительной адаптации и функционального напряжения (1-е исследование). При модуляции дыхания (2-е исследование) такой уровень остался только у 18 человек (30%), а у остальных 42 (70%) он изменился в сторону функционального перенапряжения (50%) и истощения уровня РСО (20%).

Выявленная большая маневренность РСО в КГ по высокому достоверному колебанию ПАРС ( $t_1=6,48$ ;  $p_1<0,001$ ) от нормальной адаптации до уровня истощения ее и отсутствие в исходном состоянии перенапряжения и истощения (ПАРС 6-7 и 8-10 у. е.) свидетельствовала о нормальной реактивности РСО, направленной на восстановление нарушенного гомеостатического равновесия организма (ГРО). Наоборот, при наличии в исходном состоянии (ПАРС 6-7 и 8-10 у. е.) и отсутствие или незначительная динамика уровней ПАРС при модуляции дыхания отражает низкий уровень РСО, как это было выявлено у больных 3-й подгруппы ГН-1. У них при 1-м и 2 исследованиях на всех 4 уровнях ПАРС динамика не определена, а в исходном состоянии были определены высокие уровни ПАРС 6-7 и 8-10 у. е.

Динамическая оценка общей мощности спектра (ТР) RR-интервалов ВКГ позволила определить состояние резерва РСО. Уровень его в КГ и во 2 подгруппе ГН-1 представлен на рисунке 34. На нем видно, что в КГ (рисунок а) высокий уровень ТР был у 10 человек (16,6%), умеренный – у 12 (20%), низкий – у 38 (63,4%), критично низкий не определялся. При модуляции дыхания уровень ТР изменился: высокий уровень определен у 22 человек (36,6%), умеренный – у 27 (45%), низкий – у 11 (18,3%), критично низкий не определялся. У больных

2 подгруппы ГН-1 при 1 и 2 исследованиях эти уровни распределились следующим образом: высокий – у 5 человек (12,9%) и 6 (16,1%), умеренный – у 2 (6,5%) и 2 (6,5%), низкий – у 14 (38,7%) и 16 (45,1) критично низкий у 15 (41,9%) и у 12 (32,3%).

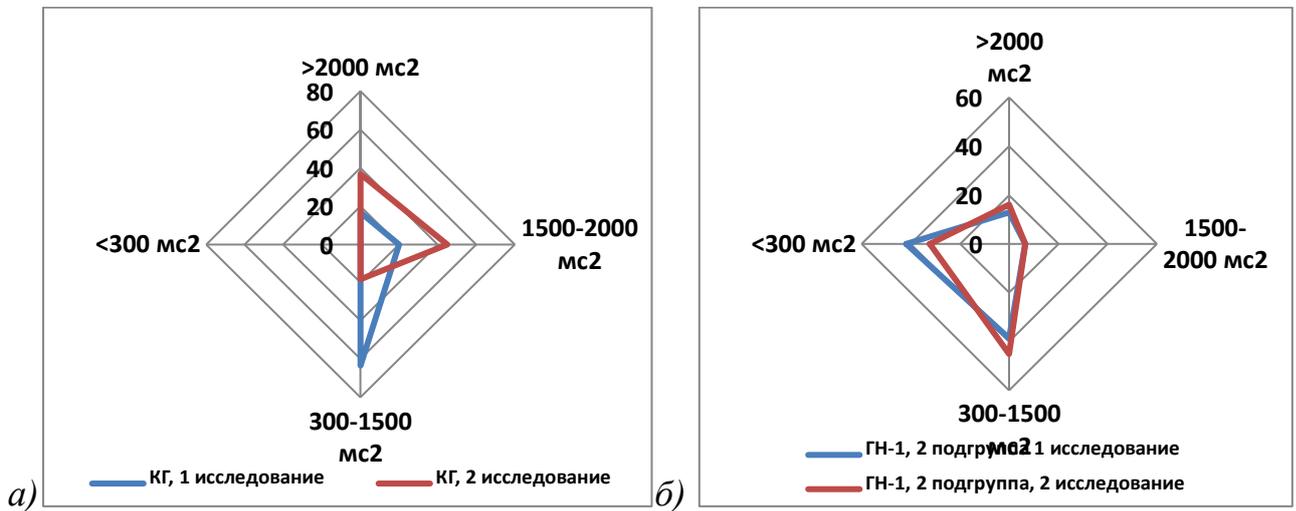


Рисунок 34 – Динамика показателей ТР при функциональной пробе с модуляцией 6 дыханий в минуту в КГ и у больных подгруппы 2 ГН-1 до назначения лечения

Метрономизация дыхания в КГ привела к увеличению ТР высокого уровня на 20%, умеренного на 25%, снижению низкого уровня на 45,1% и без изменения – критически низкого. Это свидетельствовало о том, что у обследованных лиц КГ работоспособность РСО была удовлетворительной. Функциональное напряжение ее за счет активации нервного компонента центрального контура регуляции обеспечивало нормальную жизнедеятельность.

У больных туберкулезом 2-й подгруппы ГН-1, имеющих значительно меньшую частоту высоких и умеренных уровней ТР чем в КГ (рисунок б), метрономизация дыхания способствовала незначительной динамике в сторону увеличения и статистически значимого снижения критично низкого уровня ТР ( $t_1=3,41$ ;  $p_1<0,01$ ). Такое состояние РСО у больных отражало не только существенное снижение их активности за счет торможения автономного, нервного компонентов и активацией гуморального звеньев регуляторного процесса, но и

значительное истощение ресурсов организма, обеспечивающих гомеостаз и противовоспалительный потенциал.

В таблице 20 представлены результаты исследований показателей ВКГ при проведении функциональной пробы с модуляцией 6 дыханий в минуту у 31 больного 3-й подгруппы ГН-1 с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Из нее видно, что средние величины двух показателей (LF и VLF), индекса VLF/HF и комплексного показателя активности РСО при динамическом наблюдении и проведении сравнений имели достоверные различия. Это прежде всего характеризовало у данных больных активность симпатического звена центрального контура (LF:  $t_1=2,69$ ;  $p_1<0,01$ ) и состояние снижения активности автономного контура регуляции (VLF:  $t_2= 2,02$ ;  $p_2<0,05$ ).

Таблица 20 – Изменение показателей ВКГ при проведении пробы с модуляцией 6 дыханий в минуту 3-й подгруппе до назначения лечения

Показатели ВКГ	Дыхательная проба с задержкой ЧДД до 6 в минуту			
	1 исследование, n=31	2 исследование, n=31	t	p
HR, уд/мин	77,94±3,20	78,90±3,21	0,21	>0,05
SDNN, мс	32,98±4,62	32,76±4,55	0,44	>0,05
CV, %	3,96±0,48	3,97±0,47	0,01	>0,05
SI, у. е.	1112,97±244,01	1166,68±288,93	0,14	>0,05
IC, у. е.	3,59±0,58	3,62±0,66	0,03	>0,05
ПАРС, у. е.	5,26±0,44	6,52±0,37	2,19	<0,05
HF, %	34,27±3,73	35,62±4,07	0,25	>0,05
LF, %	32,95±2,74	55,05±4,38	4,27	<0,001
VLF, %	32,70±2,97	10,02±2,06	6,27	<0,001
TP, см <sup>2</sup>	1359,84±543,90	1273,29±424,30	0,13	>0,05
IM	1,86±0,36	3,13±0,60	1,82	>0,05
VLF/HF	1,77±0,31	0,49±0,13	3,81	<0,001

Сравнением средних величин ПАРС в КГ и в подгруппе 2 ГН-1 при функциональной пробе ( $t_1=3,82$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_1=5,02$ ;  $p_1<0,001$ ) установлена важность проведения динамического наблюдения за показателями ПАРС и ТР. В этой связи они были изучены у больных 3 подгруппы ГН-1 и представлены на рисунке 35. На нем (рисунок *а*) приведены данные по состоянию и динамике ПАРС в КГ, а на рисунке *б* – у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией подгруппы 3 ГН-1.

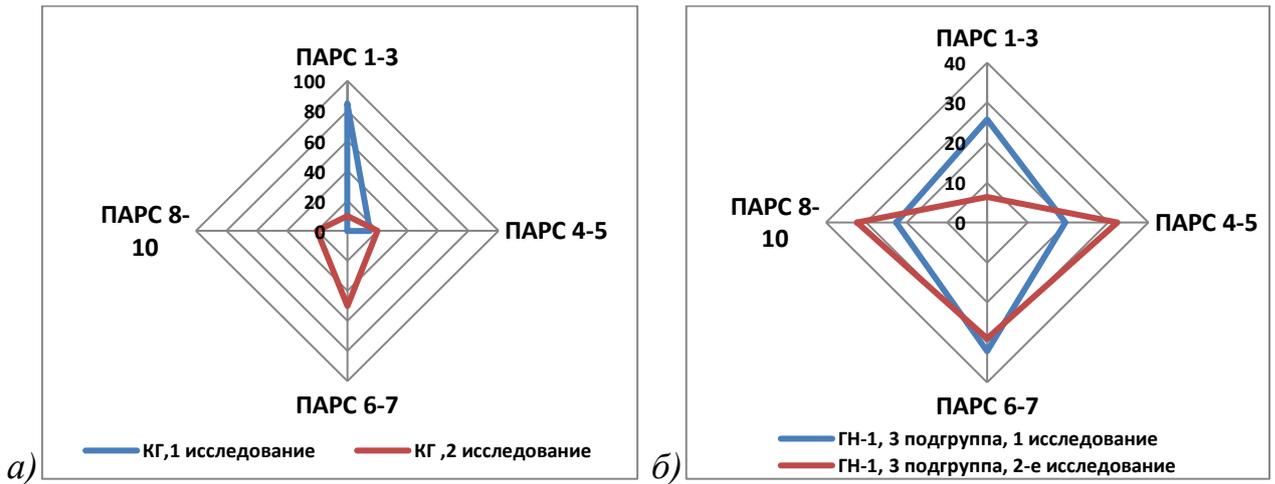


Рисунок 35 – Динамика показателей ПАРС при проведении пробы с модуляцией 6 дыханий в минуту в КГ и у больных 3 подгруппы ГН-1 до назначения лечения

В КГ при обычной ЧДД РСО у обследованных в 100% были на уровне удовлетворительной адаптации и функционального напряжения (ПАРС 1-5 у. е.). При модуляции дыхания частота ПАРС такого уровня снизилась до 30%, а функциональное перенапряжение и истощение их (ПАРС 6-10 у. е.) – стали на уровне 70% (50% перенапряжение, 20% истощение). Появление такого уровня ПАРС в КГ высоко достоверно ( $t=9,90$ ;  $p_1<0,001$ ) свидетельствовало о том, что гомеостаз у них удерживался за счет максимального расходования резервов РСО.

В подгруппе 3 ГН-1 при 1-м и 2-м исследованиях уровень ПАРС 1-3 у. е. определен у 9 человек (23,6%) и у 7 (18,2%), 4-5 у. е. – у 11 (30,9%) и у 13 (36,4%), 6-7 у. е. – у 13 (36,4%) и у 11 (30,9%), 8-10 у. е. – у 3 (9,1%) и у 5 (14,5%) соответственно.

В отличие от КГ, в которой при 1-м исследовании функциональное перенапряжение и истощение РСО отсутствовало, в подгруппе 3 ГН-1 оно

определено у 17 человек (54,8%). При модуляции дыхания в подгруппе 3 ГН-1 удовлетворительная адаптация и функциональное напряжение (ПАРС 1-5 у. е.) снизилось на 6,5% (с 45,2% до 38,7%), а функциональное перенапряжение и истощение РСО (ПАРС 6-10 у. е.) возросло с 54,8% до 61,3%. Незначительная динамика РСО у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией – свидетельство того, что они изначально исчерпали значительную часть резерва регуляции.

Оценка резерва ресурсов организма больных подгруппы 3 ГН-1 производилась по спектральному анализу ВКГ с изучением динамики показателя общей мощности спектра (ТР) RR-интервалов. Результаты этих исследований представлены на рисунке 36 а, б. На рисунке а видно, что в КГ высокий и умеренный уровни ТР ( $>2000\text{мс}^2$ ,  $1500\text{-}2000\text{мс}^2$ ) были у 22 (36,6%), низкий ( $300\text{-}1500\text{мс}^2$ ) у 38 (63,4%) человек, а критично низкий уровень ( $<300\text{мс}^2$ ) – отсутствовал. В подгруппе 3 ГН-1 уровни ТР при функциональной пробе изменились незначительно: низкий уровень снизился на 2,6%, а критично низкий – на 5,4%. В отличие от КГ, в которой отсутствовали пациенты с критично низким уровнем ТР, в 3-й подгруппе ГН-1 значительно исчерпаны ресурсы, которые обеспечивают состояние ГРО и его противовоспалительный потенциал.

