

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛИСТОПАДОВА МАРИЯ ВАЛЕНТИНОВНА
КЛИНИКО-БИОФИЗИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ
САРКОИДОЗОМ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО-СТАЦИОНАРНОГО
НАБЛЮДЕНИЯ

14.01.04. - внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
А. А. Пунин

Смоленск , 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Эпидемиология саркоидоза и методы диагностики.....	8
1.2. Состояние гормонального фона у пациентов с саркоидозом	14
1.3. Изучение состояния антиоксидантной системы при саркоидозе органов дыхания	16
1.4. Вопросы психологической реабилитации пациентов с саркоидозом ...	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
2.1. Общая характеристика больных и методов исследования	20
2.2. Методы исследования	27
2.3. Методы статистической обработки результатов.....	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	32
3.1. Анализ распространенности саркоидоза органов дыхания в г. Смоленске	32
3.2. Гормональный статус больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания	38
3.3. Состояние антиоксидантной системы у пациентов с саркоидозом.....	82
3.4. Психологический статус больных саркоидозом органов дыхания	89
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования	99
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Саркоидоз органов дыхания (СОД) давно перестал быть редкой болезнью, его распространенность в настоящее время составляет от 2–5 до 70-80 случаев на 100 тысяч населения в зависимости от этнической, географической принадлежности больных, пола, возраста и ряда других факторов [6, 13, 35, 37, 86, 87]. Рост заболеваемости саркоидозом наблюдается практически во всех городах России от 1,6 на 100 тысяч населения до 15,3 на 100 тысяч населения, отмечается более тяжелое течение заболевания с полиорганностью поражения, ростом числа рецидивов и сокращением случаев спонтанной регрессии [3, 4, 10, 12]. Несмотря на пристальное внимание медицины к этому заболеванию, до настоящего времени остаются непонятными причины его развития, нет устоявшихся представлений по медикаментозной терапии, отсутствуют прогностические критерии течения саркоидоза, что создает сложности в принятии решения о тактике ведения пациента [16, 21, 22, 24, 112].

Проведенные исследования у больных СОД показали заинтересованность нейро-эндокринной системы в развитии и течении заболевания [20, 23, 27]. В частности показано снижение базального глюкокортикоидного фона при саркоидозе, имеются сведения о роли пролактина и половых гормонов в прогрессирование процесса [52, 114, 166, 168]. Однако полученные результаты не позволяют сделать прогностических выводов и зачастую противоречат друг другу.

В последнее время большое внимание уделяется изучению процессов пероксидазного окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма при заболеваниях органов дыхания, в том числе и саркоидозе [38, 50, 105, 175]. Имеется опыт лечения больных природными антиоксидантами, в частности, альфа-токоферолом, однако отсутствует доказательная база

эффективности и обоснованности применения этих препаратов, как в качестве монотерапии, так и при комбинации с другими лекарственными средствами, а полученные результаты зачастую носят противоречивый характер. Публикации с оценкой влияния проводимого лечения на параметры свободно-радикального окисления единичны [17, 76, 79, 96].

Постановка диагноза саркоидоза, проведение дифференциальной диагностики с участием онколога, фтизиатра, хирургов, морфологов значительно влияет на психологическое состояние пациентов с саркоидозом, зачастую существенно повышая уровень тревоги или способствуя развитию депрессии [19, 30, 83, 107]. В литературе опубликовано много работ, доказывающих взаимосвязь психологического состояния больных, их комплаентности и эффективности терапии, однако значимость этих взаимосвязей при саркоидозе легких требует проведения дополнительных исследований [103, 104, 167].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность лечения пациентов с саркоидозом органов дыхания на основе оценки состояния гормонального фона, прооксидантной и антиоксидантной систем крови пациентов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить число выявленных случаев саркоидоза органов дыхания на территории города Смоленска за период 1981-2012 годов;
2. Оценить гормональный статус больных с впервые выявленным саркоидозом по данным уровня кортизола, адренокортикотропный гормон (АКТГ), прогестерона, тиреотропных гормонов;
3. Изучить состояние антиоксидантной системы больных саркоидозом на основании изучения уровня гидроперекисей липидов и антиокислительной ёмкости крови;
4. Оценить психологический статус больных саркоидозом органов дыхания и его изменения на фоне выбранной тактики ведения больных;

5. Выявить дополнительные критерии для выбора терапии у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, основанные на оценке состоянии гормонального фона.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые:

Оценено состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной систем и уровня прогестерона, как факторов прогноза течения заболевания.

Установлено влияние уровня кортизола плазмы крови для всех пациентов независимо от пола; прогестерона у мужчин и женщин репродуктивного возраста на дальнейшее течение заболевания.

Оценена роль гидроперекисей липидов и антиокислительной ёмкости плазмы крови в оценке дисбаланса оксидативной системы, как метода контроля за эффективностью и безопасностью терапии системными глюкокортикоидами у больных саркоидозом.

Обосновано применения антиоксидантов при проведении терапии системными глюкокортикоидами.

Выявлено наличие тревоги и депрессии у пациентов с саркоидозом органов дыхания, наиболее выраженные у женщин старше 40 лет при второй стадии заболевания.

Установлены как рост уровня тревоги и депрессии на фоне назначения системных стероидов, так и эффективность разъяснительных бесед с пациентами для устранения этих нарушений.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Определение уровня кортизола и прогестерона даёт возможность прогнозирования течения саркоидоза.

Использование дополнительных критериев - пороговых значений кортизола, прогестерона, для выбора терапии у пациентов с впервые

выявленным саркоидозом органов дыхания даёт возможность более точного принятия решения о назначении стероидов.

Дополнительное назначение антиоксидантов целесообразно на фоне приёма системных стероидов в связи с нарастанием степени биорадикального оксидативно-антиоксидантного дисбаланса.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Дополнительные критерии прогноза течения саркоидоза - пороговые значения кортизола, прогестерона, позволят персонифицировать диагностический и лечебный подход к пациенту.
2. Комплексный диагностический подход обследования пациентов с саркоидозом, включающий клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также определение уровня кортизола, прогестерона, состояния антиоксидантной системы, психологического статуса, позволяет врачу-терапевту оценить клинический прогноз течения заболевания и своевременной коррекции тактики ведения пациента.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты работы апробированы и внедрены в диагностический алгоритм обследования пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска, ОГБУЗ «Смоленский противотуберкулёзный клинический диспансер»; в учебный процесс кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основные положения работы и ее результаты доложены и обсуждены на 38-й, 39-й, 40-ой, 41-ой и 42-й конференции молодых ученых СГМА (Смоленск, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014); 65-ая научно-практическая

конференция студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» посвящённой 90-летию Белорусского государственного медицинского университета (Республика Беларусь, Минск, 2011), XXI, XXII, XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания (Уфа, 2011, г. Москва, 2012, г. Казань, 2013), областной конкурс молодых учёных (Смоленск, 2011, 2012, 2013), XXXIII межобластная научно-практическая конференция, посвящённая 180-летию со дня рождения Сергея Петровича Боткина «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов» (Смоленск, 2012), всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, «Актуальные проблемы медицинской науки», посвящённой 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова (Ярославль, 2013), международная научно-практическая конференция «Тенденции формирования науки нового времени» (Уфа, 2013), российская научно-практическая конференция молодых учёных с международным участием, посвящённая всемирному дню борьбы с туберкулёзом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулёза взрослых и детей» (Москва, 2014).

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ (статей – 12, тезисов – 5, в центральной печати – 10, в местной печати – 7), (из них 6 статьи в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований), имеется 2 патента на изобретение.

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 62 рисунками и 30 таблицами. Работа состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 75 отечественных и 107 зарубежных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология саркоидоза и методы диагностики

В последние годы проводится много эпидемиологических исследований, которые демонстрируют рост заболеваемости и распространенности саркоидоза во всем мире [46, 100, 115, 137].

Заболеваемость варьирует в зависимости от возраста, пола, места проживания, этнических различий и расовых групп в диапазоне от 2–5 до 70-80 случаев на 100 тысяч населения. Самый высокий уровень заболеваемости отмечен в Швеции, Дании и среди темнокожих представителей США [138, 139, 144, 156]. Реже встречается в Австралии, Испании, Португалии, Индии, Саудовской Аравии, Южной Америке, Юго-Восточной Азии и Китае [142, 120, 180, 181]. На выявляемость саркоидоза существенно влияют диагностических возможностей лечебных учреждений [2, 12, 26, 59]. В Российской Федерации заболеваемость саркоидозом также имеет существенные территориальные различия. Показатели распространённости саркоидоза органов дыхания (СОД) варьируют от 4,5 до 47 на 100 тысяч населения [10, 45, 57, 67, 75], достигая максимальных значений в республике Татарстан (64:100 тыс.).

Истинная оценка распространённости саркоидоза затруднена в связи с низкой выявляемостью легких форм болезни и отсутствием четких критериев выздоровления [25, 29, 31]. При существующем уровне знаний о саркоидозе чаще говорят не об излечении, а о длительной ремиссии заболевания [44, 53, 55, 63].

В заболеваемости саркоидозом имеются гендерные и возрастные различия [73]. Заболевание чаще встречается у женщин и лиц молодого возраста (20-40 лет) [160, 164, 170, 172]. Дебют заболевания не характерен для детей и взрослых старше 65 лет [123, 132, 163, 177]. Некоторые работы

демонстрируют, что имеет место у женщин в возрасте после 50 лет второй пик заболеваемости [91, 99, 101, 108].

В настоящее время для саркоидоза предложены различные классификации, которые отражают преимущественную локализацию процесса, активность текущего воспаления, дебют и особенности течения заболевания, наличие осложнений. Одна из первых классификаций саркоидоза предложена в 1958 году Вурмом (K.Wurm) и основана на 3-х рентгенологических стадиях болезни [36, 58, 70]. В дальнейшем она была частично пересмотрена с выделением V стадий СОД. Однако рентгенологические признаки не в состоянии оценить все особенности изменений, происходящие в организме больного саркоидозом [8, 11, 18, 54].

В настоящее время для постановки диагноза лёгочно-медиастинальной формы саркоидоза все шире используется метод компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки высокого разрешения [5, 15, 40, 47, 179]. Он более информативен в оценке изменений паренхимы легкого, чем рентгенография, однако классификации, основанной на описании данных, полученных при компьютерной томографии, сейчас нет [60, 71, 77, 145, 157]. Создание алгоритма диагностики и классификации саркоидоза на принципе КТ-картины возможно только при наличии единого принципа её оценки [117, 125, 147, 154, 173].

Имеют место внелёгочные локализации поражения при саркоидозе органов дыхания, что весьма затрудняет процесс диагностики, учёта заболеваемости и дальнейшее прогнозирование течения заболевания, и наблюдение пациентов [1, 51, 61, 62, 68].

Классификация А.Г. Хоменко и О. Швайгера (1983) длительное время считалась удобнее и более отражающей суть процесса, так как в ней предусмотрены клиничко-рентгенологические формы саркоидоза в сочетаниях с указанием фазы (активная, регрессии, стабилизации), характера течения процесса (абортное, медленное, прогрессирующее, хроническое) и его осложнений (ателектаз, стеноз бронха, гипопневматоз, дыхательная,

сердечная недостаточность), остаточных изменений после стабилизации или излечения (пневмосклероз, фиброз корней легких, буллезная или диффузная эмфизема, адгезивный плеврит) [70].

Существующие классификации СОД, основанные на рентгенологической картине, становятся всё менее удобными для практикующих врачей. Саркоидоз давно стал по многообразию клинических проявлений рассматриваться как системное заболевание и требуется введение новых критериев, позволяющих принять решение по объему проводимой терапии, в первую очередь требуются критерии для назначения системных стероидов [9, 64, 66, 182]. Это послужило основой для предложений вообще отказаться от рентгенологических стадий заболевания. Кроме того, при наличии минимальных изменений в легких возможны тяжелые функциональные расстройства, связанные с поражением нервной системы, глаз, сердца и других жизненно важных органов [119, 124, 135, 153].

До настоящего момента остаётся проблемой объединение эпидемиологических данных по саркоидозу, так как отсутствует единое мнение по предпочтительной классификации этого заболевания. Предложено достаточно много модификаций существующих классификаций, их дополнений, но стандартизированного, удовлетворяющего все запросы подхода нет [85, 90, 92]. Остаются проблемными вопросы определения активности и прогнозирования течения заболевания [94, 95, 97, 102]. В настоящее время клиническую активность саркоидоза определяют на основании начала заболевания, выраженности симптомов, признаков, непосредственно связанных с заболеванием и наличием потенциальной угрозы жизни [10]. Все маркеры активности относят к потенциальным диагностическим критериям [80, 118, 122, 134, 161]. Говорить об оценке состояния и решении вопроса о тактике ведения пациентов возможно только при обобщающем, суммирующем подходе к известным прогностическим показателям. Некоторые из этих маркеров указывают на прогрессирование

болезни в одном органе, но не позволяют выявить прогрессирования в другом [127, 128, 140, 141, 152].

