

А.И. Лощакова¹, Н.В. Цыган², С.Г. Железняк²,
Н.А. Браженко¹, О.Н. Браженко¹

Изменение гомеостаза организма и исхода туберкулеза при лечении противотуберкулезными препаратами

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Фундаментальными исследованиями в области физиологии выявлена важная роль состояния гомеостатического равновесия организма в возникновении, развитии и исходе заболеваний у человека, в том числе и гранулематозных заболеваний органов дыхания – туберкулеза и саркоидоза. Для оценки гомеостаза организма в клинических условиях используются различные методики исследований – иммунологические, биохимические, гормональные и функциональные. Однако в ежедневной работе они не всегда могут быть выполнены по техническим и экономическим соображениям. На кафедре фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова предложены новые доступные диагностические критерии оценки гомеостаза на основе изучения количественно-качественной характеристики лейкоцитарной формулы периферической крови. К ним отнесены типы адаптационных реакций, лейкоцито-лимфоцитарный индекс, энтропия и избыточность показателей лейкограммы, моноцитограммы крови, степени нарушения гомеостаза и типы реактивности организма. При их апробации в клинике выявлена высокая информативность: более чем у 70% обследованных больных туберкулезом органов дыхания типы адаптационных реакций были неполноценными (напряженными), индексы пролиферации и дифференцировки моноцитов были изменены, а реактивность организма характеризовалась патологическими типами (гиперреактивным, парадоксальным, гипореактивным и ареактивным). Лечение больных противотуберкулезными препаратами частично улучшило показатели гомеостаза, но полного восстановления его в конце основного курса лечения не произошло. Для более качественного лечения в комплексной терапии необходимо проведение активации защитных систем организма с применением адаптогенов (лекарственные препараты, лекарственные растения, физические факторы: ультразвук, ультравысокочастотная индуктотермия, переменное магнитное поле на регуляторные центры надсегментарного аппарата вегетативной нервной системы). Мониторинг состояния гомеостаза наиболее удобно проводить с применением предложенных новых доступных критериев его оценки.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты, гомеостаз, адаптация, реактивность организма, типы реактивности, адаптационные реакции, типы адаптации, показатели моноцитограммы, исход туберкулеза.

Введение. Эффективность лечения больных различного профиля связана с состоянием индивидуальной реактивности организма. Фундаментальными исследованиями в области физиологии установлено важное значение адаптации, резистентности и реактивности организма в патогенезе и клинике заболеваний. Состояние их можно определить специальными гормональными, биохимическими и иммунологическими методами. Сложность указанных методик, их дороговизна, необходимость специальной аппаратуры и повторных исследований в процессе лечения в лечебно-профилактических учреждениях общей сети делает их не всегда выполнимыми.

Поиск простых и доступных информативных интегральных критериев оценки динамического гомеостатического равновесия организма (ГРО) и реактивности организма (РО), начавшийся с конца XIX в., продолжается и до настоящего времени. Необходимость их в ежедневной клинической практике велика и тесно связана с оценкой течения заболевания, с проведением персонализации комплексной терапии, с коррекцией ее эффективности, с про-

гнозированием исхода и профилактикой обострений (рецидивов).

На клинических базах кафедры фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова предложен и апробирован ряд критериев на основе количественно-качественной характеристики форменных элементов белой крови (ФЭБК) при клинических исследованиях периферической крови: лейкоцито-лимфоцитарный индекс (ЛЛИ), типы адаптационных реакций (АР) организма, показатели энтропии (Н) и избыточности (R) ФЭБК, степени нарушения ГРО и типы РО.

Цель исследования. Сопоставление результатов исследования гомеостаза организма на основе использования новых диагностических критериев с исходом туберкулеза легких в интересах повышения эффективности полихимиотерапии противотуберкулезными препаратами.

Материалы и методы. Апробация указанных выше методик проведена у 50 здоровых лиц (ГС) и у

65 впервые выявленных больных диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких (ГН). При изучении ГРО были использованы показатели ЛЛИ, типы АР организма, показатели Н и R ФЭБК, степени нарушения ГРО, типы РО, а также показатели моноцитогаммы крови по двум индексам – индексу пролиферации и индексу дифференцировки [1–12].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что неполноценные типы АР (реакция тренировки неполноценной – РТН, реакция активации неполноценной – РАН, реакция переактивации – РП, реакция «стресс» – РС) до назначения противотуберкулезных препаратов (ПТП) были выявлены у 47 (72,3%) больных, через 1 мес. – у 51 (78,5%) больного, через 2 мес. – у 51 (78,5%) больного и через 4 мес. – у 45 (69,2%) больных. За период лечения частота их снизилась всего на 2,9%. При этом частота крайних патологических

типов АР (РС, РП) снизилась больше (с 15,4 до 4,6%). Количество полноценных типов АР увеличилось на 3,1% (с 27,7 до 30,8%), таблица 1.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в процессе лечения больных ПТП произошло только частичное восстановление ГРО у больных туберкулезом легких. Это связано с тем, что уходящая туберкулезная интоксикация, вызвавшая нарушение ГРО, уступила место другому вредному фактору – побочному влиянию ПТП на красный костный мозг, в котором вырабатываются и дифференцируются ФЭБК.

