

УДК 616.891.2-008+616.895.3

**Т.П. Филиппова, Л.С. Васильева**

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ОСНОВНЫХ  
АДАПТАЦИОННЫХ СИСТЕМ И ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

*Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)*

---

*Установлено, что туберкулез, развивающийся на фоне стадии тревоги дистресса, сопровождается пролонгированной гиперактивацией основных адаптационных систем, что обуславливает развитие тяжелых, остро прогрессирующих форм заболевания. Развитие туберкулеза на фоне эустресса, иницированного заболеванием, сопровождается быстрым переходом стадии тревоги в стадию резистентности, следствием чего является благоприятное течение заболевания. Развитие туберкулеза может происходить и вне стресса, очевидно, в результате генетически обусловленной толерантности к стрессорным факторам, в том числе к туберкулезной инфекции, что приводит к вялому, затяжному течению заболевания.*

**Ключевые слова:** туберкулез, адаптационные системы, кортизол

**INTERRELATION BETWEEN FUNCTIONAL ACTIVITY OF MAIN ADAPTATION SYSTEM  
AND PULMONARY TUBERCULOSIS COURSE**

**T.P. Filippova, L.S. Vasiljeva**

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk*

*It has been determined that tuberculosis, developing on the background of the alarm-stage of distress, is accompanied by prolonged hyperactivation of the main adaptation system, that becomes a cause of develop-*

*ment of severe, acutely progressing forms of the disease. Development of tuberculosis on the background of eustress, initiated by the disease, is accompanied by rapid transition of alarm-stage to the resistance-stage, that results in favourable course of disease. The development of the tuberculosis may occur without stress, apparently, in the result of genetically conditioned tolerance to stress factors, including tuberculous infection, that leads to slack, prolonged course of the disease.*

**Key words:** tuberculosis, adaptation systems, cortisol

В условиях социально-экономического кризиса в России эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется не только ростом показателя заболеваемости, но и увеличением количества больных с распространенными остро прогрессирующими формами туберкулеза. В связи с этим актуализируется проблема выявления патогенетических факторов, действующих в современный период и усугубляющих течение заболевания. Одним из таких факторов могут являться социально обусловленные изменения в состоянии основных адаптационных систем организма.

Большинство работ, посвященных изучению функционального состояния адаптационных систем у больных туберкулезом, относится к периоду 70–80-х годов прошлого столетия [2, 3, 4]. Результатом этих исследований явилось выделение двух типов течения туберкулеза. Первый тип развивается на фоне резкого повышения продукции гормонов надпочечников и характеризуется бурным, прогрессирующим течением с тенденцией к распаду легочной ткани; второй тип развивается на фоне неизмененного функционального состояния адаптационных систем и характеризуется затяжным, малосимптомным течением. Выявленные различия в гормональном статусе авторы объяснили различной, генетически обусловленной, реакцией больных на стрессорное воздействие туберкулезного процесса. Особенности клинических проявлений туберкулеза 1 типа связывались с явлением «дискортицизма» — преобладанием количества провоспалительных гормонов над противовоспалительными глюкокортикоидами, что послужило патогенетическим обоснованием для назначения этим больным глюкокортикоидных гормонов дополнительно. С позиции современных положений учения о стрессе предлагаемая авторами стратегия лечения не учитывает роли стресс-реакции, которая в разные стадии своего развития оказывает различное влияние на резистентность организма.