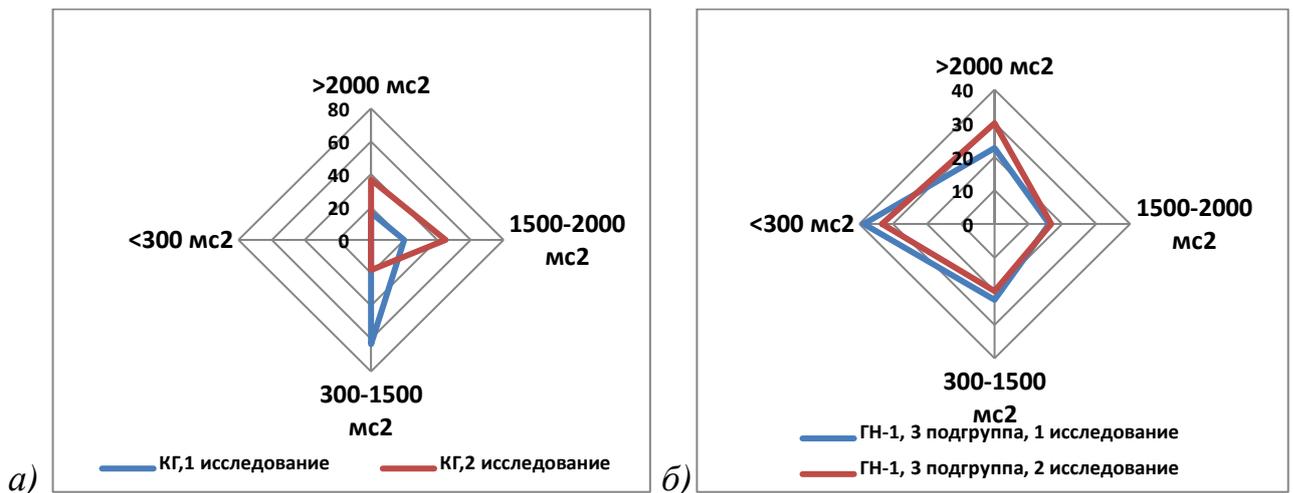


Рисунок 36 – Динамика показателей ТР при проведении пробы с модуляцией б дыханий в минуту в КГ и у больных подгруппы 3 ГН-1 до назначения лечения

На рисунке 37 представлены результаты исследования состояния и взаимосвязь уровней ПАРС, показателей общей мощности (ТР) спектра RR-интервалов ВКГ и типов АР организма в КГ. Для сопоставимости результатов типы АР, определенные на основе лейкограмм, были градуированы как ПАРС и показатели ТР на 4 уровня – 1 уровень составили РТ, РА, 2-й – РТН, РАН, 3-й – РП и 4-й – РС.

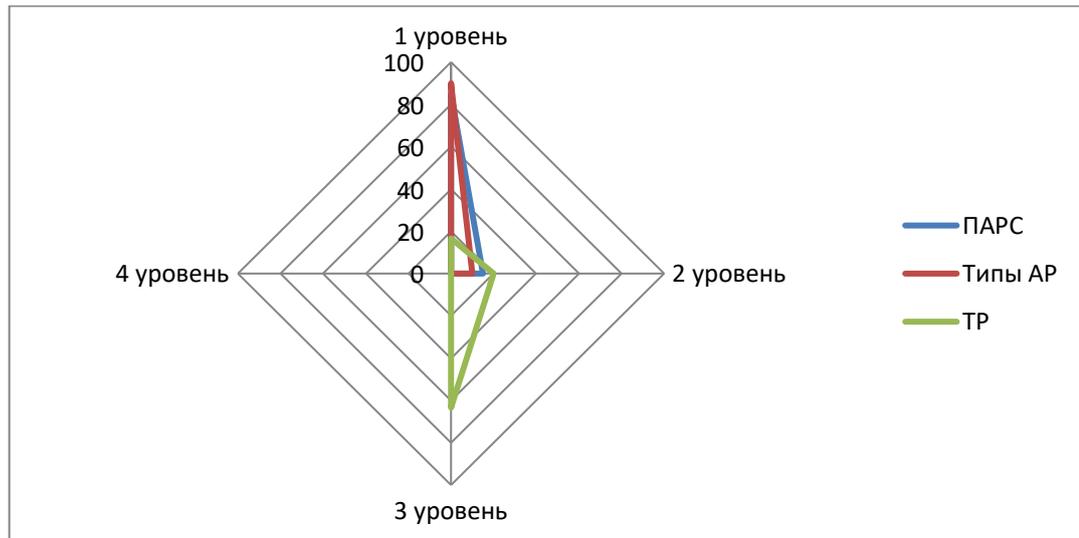


Рисунок 37 – Состояние и взаимосвязь ПАРС, показателей ТР ВКГ и типов АР у обследованных здоровых лиц КГ

На рисунке видно, что ПАРС ВКГ и типы АР у обследованных КГ достоверного различия не имели ( $t=1,59$ ;  $p>0,05$ ) и находились на 1-2 уровнях, обеспечивающих организму нормальное ГРО при нормальной работе РСО не выше уровня функционального напряжения. При этом по ПАРС и по типам АР функциональное перенапряжение их и истощение не определялись. Показатель ТР ВКГ в созданной КГ в возрасте от 20 до 70 лет в 36,6% отражал высокий и умеренный уровни мобилизации энергопластических ресурсов организма и в 63,4% – низкий. Критически низкого уровня ( $<300$  мс<sup>2</sup>) у обследованных не наблюдалось, что свидетельствовало о четкой работе у них РСО с высокой мобилизацией ресурсов и экономным расходом.

На рисунке 38 представлена информация о состоянии и взаимосвязи ПАРС, показателей ТР ВКГ и типов АР у больных туберкулезом в подгруппе 2 ГН-1 (а) и в подгруппе 3 ГН-1 при сочетании его с ВИЧ-инфекцией (б) до назначения лечения. На нем видно, что у больных подгруппы 2 ГН-1 1-2 уровни ПАРС и типов АР были значительно ниже (54,5% и 45,6%), чем в КГ (100% и 90%). В отличие от КГ у больных подгруппы 2 ГН-1 появились ПАРС и типы АР 3 и 4 уровней (ПАРС: 36,4% и 9,1%; типы АР: 48,7% и 5,7%), что свидетельствовало о значительной мобилизации у больных туберкулезом резервов РСО для обеспечения жизнедеятельности. Она обеспечивалась функциональным перенапряжением (3 уровень ПАРС 36,4% и 3 уровень типов АР 48,7%). У части больных регуляторные процессы были неудовлетворительными и отражали их срыв (4 уровень: для ПАРС 9,1%; для типов АР 5,7%). Общая мощность спектра кардиоинтервалов (ТР) у значительной части больных подгруппы 2 ГН-1 (41,9%) находилась на критично низком 4 уровне (ТР <300 мс<sup>2</sup>), чего не наблюдалось в КГ ( $t_1=4,41$ ;  $p_1<0,001$ ).

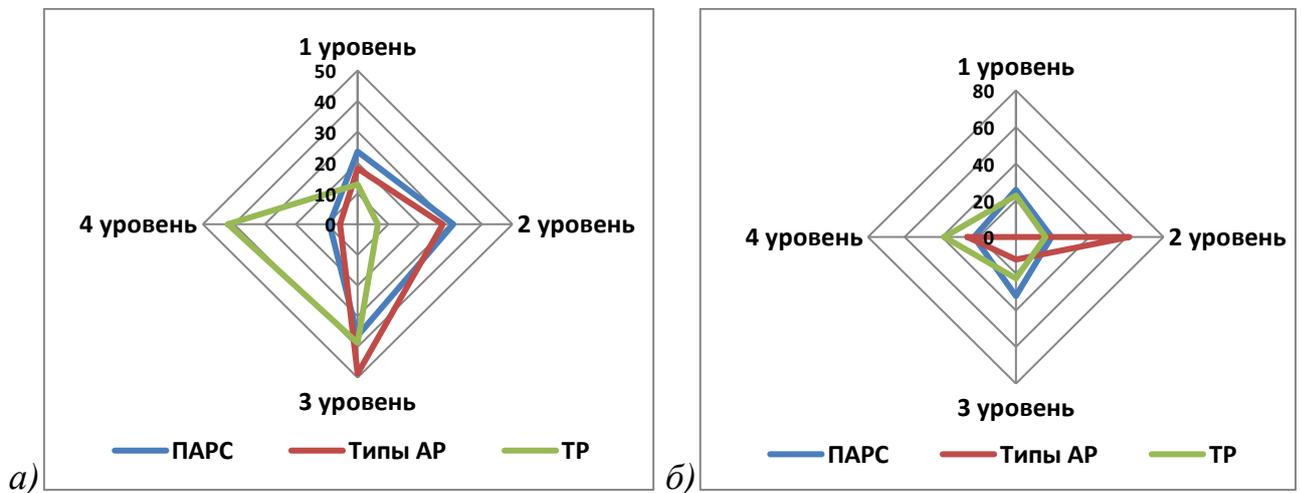


Рисунок 38 – Состояние и взаимосвязь ПАРС, показателей ТР ВКГ и типов АР у больных подгруппы 2 ГН-1(а) и подгруппы 3 ГН-1 (б) до назначения лечения

Такое состояние ТР характеризовало существенное истощение ресурсов организма, обеспечивающих его жизнедеятельность. В подгруппе 3 ГН-1 недостаточная активность РСО также была на высоком уровне. Неудовлетворительная их работа определена у 24 человек (38,7%). В отличие от

КГ, где критически низкая мощность спектра RR-интервалов ( $TP < 300 \text{ мс}^2$ ) не определялась, в подгруппе 3 ГН-1 она определена в 38,7% ( $t_1=3,01$ ;  $p_1 < 0,01$ ). Такое статистически значимое различие свидетельствовало об истощении у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, как и у больных туберкулезом без сопутствующей патологии, ресурсов организма обеспечивающих его противовоспалительный потенциал.

Таким образом, 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 TP) и централизации управления ВНС (увеличение средних величин IM и VLF/HF). При этом резервные ресурсы организма находились на низком уровне (отсутствие динамики ПАРС при метрономизации дыхания).

Проводимая противотуберкулезная терапия через 4 месяца 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).

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. Также в этой группе обследуемых отмечалось более выраженное преобладание центрального регуляторного звена (IC), которое сопровождалось истощением и срывом адаптации, что подтверждалось высокими значениями ПАРС, которые превышали таковые в КГ в 2 раза.

Установлено, что у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией определялась высокая активность гуморальных факторов регуляции. Это существенно отличало

больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией от больных туберкулезом и от здоровых лиц и свидетельствовало об исходно низком резерве регуляции.

На фоне проводимого лечения ПТП и АРВТ через 4 месяца была выявлена разноплановая динамика показателей ВКГ с частичным улучшением их, восстановлением до «зоны нормы» не произошло. У этих больных отмечалось значительное снижение вегетативного ресурса с выраженными нарушениями РСО по сравнению с больными туберкулезом легких.

У больных туберкулезом легких состояние регуляторных систем находилось на более низком уровне и особенно у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. У части больных регуляторные процессы были неудовлетворительными и отражали их срыв. Это характеризовало существенное истощение ресурсов организма, обеспечивающих его жизнедеятельность и противовоспалительный потенциал.

Проведена взаимосвязь между состоянием регуляторных систем и резервов организма по уровню ПАРС и ТР ВКГ с состоянием АР организма. Установлено, что 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. Таким образом оценка показателей ВКГ находится в тесной взаимосвязи с состоянием клеточного иммунитета – состоянием типов АР, а динамический контроль за ними может быть использован для оценки реактивности организма и прогноза исхода туберкулезного процесса.

## Глава 6

### ЗНАЧЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ, АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ И РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В ЛЕЧЕНИИ И ИСХОДЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Оценка состояния вегетативной нервной системы в клинике туберкулеза с применением инструментальных и лабораторных методов обследования позволила выявить динамичность ответных реакций организма в условиях продолжающегося инфекционного воздействия на него возбудителя – микобактерий туберкулезного комплекса и выявила вегетативную дисфункцию. Вегетативная дисфункция в основном определялась повышением тонуса ее симпатического отдела. Исследования гомеостатического равновесия организма также выявили нарушения приспособительных реакций организма – адаптационных реакций. В основном они были представлены патологическими (напряженными) типами и лишь небольшая часть их – 18,5%, находилась в «зоне нормы» у больных туберкулезом.

Определение типов адаптационных реакций в клинике туберкулеза позволяет определять состояние гомеостаза и производить его мониторинг в различные периоды лечения с использованием доступного метода диагностики – клинического анализа крови. Типы АР являются интегральным показателем состояния гомеостаза, что подтверждено результатами предыдущих исследований. «Зону нормы» в состоянии гомеостаза отражают гармоничные АР – РТ и РА, а выявленные в процессе исследования адаптивных возможностей организма больных туберкулезом напряженные типы АР – РТН, РАН, РП, РС – свидетельствовали о нарушении гомеостатического равновесия организма, связанного с патологическим процессом.

В результате проведенных исследований установлено, что комплексная автоматическая саморегуляция гомеостаза осуществляется центральной, вегетативной и эндокринной системами организма под контролем надсегментарного аппарата ВНС – лимбико-ретикулярного комплекса.

Для восстановления выявленных изменений могут быть использованы адаптогены, которые использовались в различных медицинских направлениях: пульмонологии, психиатрии, хирургии и пр.. Адаптогены представляют собой лекарственные препараты, лекарственные растения и физические факторы воздействия (физиотерапевтические процедуры), которые в малых и средних терапевтических дозах (интенсивностях) способны изменить состояние гомеостатического равновесия и поддерживать его на уровне полноценных РТ и РА.

Изученные нами показатели по оценке вегетативной нервной системы, адаптационных реакций и реактивности организма у больных туберкулезом выявили однотипные изменения в состоянии РСО. Выявлен единый показатель ПАРС, который определяет уровень РСО, а показатель ТР – состояние резервов ресурсов организма. Типы же реактивности организма (по динамике типов АР) – и то и другое. Установлено, что в процессе проведения динамического мониторинга течения заболевания ПАРС и ТР, с одной стороны, и типы РО – с другой, имеют равноценное значение. 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, как было описано выше.

На рисунке 39 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.