Из клинических маркеров активности саркоидоза выделяют лихорадку, увеит, узловатая эритема, lupus pernio, изменения рубцов, полиартралгию, спленомегалию, лимфаденопатию, увеличение слюнных и слезных желез, признаки патологии миокарда, паралич лицевого нерва или другие неврологические симптомы, прогрессирование одышки, кашля [10, 48, 93, 151].

Среди лабораторно – инструментальных маркеров отмечают увеличение ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сыворотки крови, гиперкальциемия, ухудшение функции легких, лимфоцитоз и высокое соотношение CD4/CD8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), выявление патологии при электрокардиографии (ЭКГ) и при радиоизотопном исследовании, отклонения в функциональных пробах печени, прогрессирующие изменения при рентгенографии или КТ легких, симптомы «матового стекла» в легких при КТ высокого разрешения, положительные данные радиоизотопного исследования с Ga^{67} , патология при ангиографии глаз с флюоресцеином, поражение головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ, обнаружение костных кист [10, 169, 174, 178].

Во многих исследованиях рентгенографическая стадия саркоидоза рассматривается как прогностический фактор [113, 155, 159]. Так выявление внутригрудной лимфаденопатии не свидетельствует об активности болезни или необходимости начинать лечение, так как тяжелая клиническая картина или поздние осложнения редки для СОД I стадии.

Есть данные, что повышение в сыворотке крови уровня ангиотензинпревращающего фермента, продуцируемого эпителиальными клетками саркоидных гранулем, также является одним из показателей активности процесса [78, 81, 82]. А в некоторых работах говорится о том, что наибольшее значение для оценки неблагоприятного прогноза имеют степень

повышения не только АПФ, но и фактора некроза опухоли α (ФНО α), как одним из факторов формирования системного гранулематозного процесса с внелёгочными поражениями при саркоидозе (печени, почек, сердца, нервной системы и т.д.) [56, 129].

В анализе крови могут быть обнаружены лейкопения, лимфопения. Также проводились исследования по определению морфометрических характеристик циркулирующих моноцитов больных саркоидозом [41]. На основании того, что моноциты обладали низкими значениями фазовой высоты и появлялись в крови в большом количестве, судили об активности текущего воспалительного процесса.

В зарубежных исследованиях определялась связь между фибринолизом, уровнем Д-димера и активностью процесса при системных заболеваниях, в том числе и саркоидозе. Было выявлено увеличение Д-димера у пациентов с впервые выявленным СОД до начала терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [10, 148, 165].

Многие исследования посвящены поиску иммунологических маркёров активности саркоидоза [72, 98, 133, 146, 149]. Есть работы, которые показали наличие достоверной разницы клеточных параметров иммунной системы у больных с выраженными проявлениями процесса, характеризующейся повышением активации Т-клеточного звена иммунной системы, увеличением количества цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и NK-клеток, снижением содержания субпопуляции D4+лимфоцитов, В-лимфоцитов [88, 89, 131]. Данные показатели помогали судить об активности процесса.

Обязательным и достаточно информативным методом для определения активности процесса, объёма функциональных нарушений является спирометрия [121, 126]. Чаще всего используют спирометрию форсированного выдоха с определением объёмов (ФЖЕЛ, ОФВ1 и их соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ) и объёмных скоростей — пиковой (ПОС) и мгновенных на уровне 25%, 50% и 75% от начала форсированного выдоха (МОС25, МОС50 и МОС75). Кроме того, часто применяют среднюю

объёмную скорость на участке от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС25-75). Измерение показателей спирометрии целесообразно проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно при последующем наблюдении. Прогностическими признаками активности саркоидоза (у 35,5% больных) многие авторы считают снижение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) ($FVC < 80\%$ и $FEV1 < 80\%$) [143, 150].

Другие авторы утверждают, что спирометрия, являясь необходимым методом исследования респираторной функции легких, в свою очередь не всегда выявляет нарушения, даже при явных признаках дыхательной недостаточности [8, 10]

Важным методом является измерение диффузионной способности лёгких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода. Но эта методика чаще доступна в пульмонологических или диагностических центрах крупных городов [109, 130].

Отдельно стоит сказать о гистологическом проявлении активности саркоидоза органов дыхания [116, 158, 171]. Характерные гранулемы в субплевральной, периваскулярной, перибронхиальной тканях легких, включая слизистый и подслизистые слои крупных бронхов говорят в пользу активности процесса [74, 111]. Однако имеющие место морфологические сходства активности процесса при саркоидозе и других гранулематозах, к сожалению, ведут к возможностям субъективной ошибки [34, 74].

Таким образом, отсутствие единой методологии в классификации заболевания, диагностических критериях активности процесса и соответственно в лечебной тактике требуют поиска дополнительных информативных методов в диагностике и разработки критериев активности процесса.

1.2. Состояние гормонального фона у пациентов с саркоидозом

В настоящее время саркоидоз рассматривается, как мультисистемное заболевание с вовлечением в гранулематозный процесс, в том числе эндокринных органов: коры надпочечников, гипофизарно-тиреоидной, пролактинсекретирующей систем [8, 10, 65].

Исследования функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы показали различия в исходном глюкокортикоидном статусе пациентов с разной клинико-рентгенологической динамикой патологического процесса. У больных с отсутствием положительной клинико-лабораторной динамики процесса уровень кортизола снижен более значительно, чем у больных с малой и с выраженной положительной динамикой рассасывания гранулематозных изменений в легких. В работе Е.И. Хачатрян показано, что при манифестации саркоидоза по типу синдрома Лефгрена фиксируется более значительное снижение базальной глюкокортикоидной функции надпочечников, чем при малосимптомном начале процесса [69]. Б.И. Дауров рассматривает уровень кортизола ниже 200 н/моль в качестве фактора риска рецидива саркоидоза органов дыхания [20, 21]. В тоже время коллектив авторов Г.Л. Зубович, А.К. Абрамовская и соавт. показали, что содержание кортизола крови у больных саркоидозом мало отличается от нормы, уровень АКТГ определялся резко повышенным при медиастинальной, лёгочной или лёгочно-медиастинальной формах [50]. Имеющие место противоречия не позволяют сделать окончательных выводов о роли кортизола, АКТГ и требуют дальнейшего изучения для определения их места в комплексной оценке состояния больных саркоидозом.

Аналогичные противоречия выявлены при изучении гормонов щитовидной железы у пациентов с саркоидозом [50, 69, 162, 176]. Ранние работы по оценке роли гормонов щитовидной железы в оценке статуса больного саркоидозом указывали на значительные нарушения регуляции

гомеостаза тиреоидных гормонов. В работе Е.И. Хачатрян показано, что функциональное состояние тиреоидной системы у больных саркоидозом характеризуется повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и снижением уровня свободной фракции трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови, а также более высокой частотой случаев хронического аутоиммунного тиреоидита (31%), против 2-11% в популяции. Эти данные послужили основанием для рекомендаций по назначению тиреоидных препаратов, наряду со стероидной терапией, при сочетании СОД и хронического аутоиммунного тиреоидита [69].

В тоже время в работе Г.Л. Зубович, А.К. Абрамовской и соавторов показано снижение уровня Т3 и тироксина (Т4) при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов, а в процессе лечения положительных сдвигов уровня тиреоидных гормонов не было установлено. По мнению авторов, сочетание гипотиреоза и саркоидоза органов дыхания является прогностически неблагоприятным критерием для течения заболевания и является одним из факторов риска рецидивов [50].

Вопрос взаимодействия между репродуктивными органами и иммунной системой при саркоидозе остается мало изученным. Большинство случаев саркоидоза органов дыхания у женщин происходит в возрасте 20-30 лет, затем после 40 лет [10]. Это послужило одной из причин активного обсуждения возможной взаимосвязи гормонального фона пациентов с развитием и течением саркоидоза. В литературе имеются данные о влиянии дисфункции яичников на формирование гранулем в легком [168]. В ряде работ показано, что разрешение саркоидоза у женщин медленнее происходит в постменопаузе. Имеются наблюдения по изменениям в течении саркоидоза, при наступлении беременности или в послеродовом периоде [10, 114]. В работе М. Shirai, А. Sato, К. Chida было показано позитивное влияние эстрадиола, и прогестерона на гранулематозный процесс в легком. Это позволило авторам предположить, что дефицит овариальных гормонов может быть ответствен за усиление гранулематозного воспалительного

процесса [168].

В работе Е.И. Хачатрян показана взаимосвязь между генерализацией саркоидного процесса и уровнем гормона передней доли гипофиза - пролактина. Авторы рассматривают уровень пролактина в сыворотке крови как дополнительный критерий, свидетельствующий о вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС), что особенно актуально в диагностике нейросаркоидоза [69].

В настоящий момент многие специалисты, занимающиеся проблемой саркоидоза, высказывают мнение о необходимости выделения фенотипов больных среди общей массы пациентов, основанных на комплексной оценке статуса половых гормонов больного [10, 73]. Имеющие данные по кортизолу, АКТГ, тиреотропным, половым гормонам не носят системного характера, подчас противоречивы и требуют дальнейшего изучения для определения их роли в развитии и течении заболевания.

1.3. Изучение состояния антиоксидантной системы при саркоидозе органов дыхания

Значимость механизмов антиоксидантной защиты в патогенезе гранулематозных болезней лёгкого у человека остается открытой для исследования в настоящее время. Некоторые авторы исходили из того, что патогенез гранулематозных болезней связан со сложными клеточными иммунными реакциями, а активация основных типов клеток, вовлеченные в формирование гранулемы - CD4⁺ Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги, моноциты и эпителиальные клетки приводит к генерации свободных радикалов [43, 106, 175]. Предполагается, что свободные радикалы могут играть центральную роль при гранулематозах. В контексте местного процесса нейтрофилы и макрофаги локально производят суперокисные анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы, которые действуют

как оксиданты на соседние клетки [43, 50, 76].

Методом люминолзависимой хемилюминесценции было показано увеличение показателей генерации активных форм кислорода (АФК) альвеолярными макрофагами и лейкоцитами крови у больных саркоидозом и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Полученный результат послужил обоснованием включения антиоксидантов в терапию саркоидоза органов дыхания [43]. Рекомендации по целесообразности использования антиоксидантов в комплексной терапии больных саркоидозом представлены во многих работах. Прием антиоксидантов способствовал более быстрой нормализации показателей перекисно-антиоксидантной системы организма, более выраженной клинико-рентгенологической положительной динамики процесса. Витамин Е способен нормализовать процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, препятствуя окислению ненасыщенных липидов и повышать антиоксидантную защиту организма [9, 10].

Для расчета индекса окислительного стресса ряд авторов использовали 8-изопростан, который измеряли в выдыхаемом воздухе больных саркоидозом. В работе было показано увеличение 8-изопростана только у пациентов с признаками активности процесса, что послужило основанием для его использования в качестве индикатора активности легочного саркоидоза [76].

При саркоидозе органов дыхания наблюдается повышение интенсивности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантной обеспеченности организма. Это играет важную роль в механизмах повреждения мембран и развития пневмофиброза. Уровни продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови повышались в 2-3 раза по сравнению с нормой [50]. На фоне проводимой терапии, особенно ГКС, наблюдалась отрицательная динамика со стороны перекисного окисления липидов. На этом основании были разработаны критерии дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

Имеющиеся в распоряжении ученых знания об участии окислительного стресса в формировании саркоидоза органов дыхания не являются исчерпывающими для формирования выводов и актуальной задачей является их дальнейшее пополнение для последующего обобщения и интерпретации с учетом стадии, активности процесса и проводимой медикаментозной терапии.

1.4. Вопросы психологической реабилитации пациентов с саркоидозом

Саркоидоз оказывает влияние на все виды активности как физическую, психологическую, так и социальную. Ограничения в психо-социальной сфере превосходят по своей выраженности ограничения функционального статуса, существенно снижая качество жизни человека [10, 19].

Анкетирование больных саркоидозом при помощи опросника качества жизни WHOQOL-100 показало снижение показателей благополучия за счет испытываемой боли и дискомфорта, усталости, снижения активности, проблем с нарушением сна. В рамках шкалы психологического благополучия больные саркоидозом испытывали значительно больше отрицательных эмоций, чем положительных. У пациентов страдала самооценка, им труднее было концентрировать внимание, нарушались память и мышление, трудоспособность. Особенно подвержены этим нарушениям женщины, одинокие пациенты, лица с низким уровнем образования, при наличии синдрома хронической усталости, клинических проявлениях болезни (эритемы, кашля, одышки, температурной реакции), низкой диффузионная способность легких и показателях ФВД [10, 104, 136].

Когда проводилось сравнительное исследование качества жизни больных саркоидозом и больных со сходными симптоматикой заболеваниями, было выявлено максимальное сходство в психологическом состоянии с больными активным туберкулезом легких и хроническими дерматозами [10, 19, 110].

Были сделаны выводы, что в связи со значимостью психологических проблем, возникающих у больных саркоидозом органов дыхания, необходимо подключение психолога к работе с пациентами [19]. Во многих работах демонстрировалась связь утомляемости пациентов с саркоидозом и выраженности у них уровня тревоги и депрессии, а также польза психологической реабилитации у группы данных больных.