В настоящее время выделены разновидности стрессовых реакций (дистресс, эустресс) определены четкие критерии стадий их развития, предложены методы коррекции функционального состояния адаптационных систем [1, 7, 10]. По современным представлениям, стресс-реакция проходит в своем развитии 3 стадии. Стадия тревоги характеризуется повышением продукции глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов, что приводит к временному снижению резистентности, а в условиях дистресса — к стресс-индуцированной альтерации внутренних органов и развитию защитных реакций, сопровождающихся лейкоцитозом, нейтрофилией, эозинопенией, лимфоцитопенией [5, 6, 9]. Стадия резистентнос-

ти характеризуется снижением и стабилизацией продукции гормонов стресса на уровне, несущественно превышающем нормальные значения, повышением устойчивости организма к действию стрессорного фактора, постепенным восстановлением структуры и функции органов, нормализацией числа лейкоцитов при тенденции к снижению количества нейтрофилов и увеличению количества лимфоцитов [6]. При максимально выраженном дистрессе стадия тревоги может перейти в стадию истощения, для которой характерно угнетение активности стресс-реализующих систем, неспецифических и специфических защитных реакций и резкое снижение резистентности организма [10]. При эустрессе стадия резистентности заканчивается полным восстановлением структуры и функции всех органов. Таким образом, пополнение знаний о механизмах стресса диктует необходимость в оценке патогенетической роли функционального состояния адаптационных систем при туберкулезном процессе в организме.

**Цель исследования** — оценка функционального состояния основных адаптационных систем организма у впервые выявленных больных туберкулезом легких с позиций основных положений современного учения о стрессе, выяснение патогенетического значения разной степени активации стресс-реализующих систем для характера течения заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 97 впервые выявленных больных туберкулезом легких в возрасте 18–50 лет, среди которых было 33 (34 %) женщины и 64 (66 %) мужчины, находившихся на стационарном лечении в отделениях легочного туберкулеза Иркутского областного противотуберкулезного диспансера в 2004–2005 гг. Средний возраст больных составил  $34,7 \pm 1,18$  лет. У всех обследованных были диагностированы вторичные формы туберкулеза легких: инфильтративная — у 90 (92,8 %), очаговая — у 4 (4,1 %), казеозная пневмония — у 3 (3,1 %) больных. Распад легочной ткани выявлялся у 79 (81,4 %), бактериовыделение — у 67 (69,1 %) больных. Все исследования проводились в течение первых дней с момента поступления больных в стационар.

Глюкокортикоидная функция коры надпочечников определялась методом иммуноферментного анализа по концентрации кортизола в крови, взятой в ранние утренние часы.

Вегетативный тонус организма оценивался по индексу вегетативного равновесия (ИВР), который рассчитывали по показателям сердечного ритма, как отношение амплитуды моды (АМо) к вариаци-

онному размаху ( $\Delta x$ ). Для расчетов использовали следующие показатели электрокардиограммы: мода — величина наиболее часто встречающегося кардиоинтервала, АМо — частота встречаемости моды в %,  $\Delta x$  — разность между максимальным и минимальным значениями величин кардиоинтервалов. Интегративный показатель ИВР увеличивается соответственно возрастанию симпатического тонуса.

Уровень преморбидного стресса оценивался по шкале Холмса — Рейха (перечень возможных стрессогенных влияний с оценкой каждого из них в баллах).

Острота течения процесса определялась по сумме баллов, в соответствии с разработанной нами шкалой, представленной в таблице 1.

Анализировались также данные рентгенологических и лабораторных методов обследования.

Полученные результаты обработаны статистическими параметрическими и непараметрическими методами [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления больных с различиями в функциональном состоянии основных адаптационных систем организма полученные результаты исследований были подвергнуты кластерному анализу, учитывающему уровень кортизола крови и величину ИВР, что позволило нам выделить три группы больных (табл. 2).

У больных 1 группы определялись самый высокий уровень преморбидного стресса, максимально высокая концентрация кортизола крови, превышающая в 2 раза среднее контрольное значение, и максимально высокая симпатотония, превышающая контрольную величину в 200 раз. В соответствии с классификацией Г. Селье, выявленные изменения можно расценить как стадию тревоги дистресса. Анализ показателей периферической крови позволил выявить у больных этой группы лейкоцитоз ( $9,75 \pm 4,48 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение абсолютного и относительного количества палочкоядерных (ПЯ) и сегментоядерных (СЯ) нейтрофилов ( $10 \pm 1,6\%$  и