При сравнении частоты типов АР у больных с различными клиническими характеристиками туберкулеза легких в начале лечения установлена зависимость их от возраста больных, фазы туберкулезного процесса, наличия интоксикационного синдрома и объема поражения туберкулезом легочной ткани (табл. 2).

Таблица 1

Динамика типов АР на фоне лечения ПТП на госпитальном этапе

Тип АР	Этап лечения в туберкулезном стационаре							
	поступление		через 1 мес.		через 2 мес.		через 4 мес.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
РТ	6	9,2	5	7,7	3	4,6	7	10,8
РА	12	18,5	9	13,8	11	16,9	13	20,0
РТН	11	16,9	10	15,4	15	23,1	12	18,5
РАН	26	40,0	34	52,3	31	47,7	30	46,2
РП	7	10,8	5	7,7	4	6,2	2	3,1
РС	3	4,6	2	3,1	1	1,5	1	1,5

Таблица 2

Зависимость типов АР у больных туберкулезом легких от клинических характеристик заболевания

Показатель	Частота различных типов АР у больных, %			
	полноценные АР	неполноценные АР	t	p
Форма туберкулеза:				
Диссеминированная	28,2	71,8	0,11	>0,05
Инфильтративная	26,9	73,1		
Возраст:				
До 50 лет	39,0	61,0	3,24	<0,01
51 год и старше	8,3	91,7		
Пол:				
Мужской	33,3	66,7	1,09	>0,05
Женский	20,7	79,3		
Фаза туберкулеза:				
Инфильтрация	43,7	56,3	2,08	<0,05
Распад	20,1	79,9		
Туберкулезная интоксикация:				
Интоксикации нет	83,4	16,6	4,05	<0,001
Интоксикационный синдром установлен	32,7	67,3		
Объем поражения легочной ткани:				
До 2 сегментов	43,3	56,7	2,75	<0,01
Более 2 сегментов	14,3	85,7		

Состояние ГРО в ГС по показателям ЛЛИ, Н и R ФЭБК имели следующее значение: ЛЛИ \leq 4 у. е.; Н \leq 1,5 у. е.; R \geq 35,0%. Они всегда сопровождалась полноценными типами АР и отражали состояние гомеостаза в «зоне нормы».

В ГН показатель ЛЛИ $>$ 4 у. е. был определен у 14 (21,5%) больных, Н $>$ 1,5 у. е. – у 55 (84,6%) и R \leq 35% – у 53 (81,5%) больных. Данные величины ЛЛИ, Н и R отражали состояние нарушения ГРО (табл. 3).

Таблица 3

Состояние показателей ЛЛИ, Н и R ФЭБК, отражающих нарушение ГРО у здоровых лиц (ГС) и больных (ГН) туберкулезом легких при поступлении на лечение

Показатель	Количество обследованных больных	
	абс. ч.	%
ЛЛИ \leq 4, у. е. (ГС)	51	78,5
ЛЛИ $>$ 4, у. е. (ГН)	14	21,5
Н \leq 1,5, у. е. (ГС)	10	15,4
Н $>$ 1,5, у. е. (ГН)	55	84,6
R \leq 35% (ГС)	53	81,5
R $>$ 35% (ГН)	12	18,5

Установлено, что при поступлении на лечение у больных туберкулезом нарушений ГРО не было у 10 (15,4%) больных, а через 5 мес. от начала лечения ПТП – у 13 (20%) больных. У остальных больных были констатированы различные степени его нарушения: начальные и умеренные (1-я и 2-я степени) определены у 39 (60%) человек, выраженные и глубокие (3-я и 4-я степени) – у 16 (24,6%) человек, таблица 4.

Таблица 4

Динамика степеней нарушения ГРО у больных туберкулезом легких

Степень нарушения ГРО	Этап лечения в туберкулезном стационаре			
	при поступлении		через 4 мес.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я	14	21,5	16	24,6
2-я	25	38,5	27	41,5
3-я	11	16,9	7	10,8
4-я	5	7,7	2	3,1
Нарушений нет	10	15,4	13	20

Через 5 мес. приема ПТП частота нарушения ГРО изменилась: до 13 (20%) человек увеличилось количество больных с гомеостазом в «зоне нормы», до 66,1% увеличилось число лиц с 1-й и 2-й степенями его нарушения и до 13,9% снизилось число больных с 3-й и 4-й степенями.