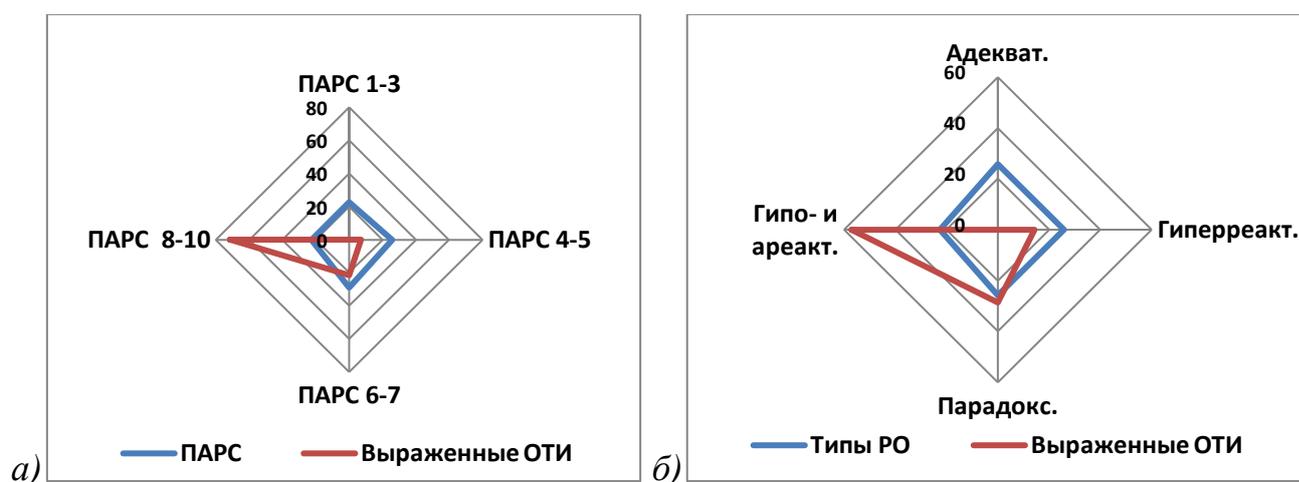


Рисунок 39 – Взаимосвязь состояния ПАРС (а) и типов РО

с частотой выраженных ОТИ в органах дыхания через 6 месяцев лечения ПТП у больных 2 подгруппы ГН-1

На рисунке 40 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 АРВП 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.

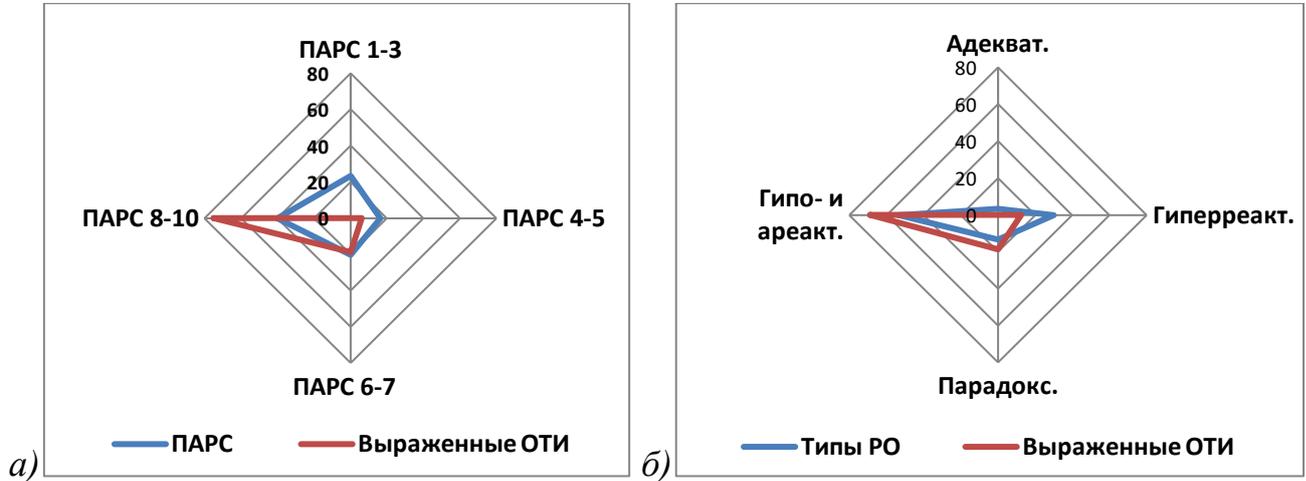


Рисунок 40 – Взаимосвязь ПАРС (а) и типов РО с частотой выраженных ОТИ в органах дыхания через 6 месяцев лечения ПТП и АРВП у больных 3 подгруппы ГН-1

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, например, ранее разработанными на нашей кафедре методами с применением адаптогенов из группы фармакологических препаратов, в частности метилурацила по методике О.Н. Браженко, 2008 г.

Этот метод подразумевает использование адаптогена, который должен улучшить состояние гомеостаза у больных туберкулезом и соответственно повлиять на состояние автономной регуляторной системы и восстановить выявленную вегетативную дисфункцию. Для решения этого вопроса была создана группа, которая включала впервые выявленных больных туберкулезом легких с

такими же формами туберкулеза, которые ранее рассматривались в данном исследовании, которые получали стандартную противотуберкулезную терапию (ГН-2, 1 подгруппа) и больные, которые наряду с ПТП с первого дня принимали адаптоген метилурацил в дозировке 0,25 г 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. После проведенного лечения у больных этой группы были оценены ПАРС по ВКГ, рентгенологические исходы заболеваний и типы реактивности организма.

На рисунке 41 приведены данные по динамике ПАРС и частоты ОТИ в легких у 77 впервые выявленных больных 1 подгруппы (а) и 2 подгруппы (б) ГН-2 в условиях СПб ГБУЗ ПТД № 14 Невского района г.Санкт-Петербурга.

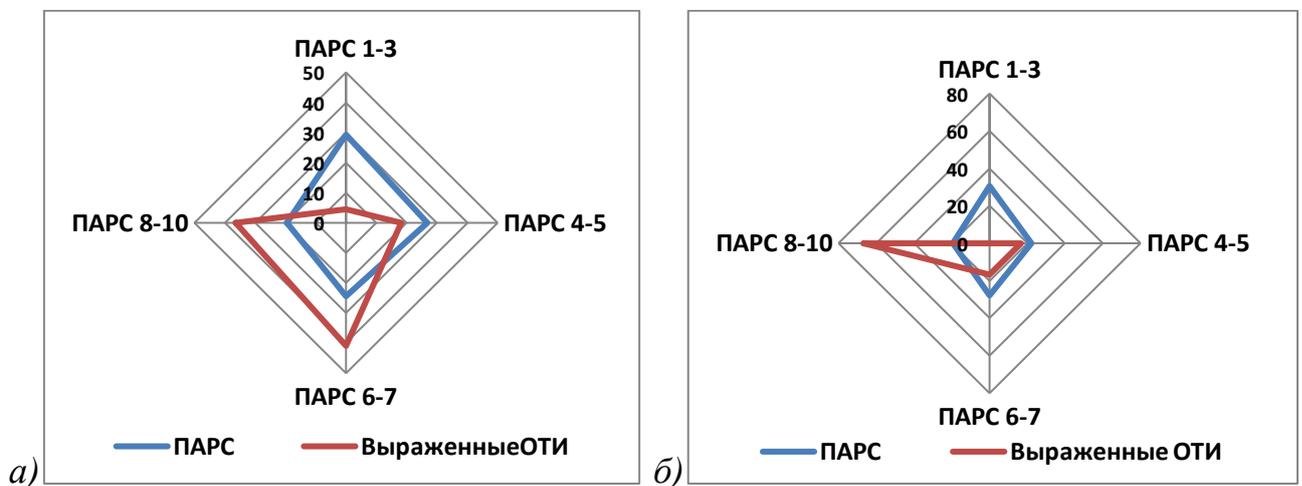


Рисунок 41 – Динамика ПАРС и частоты ОТИ в легких у больных 1 и 2 (б) подгрупп ГН-2 на фоне лечения ПТП (а) и при сочетании с метилурацилом (б)

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 метилурацил в режиме адаптогена. 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.).

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%).

При оценке состояния РСО, реактивности организма и формирования 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 больших ОТИ. В группе больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией данные показатели имели более выраженный характер.

При сравнении частоты ОТИ в легких в 1-й (53,7%) и во 2-й (16,7%) подгруппах ГН-2 выявлено существенное различие ( $\chi^2=11,335$ ;  $p<0,001$ ), свидетельствующее о повышении эффективности лечения и качества исхода туберкулезного процесса при использовании в комплексном лечении средств восстанавливающих состояние ГРО. Эти данные свидетельствуют о том, что РСО и уровень гомеостаза динамичны и они поддаются корригирующим влияниям. Оставшиеся в обеих подгруппах уровни ПАРС 6-10 у. е. подтверждают то, что полностью ресурсы организма у больных не были использованы. Проведение у больных туберкулезом индивидуализированного лечения повысит эффективность и качество комплексной терапии (Приложение Г).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире проблема заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза остается актуальной. В своевременном выявлении и лечении туберкулеза органов дыхания в настоящее время все еще стоят важные и сложные задачи. Основные проблемы на данном этапе связаны с выявлением больных, с развитием множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам, а также увеличение доли пациентов с сочетанной патологией, в том числе с ВИЧ-инфекцией. Решение этих вопросов невозможно без проведения научных исследований и оптимизации существующих методик по диагностике и лечению туберкулеза с включением патогенетической терапии [74, 83, 124].

Отсутствие индивидуализированного подхода в лечении туберкулеза ведет к формированию в органах дыхания достаточно выраженных остаточных туберкулезных изменений, являющихся основой для рецидива заболевания и развития различных осложнений. Эти вопросы неразрывно связаны с состоянием гомеостаза организма и с функциональным состоянием вегетативной нервной системы у больных, недооценкой и недостаточной коррекцией ее дисфункции и связанных с ней нарушений адаптации и реактивности организма [13, 16, 68, 70].

Данные обследования больных туберкулезом свидетельствуют о нарушении деятельности различных органов и систем организма, что связано как с непосредственным влиянием туберкулезной инфекции, так и с наличием сопутствующих заболеваний и состояний. По данным литературы показано, что эти нарушения выражаются синдромом вегетативной дистонии с нарушением деятельности лимбико-ретикулярной системы и гипоталамуса. Клинически это проявляется вегетативным и нейроэндокринным синдромами. Проведение лабораторных и специальных инструментальных исследований выявляет еще большую частоту дисфункции ВНС, оказывающую существенное влияние на течение и исход патологических процессов в организме [7, 12-14, 16, 18, 30, 35].

Особенности патогенеза и течения туберкулеза способствуют развитию у больных туберкулезом выраженной симпатикотонии, которая негативно влияет на функциональное состояние организма и его резервные возможности.

Учитывая особенности течения туберкулеза и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией было проведено исследование, целью которого стало совершенствование диагностики функциональных нарушений вегетативной нервной системы с применением новых информативных критериев, установление их взаимосвязи с состоянием гомеостаза, реактивности организма и их влияния на течение заболевания с формированием остаточных изменений в процессе лечения у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Задачами исследования были:

1. Изучить состояние вегетативной нервной системы и структуру ее дисфункции у больных туберкулезом легких и в сочетании с ВИЧ-инфекцией с применением функциональных и инструментальных методов диагностики до назначения лечения и в динамике его проведения.

2. Оценить состояние и динамику гомеостаза у больных туберкулезом по типам адаптационных реакций организма, степеням нарушения гомеостаза и типам реактивности организма.

3. Изучить взаимосвязь дисфункции вегетативной нервной системы и состояния гомеостаза у больных туберкулезом легких при двух моделях течения заболевания: а) в сочетании с ВИЧ-инфекцией; б) на фоне применения адаптогена.

4. Оценить влияние вегетативной дисфункции на формирование остаточных туберкулезных изменений при лечении противотуберкулезными препаратами и произвести ее коррекцию.

Материалами исследования явились данные клинико-рентгенологических, лабораторных, инструментальных обследований у больных с верифицированным диагнозом туберкулеза, а также при сочетании его с ВИЧ-инфекцией. Функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) исследовано у 337 человек. Работа выполнена на клинических базах кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-

Петербургский государственный медицинский университет» имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации – СПб ГБУЗ «Туберкулезная больница № 2», СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14» и СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 8» города Санкт-Петербурга в период с 2017 по 2022 гг.

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 ГН-1 из 190 больных выделено 3 подгруппы. У 65 больных туберкулезом органов дыхания 1 подгруппы функции ВНС изучались традиционными методами исследований, а у 64 больных туберкулезом 2 подгруппы и 61 больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией 3 подгруппы – с применением инструментальных исследований программированным компьютерным комплексом "Варикард 2.51".

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 гомеостатического равновесия организма и регуляторных систем организма изучены в интересах усовершенствования персонафицированного лечения для улучшения исхода туберкулезного процесса в легких. При этом в 1 подгруппе (41 человек) исследовалось влияние на ГРО, РСО и исход туберкулеза только противотуберкулезных препаратов, а во 2 подгруппе (36 человек) – применения в комплексном лечении с ПТП одного из препаратов фармакологической группы адаптогенов – препарата метилурацил.

Статистическая обработка результатов исследований была традиционной. Расчёты проводились в программе SPSS Statistics v. 23.

Критериями включения больных в исследования являлись: впервые выявленные больные диссеминированным и инфильтративным туберкулезом

легких, как наиболее распространенные формы туберкулеза, в возрасте 20-70 лет, впервые выявленные больные диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией в возрасте 20-70 лет с уровнем CD4+ более 350 клеток, больные ТОД, получающие контролируемое лечение ПТП по стандартным режимам химиотерапии, больные ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающие контролируемое лечение ПТП по стандартным режимам химиотерапии и АРВТ, больные ТОД, в том числе с ВИЧ-инфекцией, с сопутствующей соматической патологией вне обострения или рецидива заболевания.

Критерии исключения больных из исследования являлись: отказ больного от проведения дополнительных исследований, возраст больных младше 20 и старше 70 лет, больные с хроническими интоксикациями: злоупотребление алкоголем и употребление психоактивных веществ, больные туберкулезом легких с сопутствующей соматической патологией в фазе обострения или при рецидиве заболевания, больные ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+ менее 350 клеток.

Участие в исследовании было добровольным, всем пациентам были разъяснены его цели и задачи, получены письменные согласия, которые согласованы с этической комиссией ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.