Таблица 1

Критерии остроты течения туберкулезного процесса

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 балла
Температура тела	до 37 °С	37–38 °С	38–39 °С	39–40 °С	> 40 °С
Пути выявления и сроки от начала болезни до момента обращения к врачу	Флюорография	После 6 мес. от начала болезни	В сроки от 3 до 6 мес.	В сроки от 1 до 3 мес.	В срок до 1 мес.
Степень интоксикации	Отсутствие	Умеренная	Выраженная	Тяжелая	–
Состояние больного	Удовлетв.	Сред. тяжести	Тяжелое	–	–
Клиническая форма туберкулеза	Очаговая	Ограниченная	Распространенная	–	Казеозная пневмония
		Инфильтративная			

Таблица 2

Клинические и бактериологические характеристики больных туберкулезом с различной степенью активности адаптационных систем (до начала лечения)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Группы больных		
		1 (n = 32)	2 (n = 33)	3 (n = 32)
Кортизол (нмоль/л)	406,7 ± 43,3	843,5 ± 44,1* $p_{1-2,3} < 0,001$	547,5 ± 32,7* $p_{2-1,3} < 0,001$	464,1 ± 20,2 $p_{3-1,2} < 0,001$
ИВР (%/сек)	98,7 ± 3,8	2034 ± 220,9* $p_{1-2,3} < 0,001$	213,6 ± 16,9* $p_{2-1} < 0,001$	268,9 ± 31,8* $p_{3-1} < 0,001$
Преморбидный стресс (баллы)	183,9 ± 14,6	453,4 ± 24,6 $p_{1-2,3} < 0,001$	323,5 ± 24,9 $p_{2-1,3} < 0,001$	259,5 ± 23,4 $p_{3-1,2} < 0,001$
Число пораженных сегментов	–	15,4 ± 0,8 $p_{1-2,3} < 0,001$	3,7 ± 0,5 $p_{2-1,3} < 0,001$	6,2 ± 0,8 $p_{3-1,2} < 0,001$
Острота течения процесса (баллы)	–	17,8 ± 0,6 $p_{1-2,3} < 0,001$	11,4 ± 0,7 $p_{2-1} < 0,001$	10,6 ± 0,5
Инфильтративный туберкулез (%)	–	87,5 ± 5,85	90,9 ± 5,0	96,9 ± 3,1
Очаговый туберкулез (%)	–	0	9,1 ± 5,0 $p_{2-1,3} < 0,001$	3,1 ± 3,1 $p_{3-1,2} < 0,001$
Казеозная пневмония (%)	–	12,5 ± 5,85 $p_{1-2,3} < 0,001$	0	0
Скорость роста МБТ в культуре (дни)	–	49,8 ± 3,3	40,8 ± 3,1	44,1 ± 4,7
Число больных с ЛУ МБТ (%)	–	28 ± 7,9	27,3 ± 7,8	31 ± 8,9
Число больных из очагов туберкулезной инфекции (%)	–	9,4 ± 2,9 $p_{1-2} < 0,001$	30,3 ± 7,9 $p_{2-1,3} < 0,001$	9,4 ± 2,9 $p_{3-2} < 0,001$

Примечание: \* – достоверность различий показателей по отношению к контролю; p – достоверность различий показателей по отношению к другим группам; ЛУ МБТ – лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

1,06 ± 0,23 × 10<sup>9</sup>/л; 69,47 ± 1,7 % и 6,49 ± 0,58 × 10<sup>9</sup>/л соответственно) на фоне минимального абсолютного и относительного количества эозинофилов (1,4 ± 0,28 % и 0,12 ± 0,02 × 10<sup>9</sup>/л), резко сниженного относительного количества лимфоцитов (13,25 ± 0,9 %) и максимально низкого коэффициента лимфоциты / СЯ-нейтрофилы (0,198 ± 0,02). Клиническая картина заболевания характеризовалась наиболее тяжелыми процессами (в том числе — казеозной пневмонией) со значительной протяженностью поражения легочной ткани и выраженной остротой течения заболевания.