Динамическое наблюдение за типами АР у больных позволило выделить 5 типов РО: адекватный, гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный, ареактивный (табл. 5).

Таблица 5

Динамика типов РО у больных на госпитальном этапе лечения

Тип РО	Количество обследованных больных			
	в начале лечения		через 5 мес.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Адекватный	8	12,3	10	15,4
Гиперреактивный	23	35,4	28	43,1
Парадоксальный	3	4,6	2	3,1
Гипореактивный	29	44,6	24	36,9
Ареактивный	2	3,1	1	1,5

Адекватная РО в начале лечения была определена только у 8 человек. У остальных больных были констатированы типы патологической РО: гиперреактивный – у 23 (35,4%), парадоксальный – у 3 (4,6%), гипореактивный – у 29 (33,6%) и ареактивный – у 2 (3,1%) человек. В целом патологическая РО организма в начале лечения определена у 57 (87,7%) больных. Наиболее низкой она была у 31 (47,7%) больного и проявлялась гипореактивными и ареактивными типами.

Через 5 мес. от начала лечения ПТП типы РО у больных изменились: частота адекватной РО возросла на 3,1%, гиперреактивного типа – на 7,7%, а частота других типов патологической РО снизилась (парадоксального – на 1,5%, гипореактивного – на 7,7% и ареактивного – на 1,6%).

Состояние, динамика и глубина нарушения ГРО у впервые выявленных больных туберкулезом тесным образом связаны с функционально-морфологическим состоянием моноцитарной системы, кооперирующей деятельность клеток ФЭБК в работе защитных систем, в том числе и иммунной системы, так как моноциты являются клетками «А» иммунной системы.

Установлено, что количество моноцитов у больных туберкулезом легких при поступлении на лечение в относительных цифрах колебалось от 5 до 8% и более. Оценка качественной характеристики моноцитов выявила значительное снижение количества про-моноцитов и собственно моноцитов при увеличении количества полиморфно-ядерных моноцитов. Это проявилось снижением частоты ИП $<$ 0,44 и увеличением – ИД $>$ 0,56, таблица 6.

При сравнении частоты напряженных типов АР с низким уровнем ИП (t_1) и высоким ИД (t_2) получено высокое достоверное различие ($t_1=4,48$; $p<0,001$; $t_2=2,94$; $p<0,01$) которое свидетельствует о том, что у больных при кажущемся нормальном количестве моноцитов в крови имеются существенные нарушения процессов их пролиферации (69,2%) и дифференцировки (70,8%). Эти изменения в моноцитарной системе из-за нарушения кооперации клеток, энтропии и их избыточности привели к существенным нарушениям других агранулоцитов – лимфоцитов. Выход абсолютного числа лимфоцитов и других ФЭБК за пределы их «зоны нормы» привел к появлению у 82,3% больных

Таблица 6

Индексы моноцитогаммы периферической крови у больных туберкулезом легких в начале лечения, абс. (%)

Тип АР	Количество больных		ИП		ИД	
			<0,44	>0,44	<0,56	>0,56
РТ	6	9,2	–	6 (30)	1 (2,2)	5 (26,3)
РА	12	18,5	–	12 (60)	2 (4,4)	10 (52,6)
РТН	11	16,9	10 (22,2)	1 (5)	9 (19,6)	2 (10,5)
РАН	26	40,0	25 (55,5)	1 (5)	24 (52,2)	2 (10,5)
РП	7	10,8	7 (15,6)	–	7 (15,2)	–
РС	3	4,6	3 (6,7)	–	3 (6,5)	–

Таблица 7

Зависимость исхода туберкулеза легких у больных от типа РО в конце базисной терапии на госпитальном этапе

Тип РО	ОТИ в легких					
	малые		умеренные		выраженные	
	абс. ч.	%	абс.ч.	%	абс. ч.	%
Адекватный	7	70,0	3	13,0	–	–
Гиперреактивный	3	30,0	18	78,2	7	21,9
Парадоксальный	–	–	1	4,4	1	3,1
Гипореактивный	–	–	1	4,4	23	71,9
Ареактивный	–	–	–	–	1	3,1
Итого	10	5,4	3	5,4	32	49,2

до назначения лечения ПТП неполноценных, напряженных типов АР.

Установлено, что в конце госпитального этапа лечения адекватная РО была определена у 10 (15,4%) человек. При патологической РО, определенной у 55 (84,6%) больных, исход туберкулеза легких существенно отличался от такового у больных с нормальной РО. Малые остаточные туберкулезные изменения (ОТИ) в 70% случаев определялись у больных с адекватной РО, а выраженные ОТИ – у 75% больных с гипореактивным и ареактивным ее типами (табл. 7).