Основную возрастную группу составили лица среднего возраста – от 31 до 50 лет. ГН-1 представлена 190 больными, из которых 109 мужчин и 81 женщина, средний возраст их от 21 до 50 лет. В ГН -2, состоящей из 77 больных, мужчин было 44 человека, женщин – 33, преобладал возраст от 31 до 50 лет. Исследованием были охвачены больные диссеминированной и инфильтративной формами туберкулеза легких, как наиболее распространенными формами туберкулеза среди впервые выявленных больных. 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 преобладающей клинической формой туберкулеза легких была

инфильтративная (62,9%; 63,2% и 62,3%), что свидетельствовало о сопоставимости обследуемых групп по клиническим формам туберкулеза.

При сравнении частоты дисфункции ВНС в обеих группах наблюдения достоверного различия не выявлено ( $\chi^2=0,014$ ;  $p<0,906$ ), что свидетельствовало о репрезентативности обеих групп по частоте дисфункции ВНС выявленной у больных по жалобам до назначения лечения. При этом следует отметить, что у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией (3 подгруппа ГН-1) частота дисфункции ВНС была в 2,5 раза выше, чем у общего числа больных 1 и 2 подгрупп ГН-1.

В ГН-2 из 77 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в дневном стационаре ПТД № 14 Невского района г. Санкт-Петербурга, у 41 больного (1 подгруппа) изучены динамика показателей ГРО, ВКГ, РСО и исход туберкулезного процесса при лечении противотуберкулезными препаратами (ПТП) и у 36 (2 подгруппа) – при лечении ПТП в сочетании с препаратом метилурацилом, назначенном в режиме адаптогена.

Оценивалось состояние активности туберкулезного процесса в группах наблюдения и их подгруппам по результатам выполненных рентгенологических исследований при поступлении на лечение. В трех подгруппах ГН-1 из 190 человек у 76 человек (47,5%) туберкулезный процесс был в фазе инфильтрации (в 1 подгруппе – 49,2%, во 2 подгруппе – 46,9%, в 3 подгруппе – 44,3%), а у остальных – в фазе распада.

Подгруппы обеих групп наблюдения сопоставимыми были также и по микробиологическому показателю активности туберкулеза – по признаку частоты выявления МБТ с мокротой в начале лечения. В мокроте они выявлялись методами бактериоскопии и посевами на жидкие и плотные питательные среды. В 1 подгруппе ГН-1 МБТ выявлены у 32 человек (49,2%), во 2 подгруппе – у 34 (53,1%) и в 3 подгруппе – у 31 человека (50,9%). В 1 подгруппе ГН-2 они определены у 12 человек (29,3%) и во 2 подгруппе – у 10 (27,7%).

При субъективном исследовании вегетативной нервной системы в ГН-1 в целом жалоб не выявлено у 151 человека (79,4%). В 1 подгруппе их не было у

50 человек, во 2 подгруппе у 47 и в 3 у 54 больных. При сравнении частоты дисфункции ВНС в обеих группах наблюдения достоверного различия не выявлено ( $\chi^2=3,822$ ;  $p<0,148$ ), что свидетельствовало о репрезентативности обеих групп по частоте дисфункции ВНС, выявленной у больных по жалобам до назначения лечения. При этом следует отметить, что у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией (3 подгруппа ГН-1) частота дисфункции ВНС была в 2,5 раза выше, чем у общего числа больных 1 и 2 подгрупп ГН-1: в 1 и 2 подгруппах они были выявлены у 15 человек (11,6%), а в 3 подгруппе – у 18 (29,5%). У остальных обследованных больных жалобы проявлялись признаками интоксикационного, торакального, обструктивного и аллергического синдромов. Наиболее часто выявлялись жалобы, связанные с проявлением интоксикационного синдрома.

В конце госпитального этапа лечения была произведена оценка исхода туберкулеза легких у больных ГН-1 и ГН-2 по динамике клинических проявлений, по динамике показателей регуляторных систем организма, результатов рентгенологических, микробиологических исследований и гомеостатического равновесия организма.

При оценке вегетативной реактивности были получены следующие данные. В КГ обследуемых преобладал нормотонический тип, 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. Было установлено, что у больных этой подгруппы в основном отмечалось преобладание тонуса СНС, которое определялось также по АД и ЧСС у 20 человек (66,6%) и у 21 человека (70%) соответственно. При этом нормотонический тип вегетативной реактивности определялся только у 7 человек (23,3%) по данным АД у 6 человек (20%) по результатам ЧСС.

Как было установлено ранее дисфункция ВНС у больных туберкулезом сопровождалась существенными изменениями форменных элементов белой крови,

и прежде всего абсолютного числа лимфоцитов. Дисфункции ВНС у больных сопровождалась также изменением количества общего числа лейкоцитов и качественными изменениями самой формулы крови: нейтрофилезом, палочкоядерным сдвигом нейтрофилов влево, токсической зернистостью их, эозинофилией, базофилией и ускорением СОЭ. Это было связано с каскадом эндокринных, биохимических, иммунологических и метаболических изменений в ответ на активацию состояния регуляторных систем организма и ВНС. Форменные элементы белой крови при этом являлись не только хранителями и носителями информации, но и контролерами работы регуляторных систем организма и течения заболевания. Поэтому постоянное динамическое наблюдение за этим является необходимым условием для успешного ведения больных и исхода туберкулезного процесса.

По данным обследования установлено, что гомеостатическое равновесие организма у здоровых лиц КГ и у больных туберкулезом легких до назначения лечения отличалось. У 58 здоровых лиц (89,2%) оно находилось в «зоне нормы» и у 7 (10,8%) – за ее пределами (у 5 человек 1 степень нарушения и у двух 2 степень). 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 ( $\chi^2=66,149$ ;  $p<0,001$ ).

Комплексный анализ субъективных, объективных клинических данных, результатов функциональных исследований ВНС традиционными методами и лабораторных исследований с определением показателей ГРО выявил значительно больше информации о нарушении деятельности ВНС у больных туберкулезом легких, чем при оценке только субъективными методами. По данным анкет-опросников дисфункция ВНС выявлялась в 2 раза чаще. Объективные данные (индекс Кердо, ЭКГ, холодная и адреналиновая пробы) выявляли наличие симпатикотонии в 7 раз чаще у больных лиц по сравнению с контрольной группой.

Это позволило выявить при активном туберкулезном процессе факт скрыто протекающей туберкулезной интоксикации – невидимую, подводную часть «айсберга», влияющего на РСО, на эффективность проводимого лечения и качество жизни больных. Установлено, что наряду с изменениями в вегетативной регуляторной системе гомеостаза имеются нарушения и в клеточном ее звене. При оценке типов АР определено, что гармоничные типы АР 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. Нарушение гомеостатического равновесия при комплексной оценке по ЛЛИ, Н и R ФЭБК позволили определить его степени нарушения, которые были выявлены у всех больных туберкулезом с преобладанием 1 и 2 его степеней.

Для дальнейшего проведения работы в условиях разнородной возрастной категории обследуемых потребовалось отработать основные показатели «зоны нормы» по ВКГ с определением их средних величин.

Основные показатели ВКГ в КГ не выходили за границы «зоны нормы», установленных европейско-американской и российской ассоциациями кардиологов. Активность СНС у обследованных по отдельным показателям и их совместному влиянию постепенно нарастала и достигала оптимума к 13.00-16.00. Это и явилось основанием для проведения ВКГ в одно и то же время – в период с 9.00 до 13.00.

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.

Исследованы показатели регуляторных систем организма, 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.

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. Комплексная оценка состояния, динамики РСО по ПАРС и состояния их резерва по ТР на фоне метрономизации ЧДД 6 раз в минуту показала, что исходное состояние РСО в КГ характеризовалось нормальным состоянием и уровнем функционального напряжения (ПАРС 1-3 у. е. – 50%; ПАРС 4-5 у. е. – 33,3%) в 83,3% и функционального перенапряжения – в 17,7%. На фоне функциональной пробы в КГ с модуляцией ЧДД отмечалась динамика ПАРС: частота его на уровнях 1-3 и 4-5 у. е. снизилась на 50%, на уровне 6-7 у. е. – увеличилась на 32,3% и в 20% появился уровень 8-10 у. е., что свидетельствовало об истощении РСО.

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 PCO и его энергопластических ресурсов может позволить произвести качественный анализ состояния этих вопросов у больных туберкулезом, что и было осуществлено в ходе дальнейшего исследования.

Инструментальная диагностика состояния вегетативной дисфункции с применением программированного компьютерного комплекса "Варикард 2.51" при 5-минутных записях варикардиограмм (ВКГ) изучена у 125 впервые выявленных больных туберкулезом легких, которые вошли в ГН-1 подгруппа 2 (n=64) – больные туберкулезом легких и подгруппу 3 (n=61) – больные туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В каждой подгруппе исследовались показатели до назначения лечения и в динамике – через 4 месяца от начала терапии. Показатели ВКГ больных этих подгрупп сравнивались с таковыми у 60 здоровых лиц контрольной группы. КГ и подгруппы 2,3 ГН-1 были репрезентативными по полу и возрасту.

В КГ и в ГН-1 подгруппах 2 и 3 было выполнено 249 ВКГ-исследований с оценкой в каждой ВКГ по 12 различным показателям (оценено 2988 показателей). Среди них были изучены следующие показатели: HR, SDNN, CV, SI, IC, ПАРС, TP, HF, LF, VLF, LF/HF, LF/VLF.

Анализ исследований ВКГ проводился путем изучения основных показателей (HR, SDNN, CV, SI), анализа показателей спектрограмм RR интервалов (TP, HF, LF, VLF) и четырех индексов (IC, ПАРС, LF/HF, LF/VLF), определяющих состояние PCO. При этом у всех обследованных КГ и ГН-1 с подгруппами 2 и 3 анализировались средние величины каждого показателя, частота показателей в «зоне нормы» и за ее пределами (выше или ниже «зоны нормы»), а также состояние регуляторных систем организма (PCO), их резервы и уровень энергопластических ресурсов.

Взаимодействие доменов спектра RR-интервалов ВКГ в регуляторном процессе отражали два индекса – индекс Mailik (LF/HF, IM), характеризующий состояние симпато-вагального баланса и индекс VLF/HF, который определял

активность в регуляции гуморальных факторов. Оба эти индексы 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 IM и VLF/HF связано со снижением в его составляющей величины домена HF, ответственного за активность автономного контура регуляции.

При исследовании средних величин показателей ВКГ у 64 больных 2-й подгруппы ГН-1 через 4 месяца от начала лечения установлено, что произошла их динамика. При проведении сравнений показателей в этой подгруппе до назначения терапии и через 4 месяца приема 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  $9269,5 \pm 487,2 \text{ мс}^2$ , 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 значимо снизились (LF/HF:  $t=3,40$ ;  $p < 0,01$ ; VLF/HF:  $t=2,08$ ;  $p < 0,05$ ). Приведенные данные свидетельствуют о некотором улучшении активности PCO на фоне 4 месячной химиотерапии. Оно было связано со снижением централизации управления, связанным с умеренным снижением у больных активности СНС и гуморальных факторов (снижение уровней SI, IC, ПАРС), а также с начавшимся частичным восстановлением активности автономного контура регуляции (повышение уровней показателей HF, снижение уровней показателей HR и повышение уровня SDNN), нарушенного туберкулезной интоксикацией.

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 оценке ИС, отражающей взаимосвязь автономного, центрального контуров регуляции и централизацию управления сердечным ритмом, в КГ выше «зоне нормы» был у 11 человек (18,3%), во 2 подгруппе ГН-1 до назначения лечения – у 46 (71,9%), через 4 месяца лечения – у 38 (58,9%), в 3 подгруппе ГН-1 до лечения у 33 (54,8%), через 4 месяца лечения – у 36 (60%). При сравнении частоты CV выше «зоне нормы» в КГ и ГН-1 ( $t_1=4,00$ ;  $p_1<0,001$ ;  $t_2=2,50$ ;  $p_2<0,05$ ), в КГ и ГН-2 ( $t_1=2,16$ ;  $p_1<0,05$ ;  $t_2=2,54$ ;  $p_2<0,05$ ) выявлены статистически значимые различия, свидетельствующие о преобладании у больных туберкулезом обеих групп в период госпитального этапа лечения центрального контура регуляции над автономным.

При оценке VLF, который отражает активность в регуляторном процессе гуморальных факторов, в КГ выше «зоны нормы» был у 7 человек (11,7%), в подгруппе 2 ГН-1 до назначения лечения – у 37 человек (57,7%), через 4 месяца – у 14 (22,6%) и в подгруппе 3 ГН-1 до лечения у 35 (58,1%), через 4 месяца – у 14 (23,3%). Сравнением частоты VLF выше «зоне нормы» в КГ и в подгруппе 2 ГН-1 ( $t_1=3,15$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=0,55$ ;  $p_2>0,05$ ), в КГ и в подгруппе 3 ГН-1 ( $t_1=2,76$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=0,58$ ;  $p_2>0,05$ ) выявлены достоверные различия, свидетельствующие о высокой активности гуморального звена регуляции у больных туберкулезом легких до назначения лечения и о существенном снижении его роли при исследованиях в конце госпитального этапа лечения в двух подгруппах ГН-1.

Оценка ИМ, являющегося маркером активности симпато-вагального баланса, выше «зоны нормы» в КГ определен у 10 человек (16,7%), во 2 подгруппе ГН-1 до назначения лечения – у 37 человек (57,8%), через 4 месяца – у 21 (32,3%) и в подгруппе 3 ГН-1 до начала лечения у 34 (54,8%), через 4 месяца – у 32 (53,3%). Сравнением частоты ИМ выше «зоне нормы» в КГ и во 2 подгруппе ГН-1 ( $t_1=2,87$ ;  $p_1<0,01$ ;  $t_2=0,86$ ;  $p_2>0,05$ ), в КГ и в 3 подгруппе ГН-1 ( $t_1=2,58$ ;  $p_1<0,05$ ;  $t_2=2,10$ ;  $p_2<0,05$ ) выявлены различия, свидетельствующие о достоверном преобладании

активности СНС во 2-й подгруппе ГН-1 до лечения и в 3-й подгруппе ГН-1 до и через 4 месяца лечения.