Многие авторы отмечают, что значимое влияние на формирование, клиническое течение и эффективность лечения саркоидоза оказывают такие клиничко-организационные факторы как своевременность обращения за медицинской помощью и длительность постановки диагноза, продолжительность заболевания, форма, стадия заболевания, наличие сопутствующей патологии и осложнений [83]. Было доказано, что молодые пациенты с саркоидозом заслуживают особой психологической поддержки. В плане же клинических проявлений заболеваний отмечалось, что одышка – важный симптом в прогнозировании тревоги и депрессии.

Тревога, депрессия, общее психо-эмоциональное состояние можно отнести к факторам, усугубляющим течение заболевания. Проведено исследование в Лейпцигском университете, которое продемонстрировало, что у пациентов с саркоидозом уровень тревоги и депрессии значительно больше, чем в общей популяции [83].

В доступных источниках литературы, посвященных исследованию психологического состояния больных саркоидозом, не рассмотрена конкретная взаимосвязь уровня тревоги, депрессии с полом, возрастом, объёмом поражения органов и систем, а также проводимым в дальнейшем лечением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных и методов исследования

Аналізу подвергнуты 205 случаев саркоидоза на территории Смоленской области за период с 1981 по 2012 год. Для обработки данных использовались 101 амбулаторная карта пациентов Смоленского областного противотуберкулёзного диспансера и 104 истории болезни пациентов пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1».

В клиническую часть работы были включены 65 больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, проходивших обследование и лечение на базе отделения пульмонологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1», и 45 человек без патологии органов дыхания, составившие контрольную группу при анализе результатов лабораторных исследований.

Лабораторные методы исследования (содержание ТТГ, Т3, Т4, кортизола, АКТГ, прогестерона в сыворотке крови) выполнены методом иммуноферментного анализа на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России при помощи стандартных тест – наборов.

Исследования по оценке состояния антиоксидантной системы крови: гидроперекиси липидов (ГПЛ) и антиокислительная ёмкость (АОЕ) проведены на базе проблемной научно-исследовательской лаборатории клинической биофизики и антиоксидантной терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Верификация диагноза осуществлялась на основании клинико-лабораторных, функциональных, рентгенологических и эндоскопических данных, а также в 40% случаев из 65 пациентов - гистологическом исследовании ткани легкого.

Возрастной и половой состав пациентов представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Пол и возраст у больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания

	Пол		Возраст		Всего пациентов
	Муж	Жен	до 40 лет	41 год и старше	
Всего	41%(27)	59%(38)	54%(35)	46%(30)	100% (65)

Больные были разделены нами на 2 основные группы.

Первую группу составили 23 пациента с впервые выявленным саркоидозом, которые по результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования имели критерии неблагоприятного течения заболевания: кашель, одышка, поражение нескольких органов и систем с клиническими проявлениями, длительный субфебрилитет; лимфопения, палочкоядерный сдвиг; гиперкальциемия, повышение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ); снижение ОФВ1 и ЖЕЛ до 70% от должных и ниже; рентгенологические признаки: II В-Г, III стадии по Wurm; бронхоскопические признаки (стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидные поражения слизистой бронхов); внелегочные проявления: lupus pernio, задний увеит, тахикардия в течение длительного времени, неврологические признаки без паралича Белла, нефролитиаз, гиперспленизм. Данная группа пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями подлежала терапии системными глюкокортикостероидами [10, 84].

Вторую группу составили 42 человека с малыми или умеренными проявлениями болезни, не подлежащие лечению системными стероидами согласно существующим рекомендациям по лечению саркоидоза [10].

При распределении больных по рентгенологическим стадиям мы пользовались классификацией Wurm в модификации А.Е.Рабухина: I стадия заболевания - пациенты с поражением внутригрудных лимфатических узлов;

II стадия саркоидоза - наличие в легких ретикулярных изменений или рассеянных очагов различной величины и формы при отсутствии выраженного фиброза с увеличением или без увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов; III стадия – доминирование фиброзного процесса в легких как исход длительно существующих интерстициальных, очаговых или фокусных изменений.

Включенные в работу пациенты имели 1-2 стадии заболевания (23 человека с I стадией и 42 - со 2 стадией процесса).

Среди пациентов первой группы были представлены случаи поражения органов дыхания в сочетании с поражением глаз (2 человека), нервной системы (7), печени (5), щитовидной железы (9), саркоидозом кожи, за исключением узловатой эритемы (4) (табл. 2.2).

Общими клиническими симптомами, не имеющими различий между группами, явились: кашель (26% случаев), одышка (18%), слабость (60%), субфебрилитет (38%), артралгии (32%) (табл. 2.2).

Синдром Лефгрена рассматривался, как симптомокомплекс, не требующий назначения терапии кортикостероидами (табл. 2.2).

Таблица 2.2 - Частота клинических проявлений саркоидоза органов дыхания

Клинические проявления	Характер процесса							
	Первая группа (n=23)				Вторая группа (n=42)			
	Количество больных							
	Абс	Отн	95% ДИ min	95% ДИ max	Абс	Отн	ДИ min	ДИ max
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кашель	11	0,48	0,23	0,66	6	0,14	0,059	0,26
Одышка	11	0,48	0,23	0,66	1	0,02	0,001	0,11

Продолжение таблицы 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Слабость	20	0,87	0,38	0,96	19	0,26	0,14	0,39
Субфебрилитет	6	0,26	0,1	0,45	19	0,26	0,14	0,39
Артралгии	3	0,13	0,033	0,3	18	0,43	0,25	0,57
Синдром Лефгрена	0	0	0	0	15	0,36	0,19	0,49
Кожные проявления, помимо узловой эритемы	4	0,17	0,054	0,35	0	0	0	0
Поражение глаз	2	0,09	0,054	0,35	0	0	0	0
Поражение нервной системы	7	0,3	0,13	0,49	0	0	0	0
Поражение печени	5	0,22	0,08	0,4	0	0	0	0
Поражение щитовидной железы	9	0,39	0,18	0,58	0	0	0	0

Дизайн исследования

Исследование было проведено в два этапа.

Первый этап. Изучение распространенности саркоидоза органов дыхания на территории г. Смоленска по материалам амбулаторных карт и историям болезни госпитализированных больных.

Второй этап. Изучение особенностей клинического течения саркоидоза органов дыхания при оценке результатов трёх последовательных визитов пациентов (табл. 2.3).

На первом визите анализировались особенности дебюта заболевания:

начало процесса (острое, подострое, латентное), наличие клинических проявлений, системность поражения, функциональные нарушения, изменения лабораторных показателей у пациентов СОД в момент его выявления, рентгенологическая картина. Гормональный фон оценивался на основании результатов определения гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), кортизола, АКТГ, прогестерона. Состояние антиоксидантной системы изучалось по уровню ГПЛ и АОЕ сыворотки крови. После обследования принималось решение о назначении терапии. Выполнялось анкетирование пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

На втором визите через 6 месяцев проводимой терапии вновь исследовался уровень ГПЛ и АОЕ сыворотки крови и проводилось повторное анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии,

На третьем визите через 12 месяцев уточняли наличие или отсутствие активности процесса в ходе повторного стационарного обследования, определяли эффективность проведенной терапии, а также исследовали уровень Т3, Т4, ТТГ, кортизола, АКТГ, прогестерона, ГПЛ и АОЕ сыворотки крови. Выполнялось третье анкетирование пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Таблица 2.3 - Этапы обследования пациентов с саркоидозом органов дыхания

Вид исследования	Сроки наблюдения больных с впервые выявленным саркоидозом органов грудной клетки		
	При поступлении	6 месяц	12 месяцев
1	2	3	4
Клиническое обследование*	+	+	+
Лабораторная диагностика*	+	+	+
ЭКГ, ФВД*	+	+	+

Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4
Рентгенологическое исследование или КТ органов грудной клетки*	+	+	+
УЗИ внутренних органов	+	-	+
ФБС, ФГДС**	+	-	-
Т3, Т4, ТТГ, кортизол, АКТГ, прогестерон методом ИФА	+	-	+
ГПЛ и АОЕ сыворотки крови	+	+	+
Анкетирование по шкале HADS	+	+	+

Примечание: * - проводилось через 6 месяц для контроля общего состояния пациента, выявления побочных эффектов от проводимой терапии.

** - проводится однократно, перед началом лечения для решения вопроса о наличие сопутствующей патологии

Обследованные больные с СОД были распределены на две клинические группы в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Критерии распределения пациентов с саркоидозом органов дыхания по клиническим группам

Первая группа	Вторая группа
<p>1. Клинические признаки: наличие кашля, одышки, наличие поражения нескольких органов и систем с клиническими проявлениями, длительный субфебрилитет;</p> <p>2. Лабораторные признаки: лимфопения, палочкоядерный сдвиг; гиперкальциемия, повышение активности ферментов АЛТ, АСТ;</p> <p>3. ФВД: снижение ОФВ1 и ЖЕЛ до 70% от должных и ниже на момент выявления;</p> <p>4. Рентгенологические признаки: рентгенологические стадии II В-Г, III по Wurm;</p> <p>5. Бронхоскопические признаки: стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидные поражения слизистой бронхов;</p>	<p>1. Клинические признаки: бессимптомность болезни, острое или подострое начало с высокой температурой тела, синдром Лефгрена, отсутствие внелегочных поражений;</p> <p>2. Лабораторные признаки: общие анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме, сохранение туберкулиновой чувствительности;</p> <p>3. ФВД: показатели в норме;</p> <p>4. Рентгенологические признаки: рентгенологическая стадия I, реже – II А-Б по Wurm;</p> <p>5. Бронхоскопические признаки: без патологии;</p> <p>6. Внелегочные проявления: erythema nodosum.</p>

Продолжение таблицы 2.4

6. Внелегочные проявления: <i>lupus</i> <i>renis</i> , задний увеит, тахикардия в течение длительного времени, неврологические признаки без паралича Белла, нефролитиаз, гиперспленизм.	
---	--

Контрольная группа

Мужчины в возрасте от 20 до 46 лет без патологии со стороны органов дыхания, эндокринной системы – 15 человек.

Женщины репродуктивного возраста от 19 до 42 лет без патологии со стороны органов дыхания и эндокринной системы – 15 человек.

Женщины в период менопаузы в возрасте от 43 до 67 лет без патологии дыхательной и эндокринной систем – 15 человек.

Создание данных групп контроля было необходимо для анализа полученных результатов по уровню прогестерона крови у пациентов с саркоидозом органов дыхания.

2.2. Методы исследования

1. *Общеклинические* (жалобы, анамнез, осмотр и физикальное обследование больного).

2. *Лабораторные методы исследования* включали в себя определение клинических анализов крови, мочи, мокроты; биохимическое исследование крови: билирубины, АЛТ, АСТ, общий белок и его фракции, кальций,

натрий, калий, холестерин, мочеви́на, глюкоза; исследование мокроты с целью обнаружения микобактерий туберкулеза. Туберкулиновая чувствительность исследовалась пробой Манту с 2 ТЕ и DST (диаскинтест).

3. *Инструментальные* (рентгенография, томография, компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК), исследование ФВД, электрокардиография, фибробронхоскопия (ФБС), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, щитовидной железы.

4. *Консультация смежных специалистов* при необходимости: окулиста, невролога, эндокринолога, дерматолога.

5. *Методом иммуноферментного анализа* при помощи стандартных тест – наборов в сыворотке крови, взятой натощак в 9 утра определялся уровень ТТГ, Т3, Т4, кортизола, АКТГ, прогестерона. У женщин продуктивного возраста, учитывалась фаза менструального цикла – кровь забиралась на 20 – 21-ый день цикла.

6. *Метод активированной родамином Ж хемилюминесценции (ХЛ)* для определения гидроперекисей липидов (ГПЛ), и суммарной антиокислительной ёмкости (АОЕ) использовался в присутствии двухвалентного железа. Исследование выполнялось на хемилюминометре BRR-02. Измерение проводилось при 37С и постоянном перемешивании механической мешалкой. Для изучения динамики ГПЛ и АОЕ в качестве контроля использовали суспензию желточных липопротеидов (ЖЛП). В кювету помещали суспензию ЖЛП в объеме 0,5 мл, содержащую 5 мг фосфолипидов, 0,1 мл 1% раствора родамина Ж, доводили объем до 5,6 мл фосфатным буфером (25% KH_2PO_4) с $\text{pH} = 7,7$; затем в систему добавляли 0,1 мл дистиллированной воды. Для инициирования ХЛ вводили 0,5 мл 25%

раствора FeSO_4 . Получали стандартный сигнал быстрой и медленной вспышки ХЛ, представленный на рисунке 2.1.