У больных 2 группы уровень преморбидного стресса и концентрация кортизола были в 1,5 раз ниже, чем в 1 группе, но, тем не менее, уровень кортизола превышал контрольное значение, достигая верхней границы нормы, симпатотония была умеренной. В периферической крови определялось нормальное содержание общего числа лейкоцитов (5,6 ± 0,3 × 10<sup>9</sup>/л), относительная нейтропения без ядерного сдвига (45,2 ± 1,2 %), а также — абсолютный и относительный лимфоцитоз (42,5 ± 1,35 % и 2,33 ± 0,12 × 10<sup>9</sup>/л), максимально высокий коэффициент лимфоциты/СЯ-нейтрофилы (0,99 ± 0,08). Учитывая классификацию Г. Селье и данные литературы [6], мы расценили эти изменения как стадию резистентности эустресс-реакции. В клинической картине наблюдались инфильтративные процессы с минимальной распространенностью и подострым течением.

У больных 3 группы выявлялась умеренная симпатотония, уровень кортизола не отличался от контрольного значения. Показатели гемограммы у больных этой группы не выходили за пределы диапазона нормы. Основываясь на представленных данных, состояние адаптационных систем у больных этой группы можно расценить как вне-стрессовое. Для клинической картины было характерно подострое течение инфильтративных процессов с большей распространенностью поражения легочной ткани, чем во 2 группе.

Далее нами были рассмотрены корреляционные связи между тяжестью преморбидного стресса, функциональным состоянием основных адаптационных систем и клиническими характеристиками (остротой и распространенностью) туберкулезного процесса у больных выявленных групп (рис. 1).

У больных 1 группы определялись выраженные корреляционные связи между уровнем преморбидного стресса, степенью напряжения основных адаптационных систем и остротой течения туберкулеза. Очевидно, у больных этой группы формируется дистресс в результате наложения стадии тревоги стресса, вызванного развитием туберкулеза, на стадию тревоги преморбидного стресса. Учитывая, что максимальное альтерирующее действие стресса проявляется в стадии тревоги [5, 7], можно предположить, что именно преморбидная гиперактивация стресс-реализующих систем, на фоне которой развивается туберкулез у больных этой груп-