По показателю ПАРС проводилась комплексная оценка активности регуляторных систем с оценкой состояния напряжения, перенапряжения или срыва механизмов регуляции и адаптации. 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 4 месяца – у 15 (23,6%) и в 3 подгруппе ГН-1 до начала лечения у 15 (25,4%), через 4 месяца – 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.

Динамическая оценка общей мощности спектра (ТР) RR-интервалов ВКГ позволила определить состояние резерва регуляторных систем организма. Общая мощность спектра кардиоинтервалов (ТР) у значительной части больных подгруппы 2 ГН-1 (41,9%) находилась на критично низком 4 уровне (ТР  $<300$  мс<sup>2</sup>), чего не наблюдалось в КГ ( $t_1=4,41$ ;  $p_1<0,001$ ).

Такое состояние ТР характеризовало существенное истощение ресурсов организма, обеспечивающих его жизнедеятельность. В подгруппе 3 ГН-1 недостаточная активность РСО также была на высоком уровне. Неудовлетворительная их работа определена у 24 человек (38,7%). В отличие от КГ, где критически низкая мощность спектра RR-интервалов (ТР  $<300$  мс<sup>2</sup>) не определялась, в подгруппе 3 ГН-1 она определена в 38,7% ( $t_1=3,01$ ;  $p_1<0,01$ ). Выявленное статистически значимое различие свидетельствовало об истощении у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, как и у больных туберкулезом без сопутствующей патологии, ресурсов организма обеспечивающих его противовоспалительный потенциал.

Проведена взаимосвязь между состоянием регуляторных систем и резервов организма по уровню ПАРС и ТР ВКГ с состоянием АР организма. Установлено,

что 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. Таким образом оценка показателей ВКГ находится в тесной взаимосвязи с состоянием клеточного иммунитета – состоянием типов АР, а динамический контроль за ними может быть использован для оценки реактивности организма и прогноза исхода туберкулезного процесса.

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.

В исследовании проведена взаимосвязь по динамике ПАРС и частоты ОТИ в легких у 77 впервые выявленных больных 1 подгруппы и 2 подгруппы ГН-2 в условиях СПб ГБУЗ ПТД № 14 Невского района и СПб ГБУЗ ПТД № 8 Центрального района г. Санкт-Петербурга. 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 больших ОТИ. В группе больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией данные показатели имели более выраженный характер.

При сравнении частоты ОТИ в легких в 1-й (53,7%) и во 2-й (16%) подгруппах ГН-2 выявлено существенное различие ( $\chi^2=11,335$ ;  $p<0,001$ ), свидетельствующее о повышении эффективности лечения и качества исхода туберкулезного процесса при использовании в комплексном лечении средств восстанавливающих состояние гомеостатического равновесия организма. Эти данные свидетельствуют о том, что РСО и уровень гомеостаза динамичны и они

поддаются корректирующим влияниям. Оставшиеся в обеих подгруппах уровни ПАРС 6-10 у. е. подтверждают то, что полностью ресурсы организма у больных не были использованы. Проведение у больных туберкулезом индивидуализированного патогенетического лечения повысит эффективность и качество комплексной терапии. В качестве корректирующего препарата могут быть использованы, например, адаптогены и в частности метилурацил.

## 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 туберкулёзной 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

Вопрос функционального состояния вегетативной нервной системы во фтизиатрии до настоящего времени изучен недостаточно. Имеются единичные исследования, которые не полностью отражают вегетативную дисфункцию у больных туберкулезом. Выявленные нами нарушения в работе вегетативной нервной системы, являющейся одной из регуляторных систем организма, показали взаимосвязь с нарушением гомеостаза у исследуемых. Также были выявлены изменения, характеризующие скрыто протекающую интоксикацию. Оценка состояния приспособительных реакций организма в условиях туберкулезного воспаления с определением деятельности вегетативной нервной системы и параметров адаптационных возможностей организма могут быть применены для выявления латентной туберкулезной инфекции, особенно в очагах туберкулеза и группах риска при обследовании на туберкулез. Все это требует проведения дополнительных научных исследований, что в свою очередь повысит своевременное выявление не только больных туберкулезом, но и людей, находящихся в зонах повышенного риска по заболеванию туберкулезом в состоянии их предболезни, а именно при определении у них латентной туберкулезной инфекции.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АР	– адаптационные реакции
АРВТ	– антиретровирусная терапия
ВИ	– вегетативный индекс
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВКГ	– варикариография
ВЛТ	– внелегочный туберкулез
ВНС	– вегетативная нервная система
ВО	– вегетативное обеспечение
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ВР	– вегетативная реактивность
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ВТ	– вегетативный тонус
ГН	– группа наблюдения
ГРО	– гомеостатическое равновесие организма
ГТГ	– гонадотропный гормон
ДМИ	– дополнительные методы исследований
КГ	– контрольная группа
ЛЛИ	– лейкоцито-лимфоцитарный индекс
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
ЛРК	– лимбико-ретикулярный комплекс
ЛСН	– легочно-сердечная недостаточность
ЛУ	– лекарственная устойчивость
МБТ	– микобактерия туберкулеза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография

- ОТИ – остаточные туберкулезные изменения
- ПАРС – интегральный показатель активности регуляторных систем
- ПСНС – парасимпатическая нервная система
- ПТД – противотуберкулезный диспансер
- ПТП – противотуберкулезные препараты
- 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
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СТГ – соматотропный гормон
- ТОД – туберкулез органов дыхания
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ФЛГ – флюорография
- ФМИ – факультативные методы исследований
- ФСИН – федеральная служба исполнения наказаний
- ФЭБК – форменные элементы белой крови
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХП – холодовая проба
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧДД – частота дыхательных движений
- ЧСС – частота сердечных сокращений

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзаманова, Р.А. О значении клинико-иммунологических показателей в дифференциальной диагностике хронического гематогенно-диссеминированного туберкулеза и саркоидоза легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Агзаманова Р.А. – Ленинград, 1990. – 21 с.
2. Алексеев, Д.Ю. Значение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в комплексной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Алексеев Д.Ю. – Санкт-Петербург, 1998. – 20 с.
3. Аминев, Х.К. Эффективность стационарного этапа комплексного лечения взрослых больных туберкулезом легких / Х.К. Аминев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 4-9.
4. Анохин, П.К. Очерки физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – Москва, 1975. – 176 с.
5. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.
6. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клёцкин. – Москва: Наука, 1984. – 221 с.
7. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – Москва: Медицина, 1997. – 265 с.
8. Бастиан, И. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / И. Бастиан, Ф. Порталс. – Москва: Медицина и жизнь, 2003. – 368 с.
9. Белоусова, Т.А. Фармакологические свойства метилурацила / Т.А. Белоусова. – URL: <https://retinoids.ru/pub/articles/farmakologicheskie-svoistva-metiluratsila?print>.

10. Бик, Я.Г. Морфофункциональные преобразования элементов периферической крови под влиянием индукции метилурацилом / Я.Г. Бик // Гематология и трансфузиология. – 1994. – Т. 39, № 5. – С. 25-27.
11. Браженко, И.Н. Динамика неспецифических адаптационных реакций у больных шизофренией и их клиническое значение : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Браженко И.Н. – Санкт-Петербург, 1997. – 20 с.
12. Браженко, Н.А. Активационная патогенетическая терапия больных туберкулезом / Н.А. Браженко, В.В. Рыбалко – Ленинград: ВМА, 1986. – 22 с.
13. Браженко, Н.А. Взаимосвязь типов адаптационных реакций с функциональным состоянием вегетативной нервной системы. Глава 6 / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Лощакова // Туберкулез. Гомеостаз организма и эффективность лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. – 415 с. – С. 93-133.
14. Браженко, Н.А. Клиника и методы диагностики туберкулеза. Глава 5 / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Лощакова // Фтизиатрия : учебник для вузов / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – 3-е изд., переработанное и дополненное. – Москва: Юрайт, 2020. – 745 с. – С. 71-132.
15. Браженко, Н.А. Способ оценки реактивности организма у больных туберкулезом / Н.А. Браженко // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. – Ленинград: ВМА, 1989. – С. 16.
16. Браженко, Н.А. Туберкулез. Гомеостаз организма и эффективность лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – Санкт-Петербург: СпецЛит. – 2017. – 415 с.
17. Браженко, Н.А. Туберкулез органов дыхания у военнослужащих (клиническое течение и медицинская реабилитация на различных этапах лечения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук (ДСП) / Браженко Н.А. – Ленинград: ВМА, 1986. – 55 с.
18. Браженко, О.Н. Комплекс диагностических и лечебных мероприятий в реабилитации больных туберкулезом и саркоидозом органов дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26 / Браженко О.Н. – Санкт-Петербург, 2008. – 39 с.

19. 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.
20. Брауде, А.И. Предупреждение побочного действия некоторых антибиотиков на тканевые клетки с помощью 4-метилурацила / А.И. Брауде, Э.Г. Щербакова // Антибиотики. – 1967. – Т. 12, № 4. – С. 333-338.
21. Валькова, Н.Ю. Количественная оценка вегетативной регуляции: методология, системное исследование влияния внешних и внутренних факторов : автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13, 19.00.02 / Валькова Н.Ю. – Архангельск, 2007. – 42 с.
22. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Институт медико-биологических проблем Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Научно-исследовательская лаборатория «Динамика». – Москва Санкт-Петербург 2002. – URL: <https://dyn.ru/publications/TheoreticalAspectsOfHRV.pdf>.
23. Васильева, И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. / И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12. – <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
24. Вейн, А.М. Болезни вегетативной нервной системы / А.М. Вейн. – Москва, 1997. – 187 с.
25. Велитченко, В.К. Заболевание периферической нервной системы / В.К. Велитченко. – Москва: Наука. – 2002. – 122 с.
26. Взаимодействие микобактерий, выделенных от больных саркоидозом, с противотуберкулезными антителами / В.И. Литвинов, Л.Н. Черноусова, С.Г. Сафонова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 5. – С. 36-40.
27. Виру, А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки / А.А. Виру. – Ленинград: Наука, 1981. – 155 с.

28. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации и ее влияние на заболеваемость туберкулезом / О.П. Фролова Е.М. Белиловский, И.Г. Шинкарева, Е.Д. Юрасова // Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – Москва, 2009. – С. 100-110.
29. 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.
30. Внелегочный туберкулез / П.К. Яблонский, А.Ю. Мушкин, Е.М. Белиловский, В.Б. Галкин // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 129-135.
31. Гайтон, А.К. Автономная нервная система и мозговое вещество надпочечников / А.К. Гайтон, Д.Э. Холл // Медицинская физиология. – Москва: Логосфера, 2008. – С. 836-848.
32. Галкин, В.Б. Дефекты статистического учета больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / В.Б. Галкин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 20-25.
33. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд. Рост. ун-та, 1977. – 112 с.
34. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд. Рост. ун-та, 1979. – 126 с.
35. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд. Рост. ун-та, 1990. – 224 с.
36. Гаркави, Л.Х. Активационная терапия: Антистрессорные реакции активации и их использование для оздоровления, профилактики и лечения / Л.Х. Гаркави. – Таганрог: Изд. Рост. ун-та, 2005. – 90 с.

37. Герасимова, Е.В. Значение иммунологических показателей в комплексной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Герасимова Е.В. – Ленинград, 1986. – 18 с.
38. Гилялов, М.Н. Функциональные нарушения вегетативной нервной системы при патологии носа и околоносовых пазух / М.Н. Гилялов, Ш.М. Исмагилов // Вестник оториноларингологии. – 2015. – № 4. – С. 18-21.
39. Голубев, В.Л. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей / В.Л. Голубев. – Москва: МИА, 2010. – С. 108-132.
40. Голубев, В.Л. Методы исследования вегетативной нервной системы / В.Л. Голубев // Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей. – Москва: МИА, 2010. – С. 49-59.
41. Горизонтов, П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни / П.Д. Горизонтов // Гомеостаз. – Москва: Медицина, 1981. – С. 539-573.
42. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов / Е.В. Гублер. – Ленинград: Медицина, 1978. – 296 с.
43. Гунтупова, Л.Д. Клинико-морфологические критерии диагностики и активности гранулематозных заболеваний легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Гунтупова Л.Д. – Москва, 2005. – 22 с.
44. Демина, Е.Н. Оценка вегетативной нервной системы у пациентов с деформацией носовой перегородки / Е.Н. Демина, Я.А. Накатис // Российская ринология. – 2014. – № 4. – С. 21-22.
45. Демографический ежегодник России. 2013 : статистический сборник / Д 31 Росстат. – Москва, 2013. – 543 с.
46. Динамика вегетативного гомеостаза при функциональных пробах / В.Н. Марченко, К.Н. Монахов, Л.А. Носкин [и др.] // Материалы XI национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2001. – С. 81.