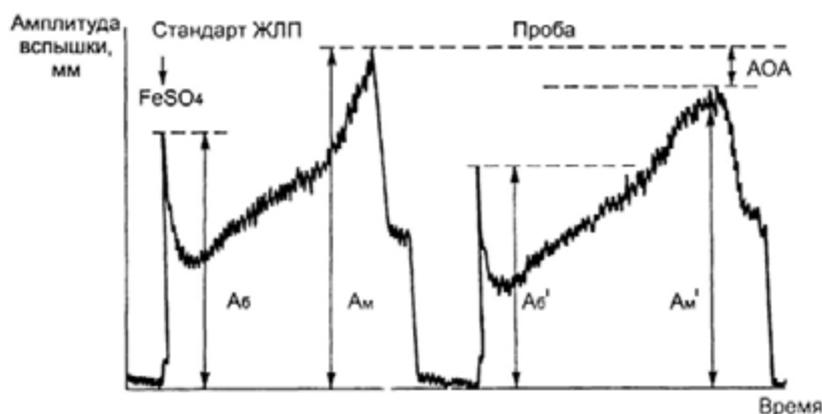


Рисунок 2.1. Хемилюминесценция сыворотки крови

Амплитуда быстрой вспышки (Аб) отражает уровень гидроперекисей липидов в системе ЖЛП, а амплитуда медленной вспышки (Ам) соответствует общему уровню накопившихся продуктов пероксидации [49].

Затем исследование повторялось, но вместо дистиллированной воды добавляли 0,1 мл биологической пробы – сыворотки крови. Добавление биологических образцов вызывало изменение Аб и Ам вспышки ХЛ на некоторую величину относительно исходной стандартной. Расчет уменьшения интенсивности быстрой вспышки ХЛ, а значит, ГПЛ в системе ЖЛП после добавления сыворотки крови (ХЛ-ПЛ) производился в относительных единицах по формуле [49]:

$$\frac{\text{Аб пробы} \times 100}{\text{Аб ЖЛП}}$$

$$\text{Аб ЖЛП}$$

Расчет суммарной АОЕ сыворотки крови также проводился в относительных единицах по Ам пробы и Ам ЖЛП. Изменение Ам вспышки сыворотки крови обратно пропорционально суммарной АОЕ, поэтому для удобства анализа результатов использовалась формула [49]:

$$\frac{(\text{Ам ЖЛП} - \text{Ам пробы}) \times 100}{\text{Ам ЖЛП}}$$

$$\text{Ам ЖЛП}$$

Для математической оценки степени выраженности оксидативно-

антиоксидантного дисбаланса рассчитывался коэффициент К, отражающий отношение средних значений ГПЛ (% от нормы) к средним значениям АОЕ (% от нормы). При отсутствии дисбаланса коэффициент К равен 1, при значении К от 1,1 до 1,25 говорили об умеренной выраженности дисбаланса, при $K \geq 1,26$ - значительной [49].

За значение нормы принимались цифры, рассчитанные из показателей ГПЛ и АОЕ группы контроля базы ПНИЛ клинической биофизики и антиоксидантной терапии Смоленской государственной медицинской академии. Для ГПЛ этим значением было 63,95 отн.ед., а для АОЕ – 32 отн.ед [49].

7. *Анкетирование* для выявления и оценки уровня депрессии и тревоги с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, разработанной Zigmond A.S. и Snaitth R.P. (HADS).

Преимуществом данной методики является простота применения и обработки, что делает её удобной для первичного выявления психологических изменений у пациентов (скрининга). По балльной системе выделяли нормальный уровень показателей, субклинически и клинически выраженную тревогу или депрессию.

Лечение

Первая группа пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями в дальнейшем подлежала терапии системными глюкокортикостероидами per os ежедневно с начальной дозы 0,5 мг/кг/сутки со снижением по 5 мг в 6-8 недель. Второй группе не требовалось проведение терапии ГКС и была назначена альтернативная схема лечения пентоксифиллином 200 мг 3 раза в день, делагилом 250 мг 1 раз в день и витамином Е 600 мг 1 раз в день на протяжении 12 месяцев.

2.3. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась в оригинальной базе данных с использованием программы Microsoft Excel 2003.

Для описания качественных показателей использованы следующие характеристики: количество (n), абсолютные и относительные (%) частоты, доверительный интервал (ДИ). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий согласия χ^2 (Пирсона). В нашем случае все распределения носили ненормальный характер, поэтому для описания центральной тенденции мы использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля) [14, 28, 32, 33].

Для выявления типичности у качественных признаков использовался точный биномиальный критерий Фишера. Проверка гипотезы о существовании статистически значимых различий между двумя несвязанными выборками осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни. При сравнении более чем двух несвязанных выборок использовался критерий Краскелла - Уоллиса с последующим применением критерия Данна. При сравнении двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона. Для выявления статистически значимых различий в более чем двух связанных выборках использовался критерий Фридмана, с последующим применением критерия Ньюмена – Кейлсла [14, 39]. Для вычисления пороговых значений показателей проводилось сравнение групп с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Определялись максимальные дивергенции между распределениями с последующей проекцией их на ось значений для вычислений пороговых показателей. Относительно полученных значений распределения разбивались на две градации. Таким образом, каждое распределение было приведено к номинальной дихотомической шкале. Затем с помощью точного биномиального критерия Фишера выявлялась типичность проявления признака как внутри каждой группы, так и после объединения результатов относительно пороговых значений [14, 28].

Все статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $\alpha=0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ распространенности саркоидоза органов дыхания в г. Смоленске

За анализируемый период времени с 1980 по 2012 годы распространенность саркоидоза органов дыхания претерпела существенные изменения, увеличившись 15 раз и достигнув уровня 5,4 на 100 тыс. населения (рис. 3.1).

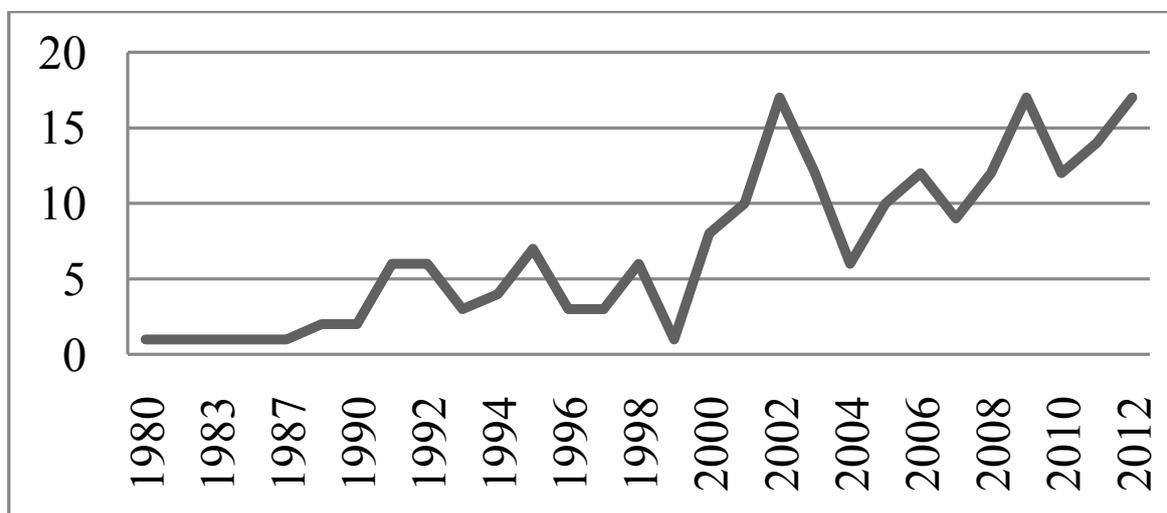


Рисунок 3.1 Число выявленных случаев саркоидоза органов дыхания в г. Смоленске с 1980 по 2012 годы (абсолютное число пациентов)

Отмечен рост регистрируемых случаев саркоидоза с 2000-го года, достигая пика к 2002 году (4,9 на 100 тыс. населения). В 2003 году была упразднена VIII группа диспансерного наблюдения (приказ МЗ России № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ»), в которую входили больные саркоидозом, что отразилось на динамике выявления [42].

Возрастной и половой состав пациентов представлен в таблице 3.1, рисунке 3.2.

Таблица 3.1 - Характеристика больных саркоидозом по возрасту и полу

Возрастные группы	Число больных %(абс)	в том числе женщин % (абс)	в том числе мужчин % (абс)
20-30	33,6% (69)	55% (38)	45% (31)
31-40	27,3% (56)	69% (39)	31% (17)
41-50	21,9% (45)	80% (36)	20% (9)
51-60	13,6% (28)	85% (24)	15% (4)
61 и старше	3,6% (7)	100% (7)	0
Всего	100% (205)	70% (144)	30% (61)

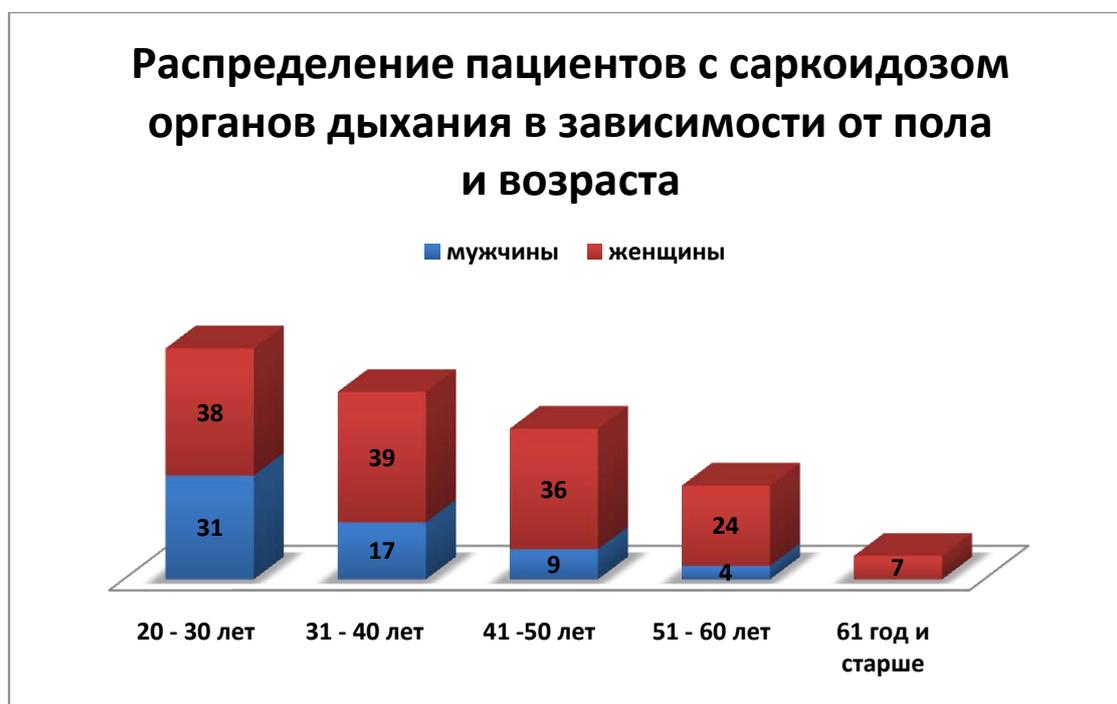


Рисунок 3.2 Возрастно–гендерное распределение пациентов с саркоидозом органов дыхания

При анализе структуры заболеваемости по полу установлено, что подавляющее большинство заболевших – женщины (144 человека, 70%).

Возрастное распределение среди пациентов выглядит следующим образом: пик заболеваемости у мужчин отмечается в возрасте 24-39 лет (Me (Q1-Q3) –30 (24–39)); у женщин - в возрастной группе 30-49 лет (Me (Q1-U3) – 39 (30–49)).

Соотношение рентгенологических стадий саркоидоза у мужчин и женщин было одинаковым. При разделении по возрастному критерию наблюдалось преобладание в группе до 40 лет рентгенологической стадии I (внутригрудная лимфаденопатия без вовлечения в процесс лёгочной паренхимы). В возрастной группе старше 41 года увеличивалась доля II стадии СОД (поражение паренхимы лёгкого с/без внутригрудной лимфаденопатии) (табл. 3.2, рис. 3.3).