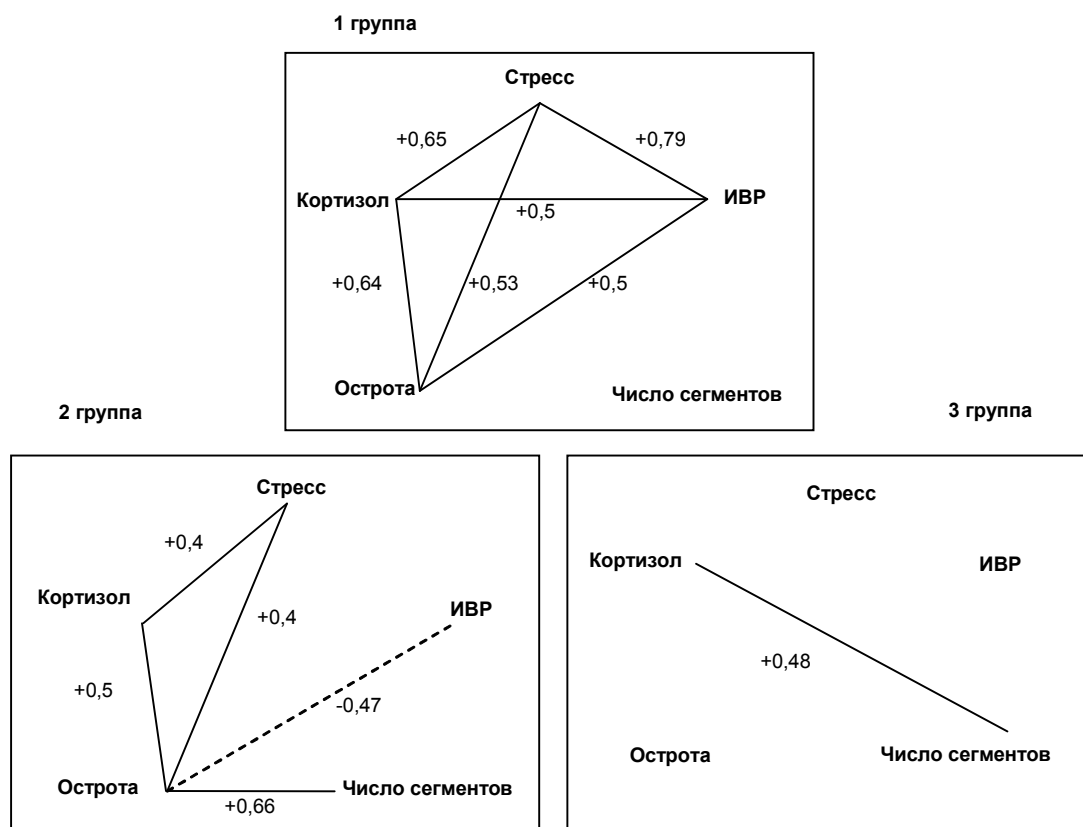


Рис. 1. Корреляционные связи между уровнем преморбидного стресса, состоянием адаптационных систем организма и характером течения туберкулеза у больных 1, 2 и 3 групп.

пы, способствует утяжелению течения заболевания. Развивающееся тяжелое туберкулезное воспаление, в свою очередь, вызывает пролонгирование стадии тревоги стресс-реакции. Таким образом, в патогенезе заболевания формируется «порочный круг», создающий основу для быстрого распространения патологического процесса.

У больных 2 группы уровень преморбидного стресса настолько низок, что не оказывает существенного влияния на тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы (корреляция отсутствует), хотя и обнаруживает относительно слабую положительную корреляцию с уровнем кортизола крови и остротой течения заболевания. Характер выявленных взаимосвязей подтверждает наше предположение о развитии туберкулеза у больных этой группы на фоне стадии резистентности эустресса. Вероятно, состояние стресса у этих больных обусловлено только развитием туберкулеза, поэтому стресс-реакция развивается по механизму эустресса, адекватного специфическому воспалению. Результатом эустресса является быстрый переход организма из стадии тревоги в стадию резистентности стресса, что сопровождается повышением сопротивляемости организма к туберкулезной инфекции и способствует наиболее благоприятному течению заболевания.

У больных 3 группы практически отсутствовали корреляционные связи между уровнем преморбидного стресса, состоянием адаптационных механизмов и клиническими характеристиками заболевания, что подтверждает наше предположение о развитии туберкулеза у больных этой группы вне стресса. Более того, отсутствие взаимосвязей между изучаемыми показателями в сочетании с затяжным течением заболевания дает основание предполагать наличие приобретенной или конституционально-обусловленной функциональной толерантности адаптационных систем к стрессорным факторам у больных этой группы, что и является причиной снижения реактивности организма.

Поскольку течение туберкулезного процесса определяется не только степенью естественной резистентности организма больного, но также вирулентностью и дозой попавшей в организм инфекции, мы рассмотрели характеристики микобактерий туберкулеза у больных изучаемых групп (скорость роста микобактерий на питательных средах и химиорезистентность) как критерии вирулентности возбудителя, а также наличие семейного контакта с бактериовыделителем как свидетельство инвазии большой дозы инфекции.

Из данных, приведенных в таблице 2, следует, что характеристики вирулентности микобактерий туберкулеза, выделенных от больных изучаемых нами групп (скорость роста микобактерий и количество выделенных химиорезистентных штаммов) достоверно не различались. Больных, имеющих семейный контакт с источниками туберкулезной инфекции, было достоверно больше во 2 группе, что позволяет нам предположить наличие у больных этой группы генетически-обусловленной вы-

сокой резистентности к заболеванию туберкулезом, развивающемуся лишь в результате многократной инвазии большого количества возбудителя, неизбежной при семейном контакте. Кроме того, представленные данные могут служить еще одним свидетельством существования конституциональной предрасположенности к развитию туберкулеза у больных 3 группы, которым для развития заболевания достаточно внедрения значительно меньшей дозы микобактерий туберкулеза.