47. Динамика типов адаптационных реакций организма у больных туберкулезом органов дыхания противотуберкулезными препаратами / Н.А. Браженко, А.И. Браженко, С.Г. Железняк [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 52, № 4. – С. 64-66.
48. Елькин, А.В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27, 14.00.26 / Елькин А.В. – Санкт-Петербург, 2000. – 37 с.
49. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации / Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, И.М. Сон [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 29-74.
50. Заболеваемость туберкулезом постоянного населения города Москвы и социально-демографический состав впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в 1998-2012 гг. / Е.М. Богородская, Е.М. Белиловский, Л.Н. Рыбка [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 3-13.
51. Зависимость типов адаптационных реакций организма от клинических характеристик туберкулёза легких / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Браженко [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 5. – С. 46-48.
52. Закономерности изменения вызванного кожного вегетативного потенциала при заболеваниях нервной системы / А.А. Михайленко, М.М. Одинак, Ю.С. Иванов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии – 1997. – Т. 97, № 4. – С. 58-61.
53. Иванова, И.И. Особенности функционирования вегетативной нервной системы у детей и подростков с кислыми и щелочными гастроэзофагеальными рефлюксами / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 12-17.
54. Информационный бюллетень. Туберкулез в Европейском регионе ВОЗ / ВОЗ. – Копенгаген, Дания, 2018. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/>

10665/346192/WHO-EURO-2018-3350-43109-60336-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

55. Информационный бюллетень. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Санкт-Петербурге в 2021 году / А.М. Пантелеев, В.Б. Галкин, Н.В. Горбанова [и др.]. – Санкт-Петербург, 2022. – 28 с.
56. Исход туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией при комплексном лечении с активацией защитных систем организма / О.Н. Браженко, Н.А. Браженко, А.Г. Чуйкова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 5. – С. 49-50.
57. Каминский, Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л.С. Каминский. – Ленинград: Медицина, 1964. – 252 с.
58. Кассиль, Г.Н. Вегетативное регулирование гомеостаза внутренней среды / Г.Н. Кассиль // Физиология вегетативной нервной системы. – Ленинград: Наука, 1981. – С. 536-567.
59. Клетке, Г.Э. Адаптационные реакции организма у хирургических больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Клетке Г.Э. – Челябинск, 1990. – 21 с.
60. Клецкин, З.С. Хирургический стресс и регуляция физиологических функций / З.С. Клецкин. – Москва, 1983. – С. 85-86.
61. Когортный анализ окончательных результатов лечения больных туберкулезом легких / В.Б. Авдентова, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1-2. – С. 16.
62. Колб, В.Г. Использование теории информации в вопросах реактивности / В.Г. Колб // Биофизические аспекты реактивности организма при туберкулезе. – Минск: Беларусь, 1974. – С. 20-39.
63. Коломиевский, М.Л. Адаптационные реакции у больных ишемической болезнью сердца / М.Л. Коломиевский // Клиническая медицина. – 1982. – № 7. – С. 32-35.
64. Комарова, Л.А. Иммунокорригирующее действие методов физиотерапии / Л.А. Комарова // Тезисы докладов VI Всероссийского съезда физиотерапевтов. – Санкт-Петербург, 2006. – С.42-43.

65. Контроль над туберкулезом в уголовно-исполнительной системе / И.И. Ларионова, Т.Ю. Чебагина, С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 166-176.
66. Контроль эффективности лечения больных туберкулезом в Российской Федерации / Е.М. Богородская, С.Е. Борисов, И.А. Васильева [др.] // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 136-165.
67. Котельников, С.А. Клинико-нейрофизиологическая характеристика вегетативных дисфункций при заболеваниях нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Котельников С.А. – Санкт-Петербург, 1998. – С. 24-29.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. Лощинская, Н.Н. Значение цитохимических исследований лейкоцитов в комплексной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких : автореф дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Лощинская Н.Н. – Ленинград, 1979. – 16 с.
72. Малахов, В.Н. Результаты внешней оценки качества лабораторных исследований при диагностике туберкулеза / В.Н. Малахов, М.В. Шульгина // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2008. – № 3. – С. 33-36.
73. Марченко В.Н. Механизмы нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой и пути коррекции выявленных нарушений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.43 / Марченко В.Н. – Санкт-Петербург, 2004. – 37 с.
74. Матинян, Н.С. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза как глобальная проблема общественного здоровья / Н.С. Матинян, Е.И. Скачкова // Бюллетень Программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. – Москва, 2008. – Вып. 8. – С. 13-21.
75. Медикаментозная коррекция нарушений вегетативной нервной системы у подростков, больных туберкулезом / Л.А. Шовкун, Н.Ю. Клименко, В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 44-50. – doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-44-50.
76. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2013 году : статистический справочник / Минздрав России. – Москва, 2014. – 186 с.
77. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – Москва: Наука, 1981. – 278 с.
78. Методика оценки функционального состояния организма человека / Р.М. Баевский, Ю.А. Кукушкин, А.В. Марсанов, Е.А. Романов // Медицина труда и промышленная экология. – 1995. – № 3. – С. 30-34.
79. Методические аспекты определения функционального состояния вегетативной нервной системы пациентов в медицине / А.С. Попов, А.В. Иноземцев, А.А. Журова // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 3. – С. 75-79.

80. Методы оценки состояния, динамики и глубины нарушения гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом органов дыхания / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Браженко [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 5. – С. 45-46.
81. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе / З.М. Загдын, И. Чжао, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 27-32. – doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32.
82. Мишин, В.Ю. Инновации в лечении туберкулеза в условиях нарастания устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам / В.Ю. Мишин // Труды XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», лекции для практикующих врачей. – Москва, 2013. – С. 441-466.
83. Мишин, В.Ю. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины / В.Ю. Мишин // Consilium Medicum. – 2008. – № 3. – С. 20-25.
84. Мишин, В.Ю. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией; проблемы диагностики и лечения с позиций доказательной медицины / В.Ю. Мишин, А.В. Мишина // Человек и лекарство : Труды XXII Российского национального конгресса. – Москва, 2016. – С. 121-148.
85. Мишин, В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких / В.Ю. Мишин // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5-14.
86. Мишина, А.В. Гендерные и клинические особенности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящие на учете противотуберкулезного диспансера / А.В. Мишина, А.Е. Дитятков, В.Ю. Мишин // Медицинский альянс. – 2015. – № 3. – С. 36-43.
87. Модификации стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом: распространение, причины назначения, исходы / Е.М. Богородская, М.Т. Чернов, С.А. Стерликов, С.В. Смердин // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 9-17.

88. Мушкин, А.Ю. Внелегочный туберкулез в России : официальная статистика и реальность / А.Ю. Мушкин, Ю.Н. Левашов А.Н. Гришко // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 11. – С. 3-6.
89. Независимые ритмы реактивности вегетативной нервной системы человека / А. Дёмин, А.И. Иванов, А.В. Малый, А.В. Суворов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 2. – С. 10-16.
90. Нечаева, О.Б. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации / О.Б. Нечаева, Е.И. Скачкова, Д.А. Кучерявая // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40-49.
91. Нечаева, О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 9-15.
92. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24. – <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
93. О связи антистрессорного действия реакции активации с лечебным эффектом при психических заболеваниях / А.И. Шевелев, М.П. Невский, Л.Х. Гаркави [и др.] // Стресс, адаптация и функциональные нарушения. – Кишинев, 1984. – С. 365.
94. Об адаптационных реакциях больных с хроническим неспецифическим воспалением матки / А.Я. Чижов, Ю.М. Караш, Ю.Д. Балика [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1984. – № 9. – С. 61-64.
95. Обросова, Т.И. Значение показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» в комплексной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Обросова Т.И. – Ленинград, 1989. – 21 с.
96. Общие неспецифические адаптационные реакции у больных инфарктом миокарда в процессе реабилитации / Л.П. Африканцева, М.А. Бутов, А.И. Денисова // МРЖ. – 1985. – № 10. – С. 12.
97. Одинак, М.М. Методология инструментального изучения вегетативной нервной системы в норме и патологии / М.М. Одинак, Е.Б. Шустов,

- С.В. Коломенцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 38, № 2. – С. 141-152.
98. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией : пособие для врачей / О.П. Фроловой А.В. Кравченко, А.А. Мартынов, Ф.А. Батыров. – Москва–Тверь: Триада, 2007. – 120 с.
99. Особенности диагностики и лечения больных саркоидозом в сочетании с туберкулезом органов дыхания / З.И. Костина, Н.А. Браженко, Е.В. Герасимова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 2. – С. 10-13.
100. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019-2020 гг. : справочник / С.А. Стерликов, О.Б. Нечаева, И.М. Сон [и др.]. – Москва, 2021. – 63 с. – ISBN: 978-5-6044140-6-4.
101. Перспективы применения твердых дисперсий метилурацила в медицине и фармации / В.В. Грих, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая [и др.] / Фармиция. – 2016. – Т. 65, № 5. – С. 9-12.
102. Попов, С.А. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России 1979-1998 гг. / С.А. Попов // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 5. – С. 19-22.
103. Применение аппаратно-программного комплекса «Варикард» для коррекции вегетативных дисбалансов / Л.В. Поскотинова, Ю.Н. Семенов, Е.В. Кривоногова, Д.Б. Дёмин // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование : сборник трудов конференции, 02-05 октября 2007 г. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 266-267.
104. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза / М.А. Владимирский, Ю.С. Аляпкина, Д.А. Варламов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 38-44.
105. Проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной службы врачами-фтизиатрами / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, Л.Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 7-16.

106. Рабухин, А.Е. Избранные труды / А.Е. Рабухин. – Москва: Медицина, 1983. – С. 43-43.
107. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации / Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, И.М. Сон [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 94-105.
108. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации / В.В. Тестов, С.А. Стерликов, И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.
109. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы). – Москва: РИО «ЦНИИОИЗ», 2021. – 112 с. – ISBN: 978-5-94116-032-7.
110. Роль апоптоза и анергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний / М.Н. Норкин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 35-42.
111. Романов, А.И. Исследование адаптационных реакций, организма при хроническом обструктивном бронхите как диагностический тест / А.И. Романов, Л.В. Стареева // Современные методы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. – Москва, 1983. – С. 59-64.
112. Романцева, Н.Э. Повышение эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Романцева Н.Э. – Москва, 2009. – 24 с.
113. Русаков, В.И. О влиянии 4-метилурацила на некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников / В.И. Русаков, О.И. Волощенко // Клиническая хирургия. – 1976. – № 6. – С. 51-53.
114. Северина, Е.А. Использование аппаратно-программного комплекса «Варикард» при диагностических обследованиях / Е.А. Северина, Д.В. Торшин // Агаджанянские чтения : сборник трудов конференции, 28-29 января 2016 г. – Москва, 2016. – С. 119-121.

115. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – Москва, 1960. – 254 с.
116. Скачкова, Е.И. Динамика и социально-демографическая структура туберкулеза в Российской Федерации, его зависимость от уровня жизни / Е.И. Скачкова, М.Г. Шестаков, С.Ю. Темирджанова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 4-8.
117. Смирнов, В.А. О применении вегетотропных средств при нарушениях вегетативной нервной системы / В.А. Смирнов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – Т. 90, Вып. 9. – С. 128-130.
118. Совершенствование организации борьбы с туберкулезом в Российской Федерации в рамках Государственной программы развития здравоохранения и Глобальной стратегии ВОЗ / Т.Ч. Касачева, Л.А. Габбасова, И.А. Васильева, А.А. Москалёв // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 11-14.
119. Соколова, Г.Б. Значение определения общих адаптационных реакций организма в клинике внутренних болезней / Г.Б. Соколова, М.Ю. Царькова // Естественные науки – здравоохранению. – Пермь, 1987. – С. 37-38.
120. Смертность больных туберкулезом в Российской Федерации / С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, И.М. Сон [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 75-93.
121. Стерликов, С.А. Проблема борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом в Российской Федерации / С.А. Стерликов // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – Т. 255, № 6. – С. 21-23.
122. Туберкулез / ВОЗ. – 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
123. Туберкулез органов дыхания : руководство для врачей / под ред. Н.А. Браженко. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2012. – 386 с.

124. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / И.А. Васильева, С.Е. Борисов, И.М. Сон [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 196-223.
125. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации / О.Б. Нечаева Е.М. Белиловский, З.М. Загдын, И.В. Щукина // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – С. 177-195.
126. Туберкулез у взрослых : клинические рекомендации / И.А. Васильева, С.А. Андронов, Г.С. Баласанянц [и др.]. – Москва, 2022. – 151 с.
127. 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 Российской академии медицинских наук. – 2005. – Т. 45, № 7. – С. 136-141.
128. Филиппова, Т.П. Патогенетическая направленная коррекция адаптационных реакций организма в лечении впервые выявленных больных с вторичными формами туберкулеза легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26 / Филиппова Т.П. – Москва, 2009. – 46 с.
129. Фишер, А.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и вегетативной нервной систем у больных пневмонией молодого возраста в разное время суток : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Фишер А.М. – Санкт-Петербург, 2005. – 25 с.
130. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты : руководство для врачей / И.С. Фрейдлин. – Санкт-Петербург, 1998. – 113 с.
131. Функциональное состояние вегетативной и центральной нервной системы пожарных в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре / А.Э. Щербакова, М.А. Попова, Р.Р. Каримов, С.Н. Грицков // Журнал медико-биологических

- исследований. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 178-186. – doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.178.
132. Царева, О.И. Некоторые клинико-биохимические аспекты диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Царева О.И. – Ленинград, 1986. – 20 с.
133. Цебекова, Л.А. Значение показателей иммунологической реактивности в комплексной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Цебекова Л.А. – Ленинград, 1990. – 22 с.
134. Частота и характер адаптационных реакций у больных с туберкулезом легких / Ю.В. Долгушева, О.А. Жумаев, М.Х. Абдуллаев [и др.] // Молодой ученый. – 2018. – Т. 196, № 10-1. – С. 16-18.
135. Чуйкова, А.Г. Влияние переменного магнитного поля и препарата метилурацил на результаты комплексного лечения больных туберкулезом легких с сопутствующей ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / Чуйкова А.Г. – Москва, 2017. – 22 с.
136. Шабунина, А.Б. Вегетативная регуляция при хроническом обструктивном бронхите и ее динамика в процессе лечения больных ипратропиума бромидом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шабунина А.Б. – Пермь, 2000. – 20 с.
137. Шарман, А. Синдром приобретенного иммунодефицита / А. Шарман. – Академия профилактической медицины, NeuroNex, Bethesda, MD, USA. – 2006. – 303 с.
138. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 году / М.В. Шилова. – Москва: ПРОМОБЮРО, 2014. – 244 с.
139. Шилова, М.В. Эффективность лечения больных на современном этапе / М.В. Шилова, Т.С. Хрулева // Проблемы туберкулеза и болезней легких.– 2005. – № 3. – С. 3-11.
140. Шовкун, Л.А. Влияние вегетативной нервной системы на иммунологический и гормональный статус больных туберкулезом / Л.А. Шовкун // 70 лет противотуберкулезной службе Новосибирской области. 50 лет

- Новосибирскому НИИ туберкулеза : сборник научных трудов юбилейной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2005. – С. 234-235.
141. Яковлев, Г.М. Резистентность, стресс, регуляция / Г.М. Яковлев, В.С. Новиков, В.Х. Хавинсон. – Ленинград: Наука, 1990. – 238 с.
142. A survey of the adoption of revised dosage recommendations for childhood tuberculosis in countries with different childhood TB burden / A.K. Detjen, C. Macé, C. Perrin [et al.] // *Public Health Action*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 126-132. – doi: 10.5588/pha.12.0052.
143. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world. Report № 3 // World Health Organization. – Geneva, 2004. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43103>.
144. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Report № 4. The WHO/IUALTD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2008. – URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43889/WHO\\_HTM\\_TB\\_2008.394\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43889/WHO_HTM_TB_2008.394_eng.pdf?sequence=1).
145. Badri, M. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study / M. Badri, D. Wilson, R. Wood // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, № 9323. – P. 2059-2064. – doi: 10.1016/S0140-6736(02)08904-3.
146. Beishuizen. S.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention / S.J. Beishuizen, S.E. Geerlings // *Neth. J. Med.* – 2009. – Vol. 67, № 10. – P. 327-331.
147. Besnier, E. Lupus pernio de la face / E. Besnier // *Ann. Dermatol. Syphilol (Paris)*. – 1889. – Vol. 10. – P. 33-36.
148. Boeck, C. Multiple benign sarcoid of the skin / C. Boeck // *J. Cutan Genital Urinary Dis.* – 1899. – Vol. 17. – P. 543-550.
149. Broderick, A. Tuberculosis and HIV deadly co-infection / A. Broderick // *Respirology*. – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 423-426.