Таблица 3.2 - Характеристика больных СОД по рентгенологическим стадиям (по Wurm) в зависимости от пола и возраста

Рентгенологическая стадия СОД	Число больных % (абс)	Разделение по полу		Разделение по возрасту	
		женщины % (абс)	мужчины % (абс)	до 40 лет % (абс)	41 год и старше % (абс)
0 стадия	1,3% (2)	1,4% (2)	0	0	2,5% (2)
I стадия	53%(109)	55,6% (80)	47,5% (29)	60% (75)	42,5% (34)
II стадия	43,3% (89)	40,2% (58)	50,8% (31)	36,8% (46)	53,75% (43)
III стадия	2,4% (5)	2,8% (4)	1,7% (1)	3,2% (4)	1,25% (1)
Всего	100% (205)	100%(144)	100% (61)	100% (125)	100% (80)

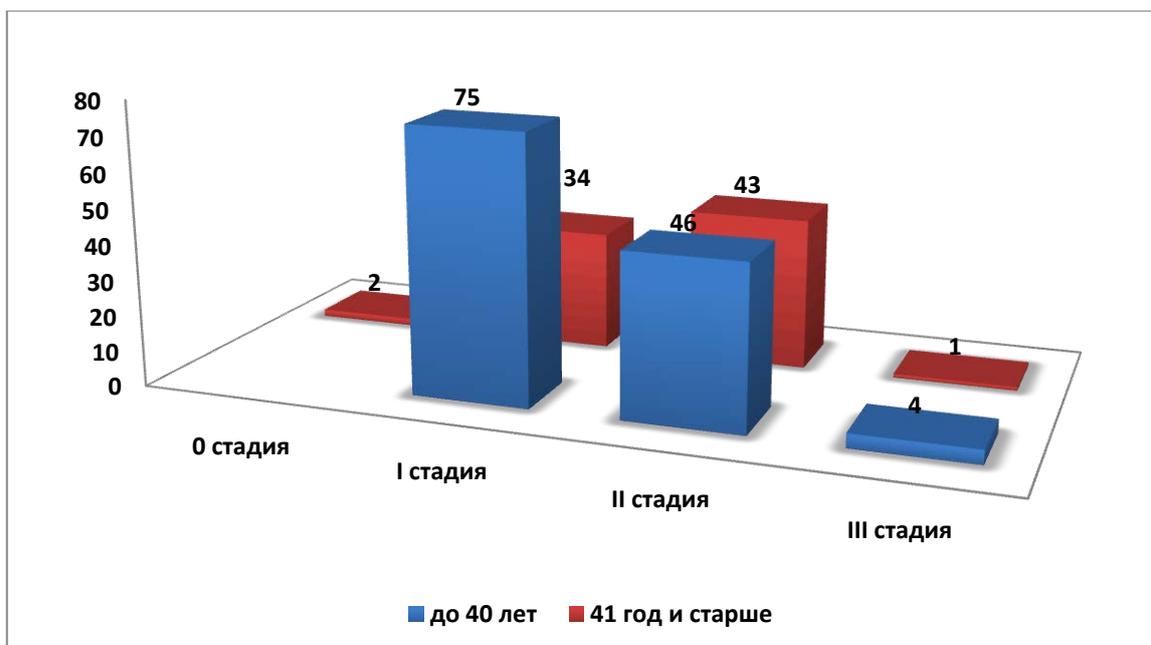


Рисунок 3.3 Возрастное распределение при разных рентгенологических стадиях саркоидоза органов дыхания

Генерализация саркоидного процесса (полиорганность поражения с вовлечением кожи, глаз, щитовидной железы, печени, центральной и/или периферической нервной системы) наблюдалась у 39 из 205 пациентов, или в 19% случаев.

Нами была проанализирована организация процесса обследования больных с подозрением на саркоидоз органов дыхания (табл. 3.3). С 2003 года после вывода данной группы больных из-под контроля противотуберкулёзной службы наблюдением пациентов занялось поликлиническое звено, главным образом, участковые терапевты. Ожидаемым результатом было бы увеличение числа направленных ими больных с подозрением на СОД на амбулаторном приёме. Но при анализе историй болезни пациентов с 2004 года было выявлено, что процент направленных участковыми терапевтами составил всего лишь 19% от общей массы госпитализаций в пульмонологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1».

Таблица 3.3 Анализ направлений на госпитализацию пациентов с подозрением на саркоидоз органов дыхания с 2004 по 2012 гг.

Кем направлен пациент на госпитализацию для обследования в стационар	Количество впервые выявленных пациентов с СОД % (абс)
Участковый терапевт	19% (21)
Онколог	12,7% (14)
Хирург	2,7% (3)
Ревматолог	7,3% (8)
Пульмонолог	7,3% (8)
После прохождения планового профосмотра	13,7% (15)
Самостоятельное обращение	37,3% (41)
Всего	100% (110)

Была проанализирована ситуация, сложившаяся в плане гистологической верификации СОД в г. Смоленске (рис. 3.4). В 2005 году U.Costabel выделил критерии постановки диагноза «саркоидоз»: сопоставимость клинической и рентгенологической картины, наличие безказеозной гранулемы и отрицательные результаты исследований материала на бактерии и грибы. Главным пунктом в дифференциальной диагностике была и остается гистологическая верификация путём проведения биопсии. Анализ данных продемонстрировал, что до 2009 года количество пациентов с СОД, которым диагноз был установлен после биопсии, составляло 3-4 человека в год. В 2010-2012 наметилась тенденция к увеличению процента гистологической верификации диагноза.



Рисунок 3.4 Проведение биопсии с целью гистологической верификации диагноза саркоидоза органов грудной клетки в г. Смоленске с 2006 по 2012гг.

Выявленная тенденция к увеличению процента гистологической верификации диагноза требует дальнейшего контроля и разъяснения пациентам риска в плане ошибочной постановки диагноза только на основании клиничко-рентгенологической картины заболевания.

Мы проанализировали частоту встречаемости больных СОД с острым дебютом заболевания, по типу синдрома Лефгрена (лихорадка, увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), полиартралгия и узловатая эритема), в общей когорте выявленных пациентов. Процентная доля их составила 27% (56 пациентов из 205) (рис. 3.5).

В плане ведения и наблюдения данной группы больных стоит отметить, синдром Лефгрена не может быть ни показанием к применению ГКС, ни хорошим прогностическим фактором [10]. Эти пациенты требуют такого же наблюдения и контроля, как и больные с подострым и латентным течением саркоидоза органов дыхания.



Рисунок 3.5 Соотношение вариантов клинического дебюта саркоидоза органов дыхания

3.2. Гормональный статус больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания

Анализ уровня кортизола у пациентов саркоидозом органов дыхания

С целью изучения глюкокортикоидного статуса у больных с саркоидозом органов дыхания и его изменений на фоне выбранной терапии нами был оценен базальный уровень кортизола в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа при помощи стандартных тестов.

Всего у 65 пациентов с впервые выявленным СОД медиана уровня кортизола составила 428 нмоль/л с межквартильным размахом 321 -535,25 нмоль/л.

Для выявления значимых различий во множестве несвязанных групп, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Крускала - Уоллиса. Нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий

была отвергнута на уровне значимости $\alpha=0,05$, что позволило затем применить критерий Данна для попарного сравнения групп.

При формировании групп с неблагоприятным течением саркоидоза и без было выявлено, что уровень кортизола сыворотки крови до лечения статистически значимо ниже у мужчин и женщин, которым показана терапия ГКС (табл. 3.4, 3.5).

Таблица 3.4 - Уровень кортизола у мужчин с впервые выявленным СОД

Показатель (нмоль/л)	Мужчины (n=27)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=10)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=17)
Кортизол	257* (155,75-286,75)	527* (452-732)

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении между группами

Таблица 3.5 - Уровень кортизола у женщин с впервые выявленным СОД

Показатель (нмоль/л)	Женщины (n=38)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=13)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=25)
Кортизол	325* (202,8-372,8)	460* (392-545)

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении между группами

При этом не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами женщин и мужчин, с неблагоприятными прогностическими признаками, и между подгруппами с благоприятным течением процесса, что

позволило объединить данные подгруппы для дальнейшего статистического анализа и выделения порогового значения уровня кортизола (табл. 3.6, рис. 3.6).

Таблица 3.6 - Уровень кортизола у общей когорты пациентов с впервые выявленным СОД

Показатель (нмоль/л)	Первая группа (мужчины+женщины) Me (Q1-Q3) (n=23)	Вторая группа (мужчины+женщины) Me (Q1-Q3) (n=42)
Кортизол	275,5* (176,5-347,25)	483* (419-636,25)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

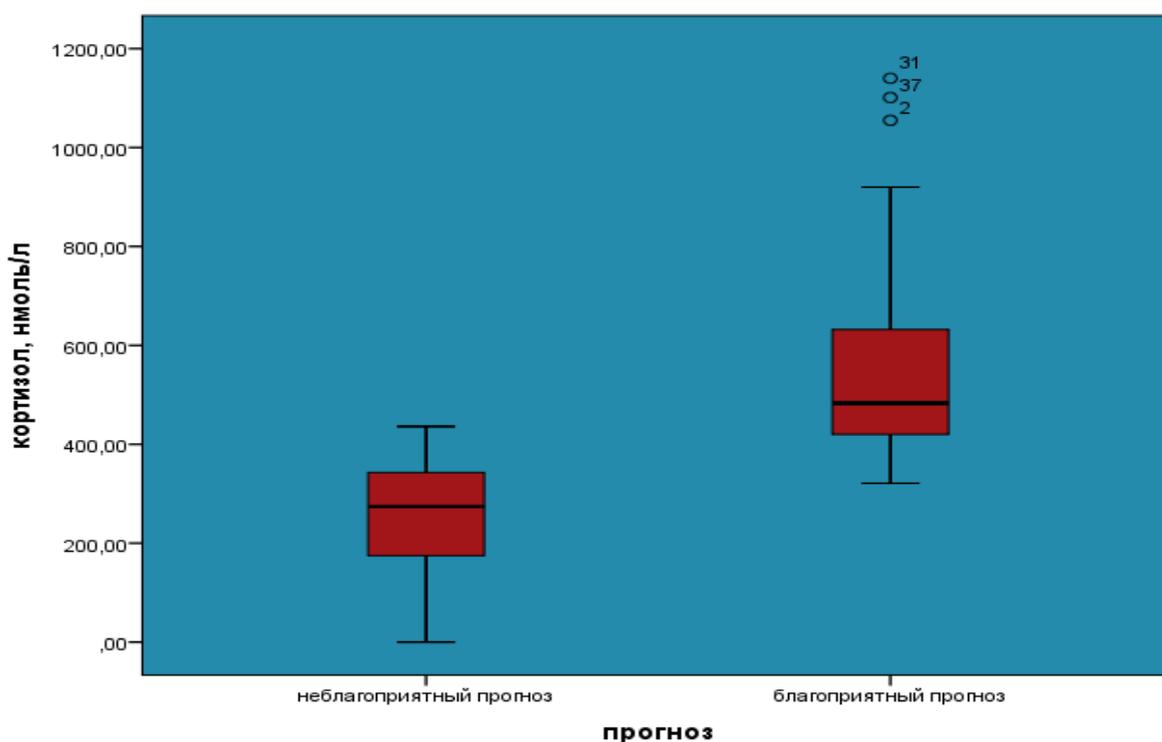


Рисунок 3.6 Уровень кортизола у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в зависимости от дальнейшего прогноза заболевания

Сравнение групп проводилось с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Определялись максимальные дивергенции между распределениями с последующей проекцией их на ось значений для вычислений пороговых показателей. Относительно полученных значений распределения разбивались на две градации. Таким образом, каждое распределение было приведено к номинальной дихотомической шкале. Затем с помощью точного биномиального критерия Фишера выявлялась типичность проявления признака как внутри каждой группы, так и после объединения результатов относительно пороговых значений. Все статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $\alpha=0,05$.

В результате проведенного статистического анализа было выявлено пороговое значение уровня кортизола равное 405 нмоль/л, которое даёт возможность ориентироваться в выборе дальнейшей тактики лечения пациентов с саркоидозом органов дыхания. При уровне кортизола ниже 405 нмоль/л рекомендовано при сопоставлении неблагоприятных клинико-лабораторно-рентгенологических критериев активности саркоидного процесса назначение терапии системными глюкокортикостероидами. Если же уровень кортизола превышает 405 нмоль/л, возможна выжидательная тактика ведения пациентов СОД и использование альтернативной терапии.

Для анализа качества бинарного классификатора мы использовали ROC-анализ (рис. 3.7).

Площадь под кривой составила $AUC=0,94513$ (стандартная ошибка=0,02545; 95% доверительный интервал: нижняя граница 0,86598, верхняя 0,97809), что соответствует отличному качеству классификатора. При проверке гипотезы о равенстве площади модели 0,5 (бесполезная классификация) были найдены статистически значимые различия ($p<0,05$).

Если уровень кортизола ниже порога 405 нмоль/л, то возможность дальнейшего неблагоприятного прогноза у пациента выше и необходимо думать о назначении терапии ГКС, если выше порога 405 нмоль/л, то возможна выжидательная тактика ведения пациентов СОД и использование

альтернативной терапии. При этом чувствительность составила 83%, специфичность 80%.