Приведенные данные по состоянию, динамике и глубине нарушения показателей ГРО у больных туберкулезом в процессе проводимого лечения свидетельствуют о том, что положительные сдвиги в течении туберкулеза легких связаны со снижением активности специфического процесса и с улучшением показателей динамического ГРО.

Заключение. Новые диагностические критерии оценки состояния, динамики и глубины нарушения гомеостаза – типы АР, ЛЛИ, Н и R ФЭБК, степени нарушения ГРО, типы РО и моноцитогамма – являются доступными, информативными и интегральными критериями. Они необходимы в клинической работе для постоянного мониторинга динамики течения заболевания, оценки его прогноза, организации и проведения персонализированного лечения больных, мониторинга за эффективностью, качеством лечения и профилактики во фтизиатрии. Возможность повы-

шения эффективности лечения больных тесно связана с активацией защитных систем организма, с нормализацией нарушенного гомеостаза путем восстановления типов АР до уровня полноценных, гармоничных, антистрессорных типов АР – РТ и РА.

Литература

- Браженко, Н.А. Методы оценки состояния защитных систем организма в клинике туберкулеза органов дыхания / Н.А. Браженко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 69–70.
- Браженко, О.Н. Значение гомеостаза в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания / О.Н. Браженко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – Т. XVII, № 4. – С. 68–72.
- Браженко О.Н. Взаимосвязь типов адаптационных реакций организма у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с другими показателями гомеостатического равновесия организма / О.Н. Браженко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 70–71.
- Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Д: Изд. Рост.ун-та, 1990. – 224 с.
- Горизонтов, П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни / П.Д. Горизонтов // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1981. – С. 539–573.
- Григорова, О.П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма / О.П. Григорова. – М.: Медгиз, 1958. – 106 с.
- Кассиль, Г.Н. Внутренняя среда организма / Г.Н. Кассиль. – М., 1983. – 224 с.
- Колб, В.Г. Использование теории информации в вопросах реактивности / В.Г. Колб // Биофизические аспекты реактивности организма при туберкулезе. – Минск: Беларусь, 1974. – С. 20–39.

9. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М., 1960. – 254 с.
10. Щепетильникова, А.Д. Состояние гомеостаза у больных туберкулезом легких на санаторном и амбулаторном этапах лечения / А.Д. Щепетильникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 243–244.
11. Cannon, W. Organization for physiological homeostasis / W. Cannon // *Physiol. Revs.* – 1929. – Vol. 9, № 3. – P. 399–431.
12. Selye, H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication / H. Selye // *Brit. J. Exper. Path.* – 1936. – № 17. – P. 234–248.
-

A.I. Loshakova, N.V. Tsygan, S.G. Zheleznyak, N.A. Brazhenko, O.N. Brazhenko

Change in homeostasis of the body and the outcome of tuberculosis in the treatment of antituberculous medicines

Abstract. *Fundamental research in the field of physiology revealed the important role of the state of homeostatic balance of the body in the emergence, development and outcome of human diseases, including granulomatous respiratory diseases – tuberculosis and sarcoidosis. To assess the homeostasis of the body in clinical conditions, various research methods are used – immunological, biochemical, hormonal and functional. However, in the daily work they can't always be performed for technical and economic reasons. Proposed a new available diagnostics criterion of homeostasis based on the study of the quantitative and qualitative characteristics of the leukocytic formula of peripheral blood at the Department of videopornoelia the First St. Petersburg state medical University Academy I. P. Pavlov. Among them types of adaptive reactions, leukocyte-lymphocytic index, entropy and redundancy of indicators of leukogram, monitorama blood, the degree of homeostasis and types of reactivity of an organism. During their approbation in the clinic high information content was revealed: more than 70% of the examined patients with tuberculosis of respiratory organs had defective types of adaptive reactions (intense), indices of proliferation and differentiation of monocytes were changed, and reactivity of the organism was characterized by pathological types (hyperreactive, paradoxical, hyporeactive and areactive). Treatment of patients with anti-tuberculosis drugs partially improved homeostasis, but its full recovery at the end of the main course of treatment did not occur. For better treatment in complex therapy, it is necessary to activate the body's protective systems with the use of adaptogens (drugs, medicinal plants, physical factors: ultrasound, ultra-high-frequency inductothermy, alternating magnetic field on the regulatory centers of the suprasedgmental apparatus of the autonomic nervous system). Monitoring of the state of homeostasis is most convenient to carry out using the proposed new available criteria for its evaluation.*

Key words: *tuberculosis, antituberculous medicines, homeostasis, adaptation, reactivity of body, type of reactivity, adaptation reactions, types adaptations, indicators of monitorama, the outcome of tuberculosis.*

Контактный телефон: 8-911-180-18-76; e-mail: spbmubrazhenko@mail.ru