150. Brook, R.D. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk / R.D. Brook, S. Julius // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13, № 6, Pt 2. – P. 112-122. – doi: 10.1016/s0895-7061(00)00228-4.
151. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition / G. Migliori, G. Besozzi, E. Girardi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 623-626. – doi: 10.1183/09031936.00077307.
152. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis / C.D. Mitnick, S.S. Shin, K.J. Seung [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 563-574. – doi: 10.1056/NEJMoa0800106.
153. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision / WHO/HTM/TB/2013.2. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505345>.
154. Drug-resistant tuberculosis in Germany / M. Forssborn, D. Sagebie, B. Hauer [et al.] // *Intern. J. Tuberc. and Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, № 11, Suppl 1. – P. 83-84.
155. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis / M. Velasco, V. Castilla, J. Sanz [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 50, № 2. – P. 148-152. – doi: 10.1097/QAI.0b013e31819367e7.
156. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis in a rural area of South Africa / N.R. Gandhi, A. Moll, A.W. Sturm [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1575-1580. – doi: 10.1016/S0140-6736(06)69573-1.
157. Farmer, P. *Pathologies of Power* / P. Farmer. – Los Angeles – London: University of California, Berkeley, 2003. – 402 p.
158. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis / M. Zignol, M.S. Hosseini, A. Wright [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194, № 4. – P. 479-485. – doi: 10.1086/505877.
159. Global tuberculosis control : WHO report 2010 / World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564069>.

160. Global Tuberculosis Report 2014 / World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564809>.
161. Global tuberculosis report 2020 / World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
162. Global tuberculosis report 2021 / World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
163. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with vasovagal syncope / S. Akıncı, A. Çoner, A.S. Balçioğlu [et al.] // *Kardiologija*. – 2021. – Vol. 61, № 8. – P. 54-59. – doi: 10.18087/cardio.2021.8.n1523.
164. HIV-coinfection in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality / N.R. Gandhi, N.S. Shah, J.R. Andrews [et al.] // *Am. Respir. Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 80-86. – doi: 10.1164/rccm.200907-0989OC.
165. Immune reconstitution syndrome in patient treated for HIV and tuberculosis in Rio de Janeiro / F.C. Serra, D. Hadad, R.L. Orofino [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 462-465. – doi: 10.1590/s1413-86702007000500004.
166. Lawn, S.D. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals / S.D. Lawn, L.G. Bekker, R.F. Miller // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 361-373. – doi: 10.1016/S1473-3099(05)70140-7.
167. Loffgren, S. Erythema nodosum. Studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases / S. Loffgren // *Acta Med. Scand.* – 1946. – Suppl. 174. – P. 197.
168. Lot quality assurance sampling of sputum acid-fast bacillus smears for assessing sputum smear microscopy centers / N. Selvakumar, B.N. Murthy, E. Prabhakaran, [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 913-915. – doi: 10.1128/JCM.43.2.913-915.2005.
169. Maruza, M. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife / M. Maruza, R.A. Ximenes, H.R. Lacerda // *Brazil. J. Bras. Pneumol.* – 2008. – Vol. 34, № 6. – P. 394-403. – doi: 10.1590/s1806-37132008000600010.

170. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes / C. Dye Bassili, A. Bassili, A.L. Bierrenbach [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2008. – № 8. – P. 233-243. – doi: 10.1016/S1473-3099(07)70291-8.
171. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 global report on surveillance and response / World Health Organization. – 2010. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44286>.
172. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany / B. Eker, J. Ortmann, G.B. Migliori [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1700-1706. – doi: 10.3201/eid1411.080729.
173. Murray, C.J.L. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost / C.J.L. Murray, K. Styblo, A. Rouillon // *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* – 1990. – Vol. 65, № 1. – P. 6-24.
174. Nelson, L.J. Global epidemiology of childhood / L.J. Nelson, C.D. Wells // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – № 8. – P. 636-647.
175. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence / L. Cepeda, A. Ceballos Salobreña, K. López Ortega [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir Bucal.* – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 85-93.
176. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients presenting with normal chest radiograph and negative sputum smear / F. Palmieri, E. Girardi, A.M. Pellicelli [et al.] // *Infection.* – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 68-74. – doi: 10.1007/s15010-002-2062-9.
177. Quality assesement of smear microscopy by stratifi ed lot sampling of treatment followup slides / L. Otero, A. Van Deun, J. Agapito [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 154, № 2. – P. 211-216.
178. Randomized placebocontrolled trialofprednisone for paradoxical tuberculosis associated immunereconstitution inflammatory syndrome / G. Meintjes, R.J. Wilkinson, C. Morroni [et al.] // *AIDS (London, England).* – 2010. – Vol. 24, № 15. – P. 2381-2390. – doi: 10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.

179. Reported Tuberculosis in the United States, 2009 / A. Lori, H. Mary, J. Carla [et al.]. – URL : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5808>.
180. Reported Tuberculosis in the United States, 2013 / M. Roque, J. Carla, P. Robert [et al.]. – URL : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/24911>.
181. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection / P.M. Grant, L. Komarow, J. Andersen [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. 1416. – doi: 10.1371/journal.pone.0011416.
182. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions / W.M. Jakubowiak, E.M. Bogorodskaya, S.E. Borisov [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 46-53.
183. Scadding, J. Sarcoidosis / J. Scadding, D.N. Mitchell. – London, 1967. – 704 p.
184. Schaumann, J. Lymphogranuloma benigna in the lieght of prolonged clinical observations and autopsy findings / J. Schaumann // *Br. Dermatol.* – 1936. – Vol. 48. – P. 399.
185. Selye, H. Thymus and adrenals in the response of the organism to inguries and intoxication / H. Selye // *Brit. J. Exper. Path.* – 1936. – № 17. – P. 234-248.
186. Standardiction of antituberculosis drug resistance surveillanc in Europe / V. Schwoebel, C.S. Lambregts-van Weezenbeek, M.L. Moro [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – № 6. – P. 18-26.
187. Tanoue, L.T. Systemic Sarcoidosis / L.T. Tanoue, J.A. Elias // *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. – Seventh edition. – 2004. – P. 539-562.
188. TB Impact Measurement: WHO policy and recommendations for how to assess the epidemiological burden of TB and the impact of TB control / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2009. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44231/9789241598828\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44231/9789241598828_eng.pdf?sequence=1).
189. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the k ght towards elimination of tuberculosis / World Health Organization & Stop TB Partnership. – WHO, 2010. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44437>.

190. The individual-tailored treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis / T. Ivanushkina, S. Borisov, N. Litvinova, Y. Garmash / *Eur. Respiratory J.* – 2012. – Vol. 40. – P. 3329.
191. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug – and extensively drug-resistant TB / WHO. – 2014. – URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf).
192. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy / S.S. Abdool Karim, K. Naidoo, A. Grobler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 697-706. – doi: 10.1056/NEJMoa0905848.
193. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015 : WHO Progress Report 2011 / WHO. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44557/9789241501330\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44557/9789241501330_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
194. Treatment of Tuberculosis: Guidelines For National Programmes / World Health Organization. – Third edition. – Geneva, 2003. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67890>.
195. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis / D.H. Kim, H.J. Kim, S.K. Park [et al.] // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 1075-1082. – doi: 10.1164/rccm.200801-132OC.
196. Tuberculosis deaths averted by implementation of the DOTS strategy in Kazakhstan / M. Favorov, E. Belilovsky, I. Aitmagambetova [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis. The Union.* – 2010. – Vol. 14, №12. – P. 1582-1588.
197. Tuberculosis infection in HIV-infected Indian patients / M. Vajpayee, S. Kanswal, P. Seth [et al.] // *AIDS Patient Care.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 209-213. – doi: 10.1089/108729104323038883.
198. Tuberculosis prevalence surveys: rationale and cost / P. Glaziou, M.J. van der Werf, I. Onozaki I, [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12, № 9. – P. 1003-1008.

199. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2015 / WHO. – URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/273172/Tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-Europe-2015.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/273172/Tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-Europe-2015.pdf).
200. Viskum, K. Tuberculosis in immigrants / K. Viskum // Ugeskr. Løeger. – 2000. – Vol. 162, № 46. – P. 6254-6255.
201. Williams, B.G. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS / B.G. Williams, C. Dye // Science. – 2003. – Vol. 301. – P. 1535-1537. – doi: 10.1126/science.1086845.
202. Wurm, K. Der Lungenboeck in Rontgenbild / K. Wurm, H. Reindall, L. Heylmeyer. – Stuttgart: Thieme Verlag, 1958. – 320 p.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А

(справочное)

***Анкета-опросник Вейна-Соловьевовой № 1 (для пациента)***

***и Анкета-опросник Вейна-Соловьевовой № 2 (для врача)***

Анкета-опросник Вейна-Соловьевовой № 1 (для пациента)

**Вопросник для выявления признаков  
вегетативных изменений**  
(заполняется пациентом, подчеркнуть  
«Да» или «Нет» и нужное слово в тексте)

	Да	Нет	Баллы
1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к: а) покраснению лица? б) побледнению лица?	Да Да	Нет Нет	3 3
2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание: а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	3 4
3. Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность): а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	5 5
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость? В случае ответа «Да» подчеркните слово «постоянная» или «при волнении»	Да	Нет	4
5. Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?	Да	Нет	7
6. Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае ответа «Да» уточните: при волнении, в душном помещении (подчеркните нужное слово)	Да	Нет	7
7. Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли?	Да	Нет	6
8. Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять)? Если «Да», то уточните условия: душное помещение, волнение, длительность пребывания в вертикальном положении (подчеркнуть нужное слово)	Да	Нет	7
9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если «Да», уточните: диффузные или только половина головы, «вся голова», сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть)	Да	Нет	7
10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	Да	Нет	5
11. Отмечаете ли Вы нарушения сна? В случае ответа «Да» уточните: а) трудность засыпания; б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями; в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром	Да	Нет	5

## Анкета-опросник Вейна-Соловьевой № 2 (для врача)

**Схема исследования для выявления признаков  
вегетативных нарушений**  
(заполняется врачом при профосмотре  
на амбулаторно-поликлиническом приеме)

	Да	Нет	Баллы
1. Характеристика изменения окраски и состояния кожных покровов:			
а) «сосудистое ожерелье» (пятнистая гиперемия на шее, лице и груди при внешнем осмотре);	Да	Нет	5
б) окраска кистей, стоп: обычная, изменена: бледные, гиперемированные, цианотичные (акроцианоз), «мраморные» (имеющиеся изменения подчеркнуть)	Да	Нет	5
2. Оценка дермографизма, вызываемого на передней поверхности грудной клетки: стойкий – более 10 мин (красный, розовый, белый, возвышающийся)	Да	Нет	4
3. Оценка степени потливости:			
а) локальное повышение потливости (выраженная влажность ладоней, стоп, подмышечных впадин или какой-либо другой части тела);	Да	Нет	4
б) генерализованная потливость (повышенная диффузная влажность всех перечисленных выше областей, а также кожных покровов в целом – область груди, спины, живота и т. п.)	Да	Нет	5

	Да	Нет	Баллы
4. Наличие изменений температуры:			
а) субфебрилитет (постоянное повышение температуры в пределах 37–38 °С);	Да	Нет	6
б) подъемы температуры, возникающие внезапно при отсутствии соматических заболеваний	Да	Нет	7
5. Наличие ухудшения самочувствия при смене погоды	Да	Нет	4
6. Наличие плохой переносимости холода, жары, духоты	Да	Нет	4
7. Лабильность АД (указание в анамнезе и при двукратном измерении): в начале и конце осмотра – различия не менее 20–30 мм рт. ст.	Да	Нет	8
8. Лабильность сердечного ритма (колебания пульса в начале и конце осмотра 10 ударов в 1 мин)	Да	Нет	8
9. Наличие гипервентиляционного синдрома (нарушение глубины и частоты дыхания, чувство «нехватки» воздуха)	Да	Нет	8
10. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (при отсутствии органической патологии)	Да	Нет	6
11. Наличие вегетососудистых кризов, мигреней, склонности к обморока	Да	Нет	10
12. Наличие повышенной тревожности, раздражительности, гневливости, несдержанности, чувства беспокойства, страха, резкие смены настроения, астения	Да	Нет	7
13. Повышенная нервно-мышечная возбудимость: симптом Хвостека, склонность к мышечным спазмам (карпопедальные судороги: «сведение» пальцев кистей, стоп, рука «акушера», нога «балерины», «крампи» – нужное подчеркнуть)	Да	Нет	6