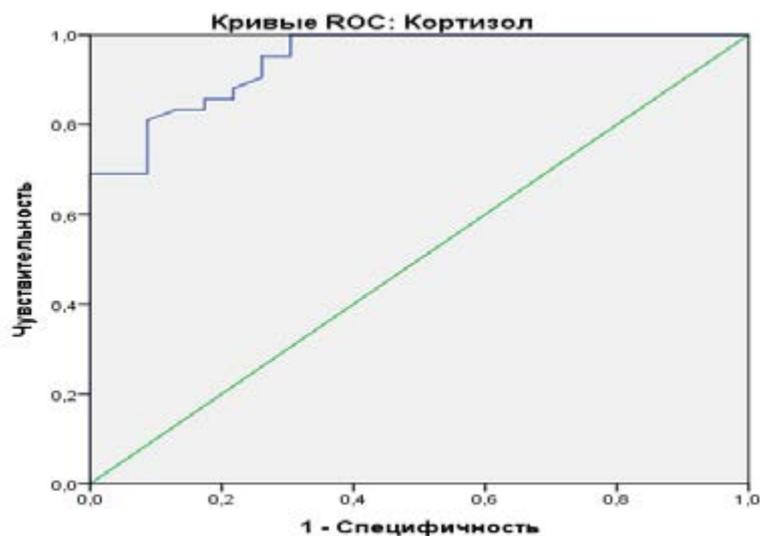


Рисунок 3.7 ROC – кривая для переменной «кортизол» у больных с саркоидозом органов дыхания

Уровень кортизола был изучен через 12 месяцев, но статистически значимых различий в подгруппах, выделенных в зависимости от пола и выбранной схемы лечения, уже не наблюдалось (табл. 3.7, рис. 3.8).

Таблица 3.7 - Уровень кортизола у мужчин и женщин с СОД в зависимости от проводимой терапии через 12 месяцев

Показатель (нмоль/л)	Мужчины (n=27)		Женщины (n=38)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=10)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=17)	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=13)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=25)
Кортизол	439,5 (312,75-509,5)	459 (403-582)	457 (291,5-518)	439 (372,5-484,5)

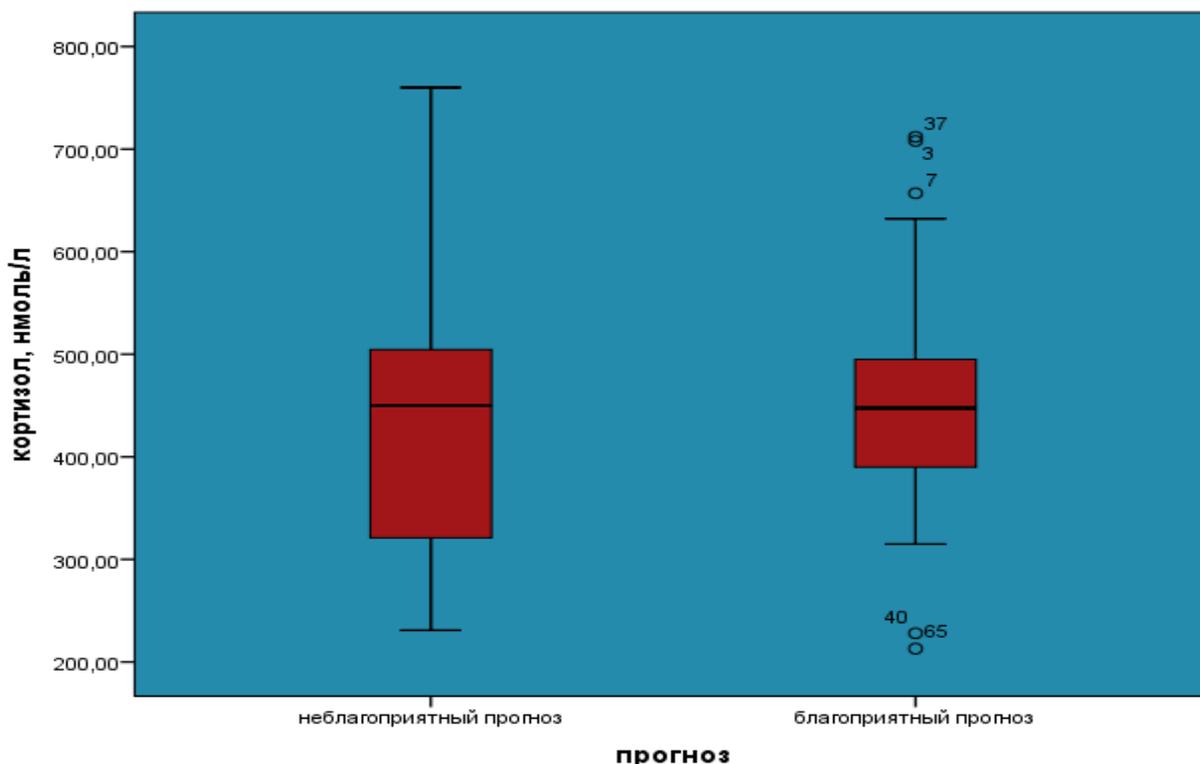


Рисунок 3.8 Уровень кортизола в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков течения СОД на фоне проводимой терапии через 12 месяцев

В качестве иллюстрации вышеизложенного приводим следующие клинические наблюдения.

Клинический пример №1

Больная П., 24 года. Заболела остро в апреле 2010г., когда появились отеки ног, боли и припухлость голеностопных и коленных суставов, поднялась температура до 39,5°C. Тогда же начала беспокоить выраженная слабость, повышенная утомляемость. При рентгенографии органов грудной клетки в поликлинике выявлена двухсторонняя лимфаденопатия без интерстициальных изменений в легких. Была проконсультирована фтизиатром, а затем отправлена для проведения биопсии и дальнейшей гистологической верификации в хирургическое торакальное отделение ОГБУЗ СОКБ. Гистологическое заключение - гранулематозная стадия

саркоидоза (мелкие некрозы, лимфоцитарная инфильтрация гранулем) (рис. 3.9).

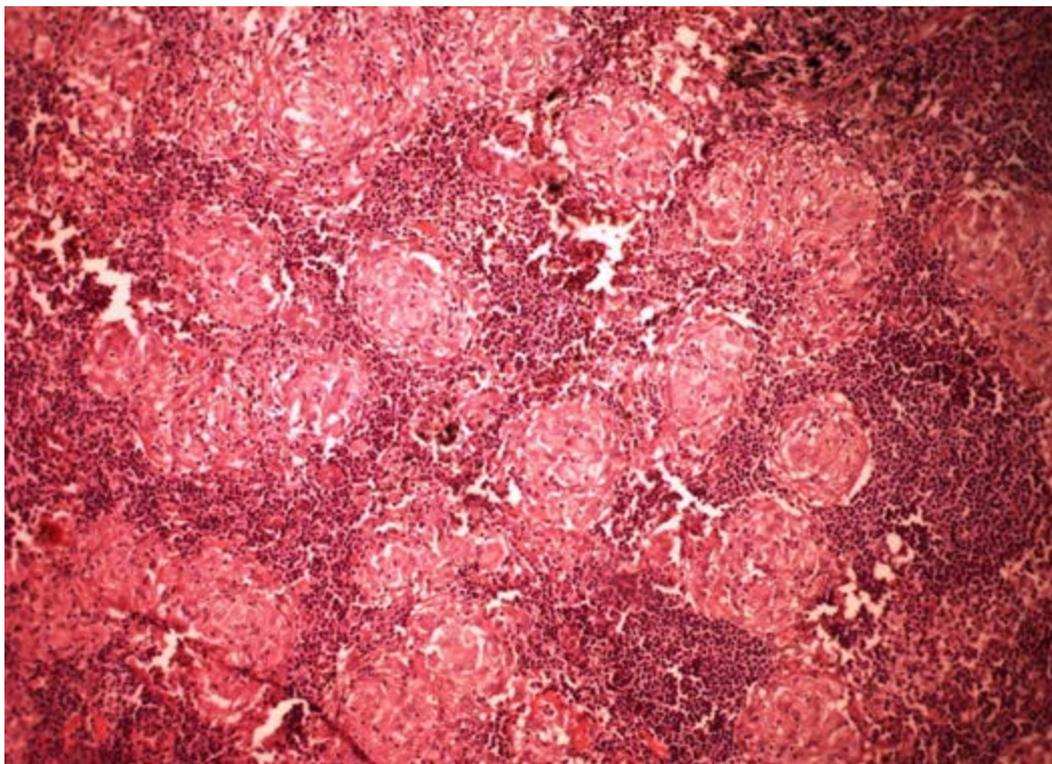


Рисунок 3.9. Эпителиоидно-клеточные гранулёмы. Окраска гематоксилином и эозином; x100

В результате был диагностирован саркоидоз органов дыхания I стадии. Для решения вопроса о дальнейшем лечении и наблюдении пациентка была направлена в пульмонологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 5.05.2010г. При поступлении беспокоили слабость, недомогание, болезненность и припухлость голеностопных суставов, субфебрильная температура. При объективном осмотре отклонений выявлено не было. Эндокринных заболеваний в семейном анамнезе не отмечалось. При рентгенотомографии от 6.05.2010г. в легких выявлено выраженное увеличение бронхопульмональных и, в меньшей степени, трахеобронхиальных лимфоузлов (рис. 3.10).



Рисунок 3.10 Рентгенограмма органов грудной клетки с увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами (ВГЛУ) (саркоидоз I стадии)

Больной было проведено исследование гормонального статуса перед началом терапии. Получены следующие данные: кортизол – 1101 нмоль/л (норма 150 - 660 нмоль/л), АКТГ – 7,2 пг/мл (норма 8,3 – 57,8 пг/мл), Т3 – 2,9 нмоль/л (норма 1,1 – 2,8 нмоль/л), Т4 - 17,8 нмоль/л (норма 10 – 28,2 нмоль/л), ТТГ – 1,9 нмоль/л (норма 0,23 – 3,4 нмоль/л), прогестерон – 62 нмоль/л (норма для женщин репродуктивного возраста в лютеиновую фазу менструального цикла 10-89 нмоль/л).

Учитывая клинико-лабораторные и рентгенологические данные, больной была назначена терапия пентоксифиллином в дозе 200 мг 3 раза в день и плаквенилом 200 мг 1 раз в день в сочетании с витамином Е 600 мг в сутки. На фоне проводимого лечения состояние больной улучшилось, рентгенологически отмечена выраженная положительная динамика (рис. 3.11).



Рисунок 3.11 Рентгенограмма органов грудной клетки: уменьшение внутригрудных лимфатических узлов на фоне терапии через 6 месяцев

Через 12 месяцев был повторно оценен гормональный статус пациентки: кортизол – 708 нмоль/л (норма 150 - 660 нмоль/л), АКТГ – 10,8 пг/мл (норма 8,3 – 57,8 пг/мл), Т3 – 1,7 нмоль/л (норма 1,1 – 2,8 нмоль/л), Т4 – 12 нмоль/л (норма 10 – 28,2 нмоль/л), ТТГ – 4 нмоль/л (норма 0,23 – 3,4 нмоль/л), прогестерон – 67,1 нмоль/л (норма для женщин репродуктивного возраста в лютеиновую фазу менструального цикла 10-89 нмоль/л).

Данный клинический случай демонстрирует, что у пациентки с клиническим проявлением неполного синдрома Лефгрена, а также лабораторными и патоморфологическими признаками острого саркоидного гранулематозного процесса наблюдались изменения в гормональном статусе в виде повышения уровня кортизола в сыворотке крови.

Клинический пример №2

Больной К., 42 года. Впервые во время прохождения профосмотра на рентгенографии органов грудной клетки была выявлена двухсторонняя

лимфаденопатия с интерстициальными изменениями в легких в виде среднеочаговых затемнений в нижних, средних и верхних отделах (рис. 3.12).

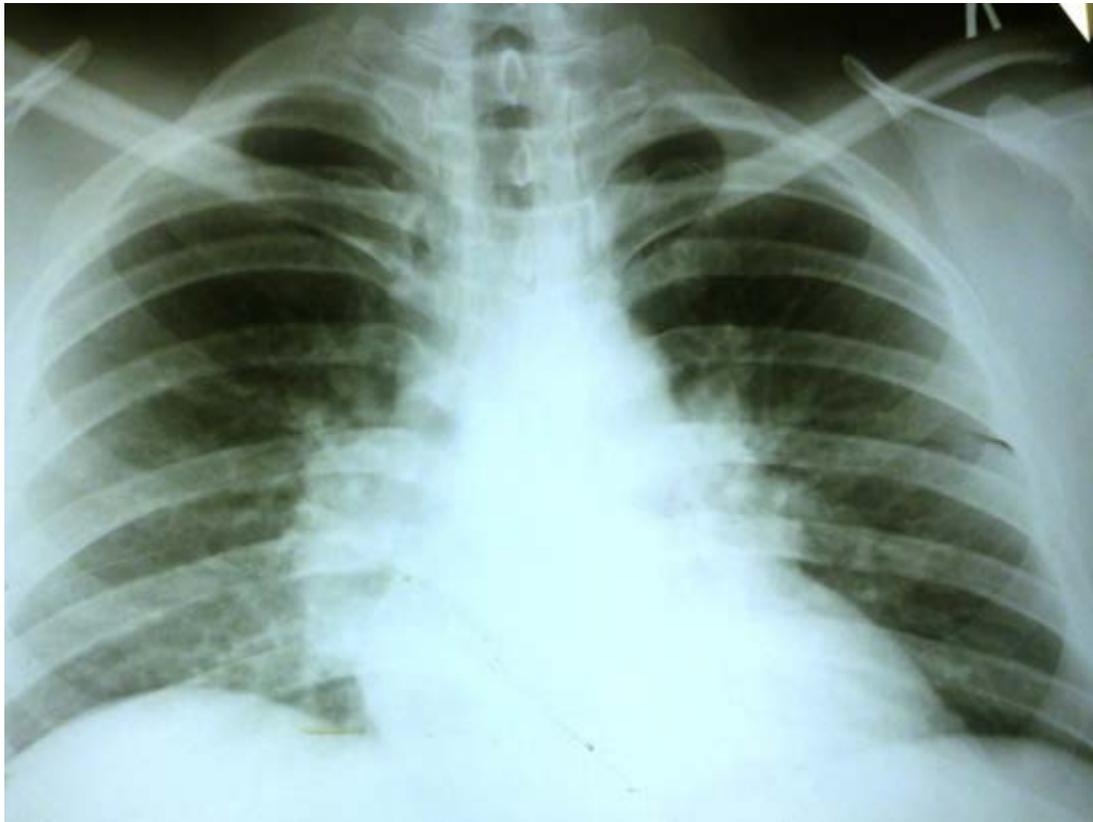


Рисунок 3.12 Рентгенограмма органов грудной клетки: саркоидоз II Б стадия

После консультации фтизиатра был отправлен для проведения биопсии и дальнейшей гистологической верификации в хирургическое торакальное отделение ОГБУЗ СОКБ. Гистологическое заключение – морфологическая картина соответствует саркоидозу легкого II стадии (рис. 3.13).