Сравнение полученных результатов с данными литературы показало, что выявленная нами 1 группа больных соответствует больным с 1 типом течения туберкулеза, выделенным И.Г. Гурьевой и Е.В. Старостенко [2–4]. Наличие у больных этой группы гиперактивации стресс-реализующих систем, по нашему мнению, требует не дополнительного назначения этим больным глюкокортикоидных гормонов, а, наоборот, медикаментозного снижения их эндогенной продукции для ограничения альтерерирующего влияния высоких доз этих гормонов. Выявленная нами 3 группа больных, находящихся вне стресса, соответствует группе больных со 2 типом течения туберкулеза (по И.Г. Гурьевой и Е.В. Старостенко). Выявленная нами 2 группа больных с высокой устойчивостью к туберкулезу появилась, очевидно, в современный период, характеризующийся увеличением резервуара туберкулезной инфекции и расширением контингента больных за счет относительно устойчивых к туберкулезу лиц.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что характер течения туберкулеза легких во многом определяется функциональным состоянием адаптационных механизмов — глюкокортикоидной функцией коры надпочечников и тонусом симпатoadреналовой системы. Туберкулез, развивающийся на фоне стадии тревоги дистресса, сопровождается выраженным пролонгированным напряжением основных адаптационных систем, что обуславливает развитие тяжелых, остро прогрессирующих форм заболевания со значительными участками поражения легочной ткани. Развитие туберкулеза на фоне эустресса, инициированного заболеванием, сопровождается меньшим напряжением адаптационных систем, быстрым переходом стадии тревоги в стадию резистентности, следствием чего является подострое течение относительно ограниченных туберкулезных процессов. Развитие туберкулеза может происходить и вне стресса, очевидно, в результате генетически обусловленной толерантности к стрессорным факторам и сниженной чувствительности организма к туберкулезной инфекции; для этой группы больных также характерны относительно ограниченные процессы и вялое, затяжное течение заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Ква-

кина, М.А. Уколова. — Ростов н/Д: Изд-во Ростов. — 1979. — 170 с.

2. Гурьева И.Г. Особенности гормонального фона у больных инфильтративно-пневмоническим туберкулезом / И.Г. Гурьева, Е.В. Старостенко // Инфильтративно-пневмонический туберкулез. — М., 1970. — С. 12—18.

3. Гурьева И.Г. Механизмы регуляции глюкокортикоидной активности при инфильтративно-пневмоническом туберкулезе / И.Г. Гурьева // Пробл. туберкулеза. — 1973. — 310. — С. 26—31.

4. Гурьева И.Г. Типы течения туберкулеза как проявление различных адаптационных реакций организма / И.Г. Гурьева, С.Е. Наровлянская, В.П. Новоселова // Пробл. туберкулеза. — 1988. — № 7. — С. 17—21.

5. Малышев В.В. Изменения уровня эозинофилов, кортикостерона и метаболизма катехоламинов в динамике эмоционально-болевого стресса / В.В. Малышев, В.А. Петрова, Б.Н. Манухин //

Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1985. — Т. 99, № 3. — С. 267—269.

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

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

8. Медик В.А. Статистика в медицине и биологии: Руководство / В.А. Медик, М.С. Толмачев, Б.Б. Фишман // В 2-х томах // Под ред. Ю.М. Комарова. — Т. 1. Теоретическая статистика. — М.: Медицина, 2000. — 412 с.

9. Ощепкова О.М. Закономерности развития стрессорных повреждений внутренних органов и их предупреждение производными глицина: Дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1995. — 205 с.

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