Приложение Б  
(справочное)

**Количественная характеристика типов АР  
по содержанию лимфоцитов в периферической крови**

Типы АР	Количество лимфоцитов в лейкограмме	
	в относительных числах [29]	в абсолютных числах [11]
РТ	21-27	$1,21-1,5 \times 10^9/\text{л}$
РА	8-44	$1,51-3,5 \times 10^9/\text{л}$
РТН	21-27, изменения других ФЭБК	$1,21-1,5 \times 10^9/\text{л}$ , изменения других ФЭБК
РАН	28-44, изменения других ФЭБК	$1,51-3,5 \times 10^9/\text{л}$ , изменения других ФЭБК
РП	$\geq 45$ , изменения других ФЭБК	$> 3,5 \times 10^9/\text{л}$ , изменения других ФЭБК
РС	до 20, изменения других ФЭБК	$\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ , изменения других ФЭБК

Приложение В  
(справочное)

*Типы реактивности организма по динамике типов адаптационных реакций*

Типы РО	Количество лимфоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	Типы АР
Адекватный	1,51-3,5	Полноценные РТ и РА
Гиперреактивный	≥2,51-3,5	Полноценные и неполноценные РА и РП
Парадоксальный	от 1,0 и <до 3,5 и >	РС, РП, полноценные и неполноценные РТ и РА
Гипореактивный	от 1,5 до 1,2 и <	Полноценные и неполноценные РТ и РС
Ареактивный	<1,2	РС, неполноценные РТ

Приложение Г  
(справочное)

***Клинические примеры определения variability сердечного ритма (BCP)  
у больного туберкулезом (клинический пример № 1) и у больного туберкулезом  
в сочетании с ВИЧ-инфекцией (клинический пример № 2)***

Клинический пример № 1.

Пациентка М., 39 лет

Клинический диагноз:

Основной: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (-). Состояние после ВАТС-биопсии верхней доли правого лёгкого от 10.05.2022г.

Сопутствующий диагноз: Миома матки. Эктопия шейки матки.

Туберкулезом ранее не болела. На учете в ПТД не состояла. Туберкулеза у членов семьи нет. Контакт с туберкулезным больным отрицает. В местах лишения свободы не была. Предыдущая ФЛГ выполнена в 2019 г., результат – норма (со слов, результат не представлен). Считает себя больной с ноября 2021 г., когда впервые появились жалобы на общую слабость, недомогание, повышение температуры до 37.1; в январе 2022 г. обратилась в поликлинику, где при рентгенологическом исследовании выявлены изменения в легких. Обследовалась в ПТД г. Евпатория (проживали с семьёй с августа 2020 г.). После этого получила курс неспецифической антибактериальной терапии. При проведении МСКТ в динамике отмечалась положительная динамика в виде частичного рассасывания очаговых изменений, при дообследовании данных за туберкулёз не получено. При МСКТ-контроле через 2 месяца – в легких без динамики. Перенесла новую коронавирусную инфекцию весной 2022 года, после этого на МСКТ органов грудной клетки была выявлена отрицательная динамика. Направлена к фтизиатру для исключения специфического характера изменений. При обследовании в ПТД подтверждена отрицательная динамика изменений. Направлена на госпитализацию

в СПбГБУЗ ГТБ № 2, где была проведена ВАТС-биопсия верхней доли правого лёгкого 10.05.2022 г. и по данным гистологического заключения установлен диагноз активного туберкулеза легких. Старт лечения по 1 РХТ 10.06.2022 года.

Исследование ВСР проведено до начала курса химиотерапии (рисунок Г1).

Основные показатели сердечного ритма находятся в зоне нормы или на верхней ее границе, что свидетельствует об умеренной компенсации функционального состояния организма, несмотря на активный туберкулезный процесс. Однако SI, отражающий состояние активности симпатического звена центрального контура регуляции, находится на верхней границе нормы (151 у. е.). Мощность HF также снижена (8%), что свидетельствует об истощении активности ПСНС. Повышение мощности LF до 79,7% свидетельствует также о повышении активности СНС. Показатель VLF характеризует активность гуморального звена регуляции. У данной пациентки этот показатель был незначительно снижен до 12,4%, что объясняется преобладанием активности клеточного иммунитета у больных туберкулезом без сопутствующей ВИЧ-инфекции. По данным анализа ВСР общее состояние деятельности регуляторных систем организма характеризуется умеренным перенапряжением в основном за счет преобладания активности СНС, о чем свидетельствует уровень ПАРС в «желтой» зоне (6 баллов).

Клинический пример № 2.

Пациентка Б., 48 лет.

Клинический диагноз:

Основной: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ (-). МЛУ

Сопутствующий: ВИЧ-инфекция, 4Б ст., фаза ремиссии на АРВТ (старт АРВТ с 30.10.2021 г.). Хронический вирусный гепатит В+С, цирротическая стадия, класс В по Чайлд-Пью. Отечно-асцитический синдром. Анемия смешанного генеза. ЭКБ. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Варикозное расширение вен нижних конечностей. ХВН 2 ст. Посттравматическая деформация нижней трети левого предплечья и лучезапястного сустава с сохранением функции левой кисти.

Состояние после МОС левого плеча. Искривление носовой перегородки. Вазомоторный ринит. Хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1 степени. Ксероз кожи. Хронический рецидивирующий лабиальный герпес, ремиссия. Энцефалопатия смешанного генеза 2 ст. Полиневропатия смешанного генеза, сенсорный вариант. Сенситивная атаксия умеренная. Стойкие неврологические нарушения. Астигматизм. Пресбиопия.

Пациентка из контингента по туберкулезу, находилась в местах лишения свободы. На учете в ПТД состоит с февраля 2019 г., лечение с неоднократными прерываниями. В октябре 2021 перенесла внебольничную полисегментарную двухстороннюю пневмонию с положительной динамикой на фоне приема неспецифической антибактериальной терапии, а также был возобновлен прием АРВТ. В начале января 2022 года больная отметила ухудшение самочувствия (рвота, повышение уровня креатинина), была изменена схемы АРВТ. При МСКТ-контроле 14.01.22 – появление свежих очагов в легких, с 21.01.22 старт лечения по 4 РХТ.

Исследование ВСР также проведено до начала курса химиотерапии (рисунок Г2).

Основные показатели сердечного ритма значительно отличаются от их нормального уровня. Снижение показателя SDNN до 21,4 мс и повышение IC до 7,3 у. е. говорят о существенном преобладании центральной регуляции. SI у данной пациентки значительно повышен до 749 у. е. Мощность HF снижена до 12%, что подтверждает истощение активности ПСНС. Повышение мощности VLF до 46,3% свидетельствует о выраженной активности регуляторных систем организма именно за счет гуморального звена, что объясняется наличием сопутствующей ВИЧ-инфекции. Снижение TP до 255 мс<sup>2</sup> свидетельствует о выраженной мобилизации функциональных резервов и преобладании центрального контура управления с вовлечением высших вегетативных центров гипоталамо-гипофизарного уровня. По данным анализа ВСР общее состояние деятельности регуляторных систем организма находится на уровне истощения в основном за счет преобладания

активности СНС и центрального звена регуляции вегетативной деятельности, о чем свидетельствует уровень ПАРС в «красной» зоне (8 баллов).

Таким образом клинический пример № 1 и клинический пример № 2 наглядно показали суть регуляторных процессов и вегетативного обеспечения организма у больных туберкулезом с сохранным клеточным иммунитетом и у больных туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией с преобладанием гуморальных механизмов защиты, их дисфункцию на автономном и центральном уровнях регуляции и отсутствие энергопластического обеспечения организма.

№ 36894

Дата и время обследования: 06.06.2022 12:51

Возраст: 39,8

Пол: жен.

Рост: 170 см.

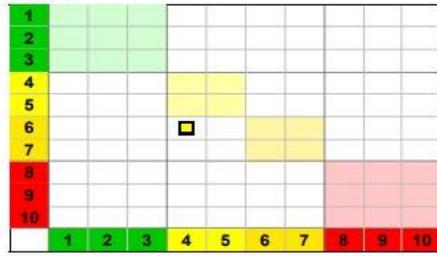
Вес: 60 кг.

Артериальное давление: 104 / 66

Адрес:

**ПАРС+ / Индекс нетипичности (НТИ)**

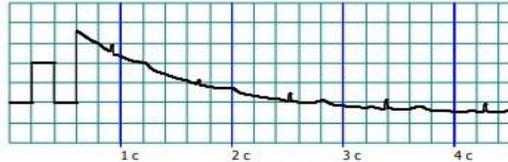
**ПАРС+**



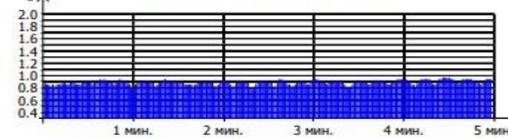
**Оценка состояния регуляторных систем**

Уровень функционирования	
Нормокардия	0
Стабильность регуляции	
Нормальная стабильность ритма	0
Вегетативный гомеостаз	
Выраженное преобладание симпатической нервной системы	2
Активность симпатического сосудистого центра	
Выраженное повышение активности сосудистого центра	2
Степень централизации управления	
Выраженное повышение активности центральных уровней регуляции	2

**ЭКГ (I отведение, 10 мм/мВ)**



**Кардиоинтервалограмма**



**Основные показатели сердечного ритма**

Наименование	Знач	Норма
Частота пульса (HR), уд/мин	68	60 - 75
Среднее квадр. отклонение (SDNN), мс	35,8	30 - 69
Коэффициент вариации (CV), %	4,0	3 - 12
Стресс-индекс (SI), усл.ед.	151*	70 - 150
Индекс централизации (IC), усл.ед.	11,5**	0,9 - 1,3
ПАРС+ (IRSA), усл.ед.	(6, 0)	6*
Число аритмий (NArr), %	0,0	0 - 0,5
Мощность HF, %	8,0**	20 - 39
Мощность LF, %	79,7**	15 - 39
Мощность VLF, %	12,4**	15 - 39
TP, мс <sup>2</sup>	1054	1000 - 2000

**Заключение**

Ваше состояние характеризуется перенапряжением регуляторных механизмов. Это означает, что Вам необходимо обратить самое серьезное внимание на состояние своего здоровья, поскольку длительное перенапряжение регуляторных систем в результате стрессов ведет к развитию заболеваний. Вам рекомендуется повторить данное обследование через несколько недель после выполнения мероприятий по нормализации состояния. Требуется психическая разгрузка, ограничение трудовых нагрузок, организация правильного режима труда и отдыха, рационального питания. В случае жалоб на плохое самочувствие рекомендуется обратиться к врачу.

(с) 2017, "Институт Внедрения Новых Медицинских Технологий "РАМЕНА"

**Гистограмма**



**Сктерграмма**



**Спектральная функция**



Рисунок Г1 – Пациентка М., 39 лет. Исследование ВСР проведено до начала курса химиотерапии

№ 36878

Дата и время обследования: 20.01.2022 12:40

Возраст: 48,2

Пол: жен.

Рост: 165 см.

Вес: 66 кг.

Артериальное давление: 110 / 79

Адрес:

**ПАРС+ / Индекс нетипичности (НТИ)**

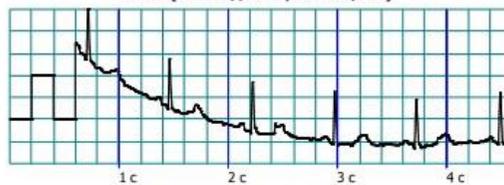
**ПАРС+**



**Оценка состояния регуляторных систем**

Уровень функционирования	
Выраженная тахикардия	2
Стабильность регуляции	
Повышенная стабильность ритма	1
Вегетативный гомеостаз	
Выраженное преобладание симпатической нервной системы	2
Активность симпатического сосудистого центра	
Умеренно повышенная активность сосудистого центра	1
Степень централизации управления	
Выраженное повышение активности центральных уровней регуляции	2

**ЭКГ (I отведение, 10 мм/мВ)**



**Основные показатели сердечного ритма**

Наименование	Знач	Норма
Частота пульса (HR), уд/мин	86**	60 - 75
Среднее квадр. отклонение (SDNN), мс	21,4**	30 - 69
Коэффициент вариации (CV), %	3,0	3 - 12
Стресс-индекс (SI), усл.ед.	749**	70 - 150
Индекс централизации (IC), усл.ед.	7,3**	0,9 - 1,3
ПАРС+ (IRSA), усл.ед.	(8, 0)	1 - 3
Число аритмий (NArr), %	0,0	0 - 0,5
Мощность HF, %	12,0**	20 - 39
Мощность LF, %	41,7**	15 - 39
Мощность VLF, %	46,3**	15 - 39
TP, мс <sup>2</sup>	255**	1000 - 2000

**Заключение**

Ваше состояние указывает на истощение регуляторных систем. Это означает, что Ваше здоровье в опасности. Вы переживаете длительный или высокий уровень стресса, возможно, обострились Ваши хронические заболевания. Вам необходимо проконсультироваться с врачом. Вам рекомендуется пройти медицинское обследование и лечение. После этого хорошо организованный отдых (желательно в санатории). Обратите серьезное внимание на регулирование трудовых, физических и психоэмоциональных нагрузок. Желательно после проведенного курса лечебно-профилактических мероприятий повторить обследование.

(с) 2017, "Институт Внедрения Новых Медицинских Технологий "РАМЕНА"

**Гистограмма**



**Сктерграмма**



**Спектральная функция**



Рисунок Г2 – Пациентка Б., 48 лет. Исследование ВСР также проведено до начала курса химиотерапии