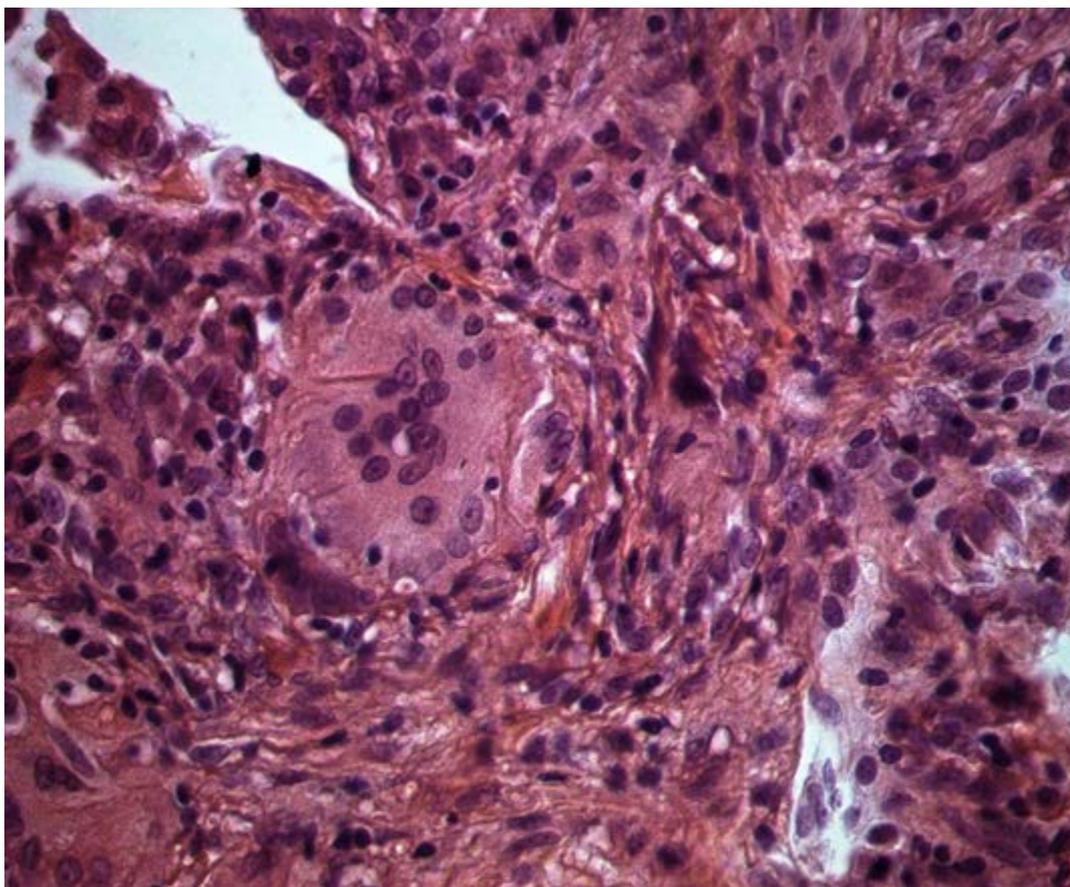


Рисунок 3.13 Гигантская эпителиоидно-клеточная гранулёма. Окраска гематоксилином и эозином; х 400

Предъявлял жалобы на слабость, недомогание, незначительную одышку при физической нагрузке, сухой кашель. При объективном осмотре отклонений выявлено не было. Эндокринных заболеваний в семейном анамнезе не отмечалось. Больному было проведено исследование гормонального статуса перед началом терапии. Получены следующие данные: кортизол –155 нмоль/л (норма 150 - 660 нмоль/л), АКТГ – 7,8 пг/мл (норма 8,3 – 57,8 пг/мл), Т3 – 1,6 нмоль/л (норма 1,1 – 2,8 нмоль/л), Т4 – 11,9 нмоль/л (норма 10 – 28,2 нмоль/л), ТТГ – 2,3 нмоль/л (норма 0,23 – 3,4 нмоль/л), прогестерон – 1,6 нмоль/л (норма для мужчин 0,5 – 5,2 нмоль/л).

Учитывая клинические, лабораторные и рентгенологические данные, пациенту была назначена терапия преднизолоном в дозе 40 мг в сутки с последующим снижением. На фоне проводимого лечения состояние

больного улучшилось, рентгенологически отмечена слабopоложительная динамика (рис. 3.14).

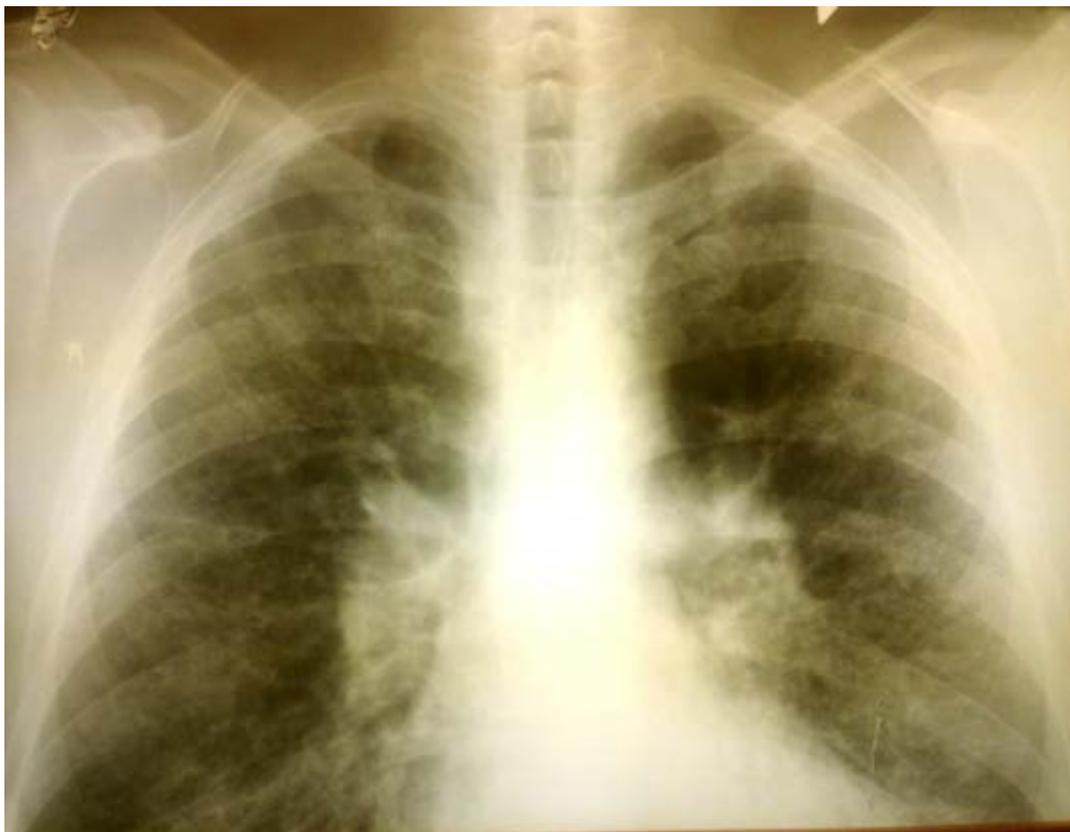


Рисунок 3.14 Рентгенограмма органов грудной клетки: слабopоложительная динамика изменений на фоне терапии СГК

Через 12 месяцев был повторно оценен гормональный статус пациента: кортизол – 708 нмоль/л (норма 150 - 660 нмоль/л), АКТГ – 10,8 пг/мл (норма 8,3 – 57,8 пг/мл), Т3 – 1,7 нмоль/л (норма 1,1 – 2,8 нмоль/л), Т4 – 12 нмоль/л (норма 10 – 28,2 нмоль/л), ТТГ – 4 нмоль/л (норма 0,23 – 3,4 нмоль/л), прогестерон – 2,4 нмоль/л (норма для мужчин 0,5 – 5,2 нмоль/л).

Данный клинический случай демонстрирует, что у пациента с клиническими проявлениями саркоидоза органов дыхания II В стадии, а также лабораторными и патоморфологическими признаками саркоидного гранулематозного процесса наблюдались изменения в гормональном статусе в виде заметного снижения уровня кортизола в сыворотке крови.

Анализ уровня АКТГ у пациентов с саркоидозом органов дыхания

Методом иммуноферментного анализа у 65 пациентов с впервые выявленным СОД при поступлении и через 12 месяцев проведения им терапии был определен уровень АКТГ сыворотки крови.

До лечения медиана уровня АКТГ составила 13,8 пг/мл с межквартильным размахом 8,6-29,5 пг/мл.

Для выявления значимых различий между несвязанными группами в зависимости от возраста, рентгенологической стадии, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Крускала - Уоллиса. Нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий была отвергнута на уровне значимости $\alpha=0,05$, что позволило затем применить критерий Данна для попарного сравнения групп.

При разделении по половому признаку пациентов с впервые выявленным саркоидозом, а также группировке по признаку необходимости терапии ГКС статистически значимых результатов при анализе уровня АКТГ получено не было (табл. 3.7, рис. 3.15).

Таблица 3.7 - Уровень АКТГ у мужчин и женщин с впервые выявленным СОД

Показатель (пг/мл)	Мужчины (n=27)		Женщины (n=38)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=10)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=17)	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=13)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=25)
АКТГ	25,5 (11,7-50,23)	24,5 (11,65-45,4)	8,4 (5,05-17,52)	13,15 (8,1-22,15)

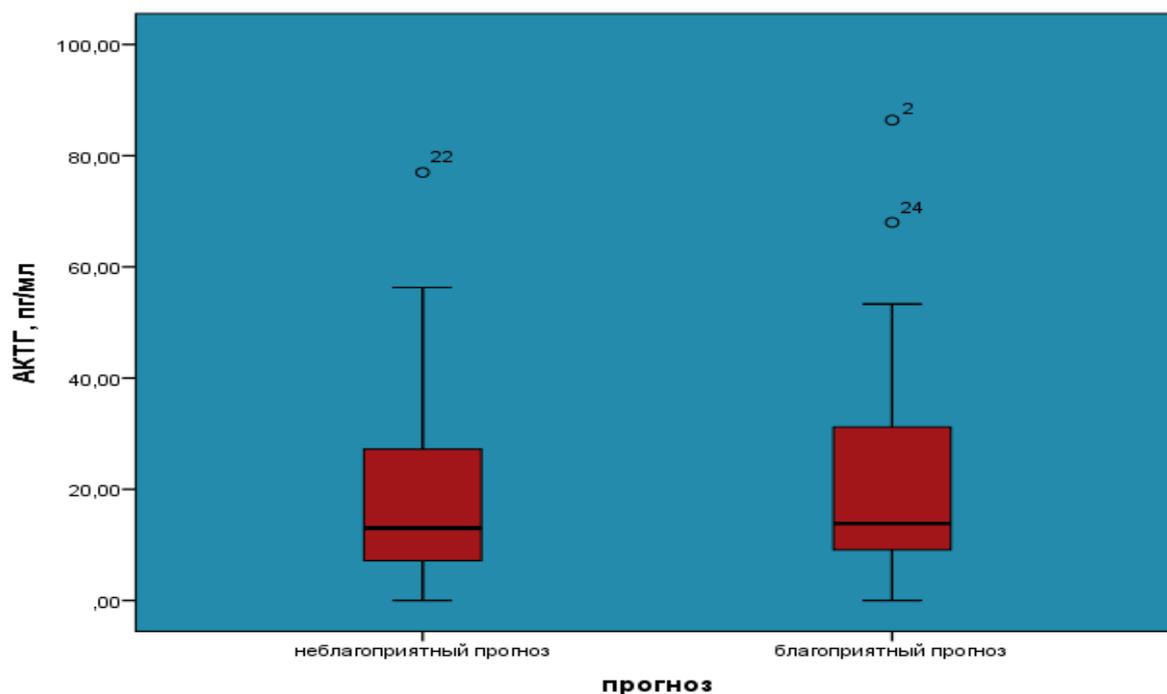


Рисунок 3.15 Уровень АКТГ в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков течения СОД

Мы оценили уровень АКТГ в динамике на фоне проводимой терапии через 12 месяцев, но статистически значимых различий в подгруппах, выделенных в зависимости от пола и выбранной схемы лечения, нами выявлено не было (табл. 3.8, рис. 3.16).

Таблица 3.8 - Анализ уровня АКТГ у мужчин и женщин с СОД в зависимости от проводимой терапии через 12 месяцев

Показатель (пг/мл)	Мужчины (n=27)		Женщины (n=38)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=10)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=17)	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=13)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=25)
АКТГ	39,9 (26,6-46,2)	28 (19,1-39)	14,9 (9,25-18,6)	15 (13,2-25)

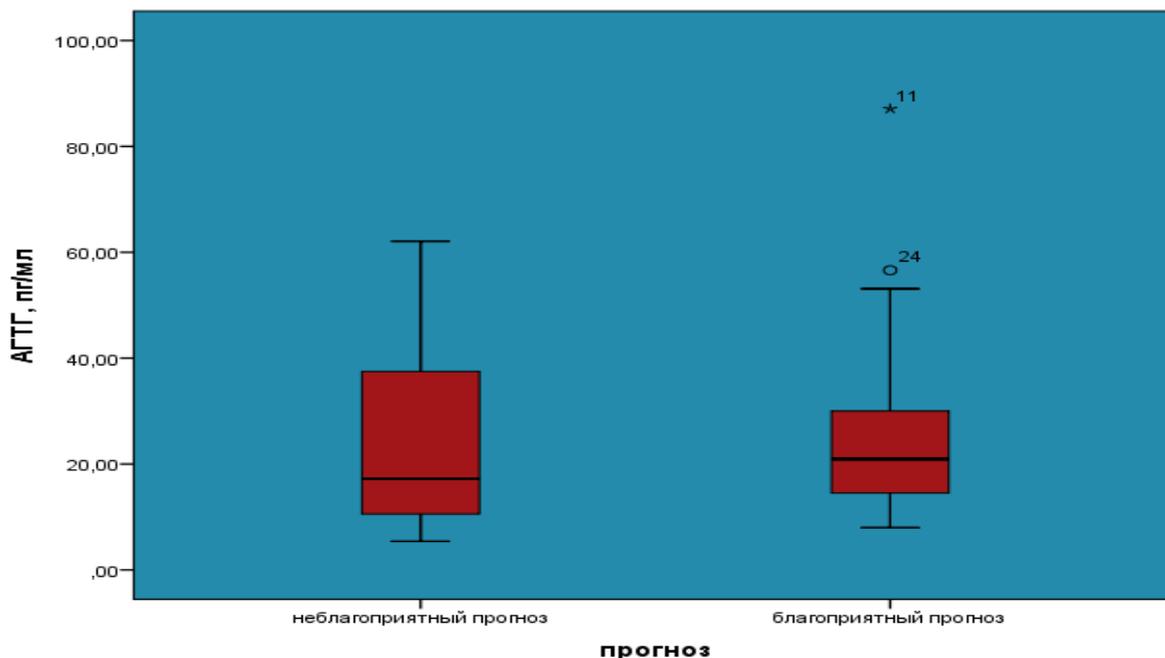


Рисунок 3.16 Уровень АКТГ в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических признаков течения СОД на фоне проводимой терапии через 12 месяцев

Анализ уровня гормонов щитовидной железы у пациентов СОД

Оценка функционального состояния щитовидной железы проводилась нами в группах больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания методом иммуноферментного анализа при помощи стандартных тестов.

Всего было обследовано 60 пациентов. В их общей массе были выявлены следующие цифры медианы и межквартильного размаха: уровень Т3 - 2,1(1,8-2,5) нмоль/л, Т4 - 16,8(11,8-18,97) нмоль/л, ТТГ - 1,85(1,33- 3,3) нмоль/л. Значимого отличия от референтных пределов лаборатории не было.

Далее использовался критерий Крускала - Уоллиса для выявления значимых различий между несвязанными группами, распределение которых отличалось от нормального. Нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий была отвергнута на уровне значимости $\alpha=0,05$. Это позволило применить критерий Данна для попарного сравнения групп.

При подразделении по половому признаку и в зависимости от показанного лечения статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3.9, рис. 3.17, 3.18, 3.19).

Таблица 3.9 - Уровень Т3, Т4, ТТГ у мужчин и женщин с впервые выявленным СОД

Показатель (нмоль/л)	Мужчины (n=24)		Женщины (n=36)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=9)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=15)	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=11)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=25)
Т3	2,1 (1,85-2,6)	2,3 (1,8-3,2)	2,1 (1,9-2,4)	2 (1,82-2,47)
Т4	12,3 (11,8-16,9)	18,3 (16,7-20)	17,2 (11,3-18,5)	15,1 (11,4-19,35)
ТТГ	2,3 (1,4-2,8)	1,5 (1,3-2,4)	1,8 (1,2-5,3)	1,9 (1,45-4)

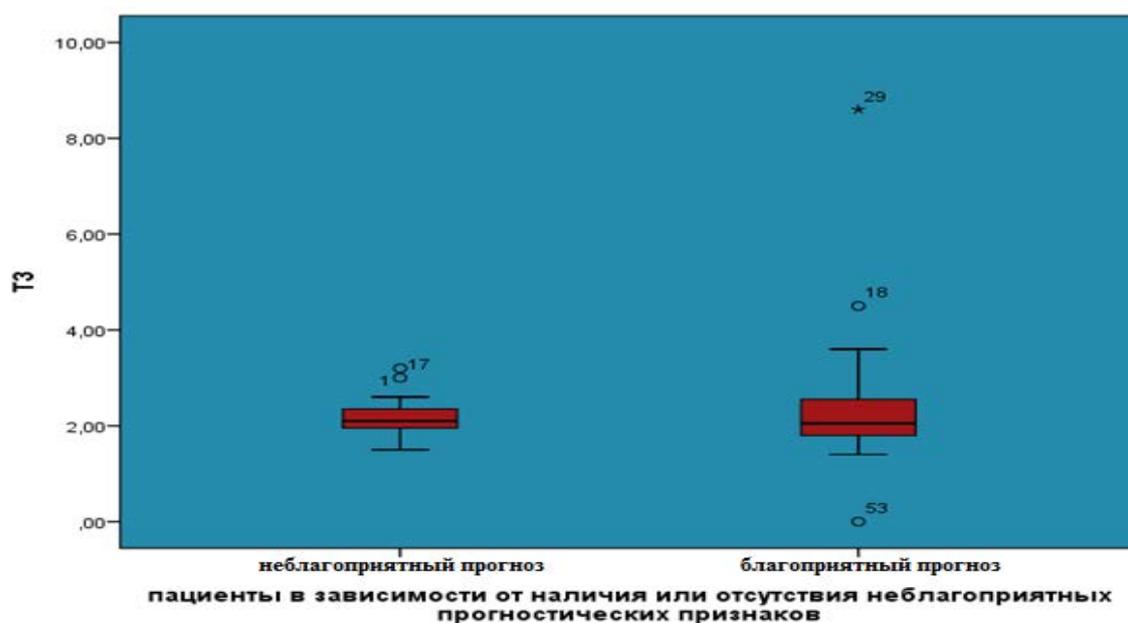


Рисунок 3.17 Уровень Т3 у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в зависимости от дальнейшего прогноза заболевания

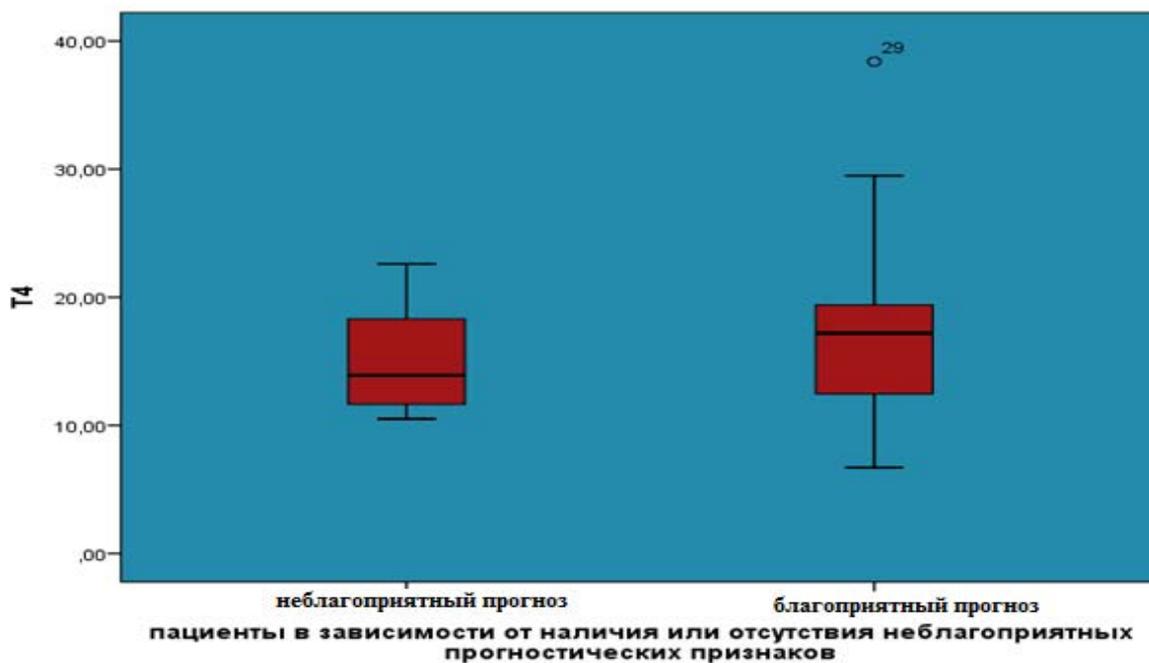


Рисунок 3.18 Уровень Т4 у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в зависимости от дальнейшего прогноза заболевания

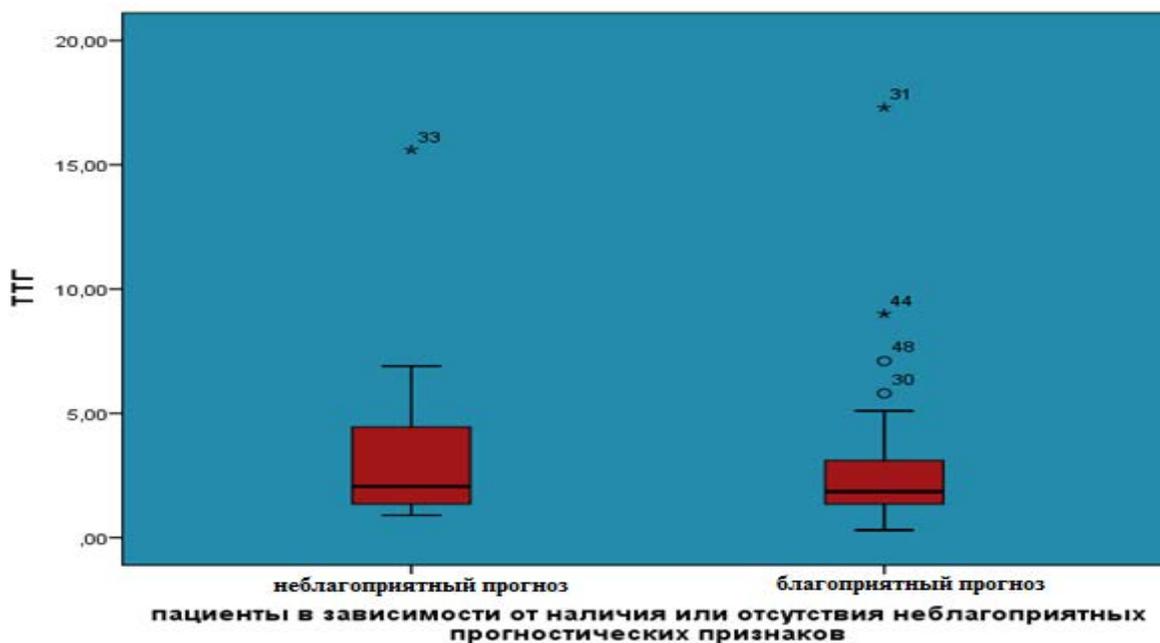


Рисунок 3.19 Уровень ТТГ у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в зависимости от дальнейшего прогноза заболевания

При повторном определении гормонов щитовидной железы через 12 месяцев проводимой терапии статистически значимых различий и

корреляционной связи между группами мужчины и женщины, получавшими ГКС или альтернативную терапию нами выявлено также не было (табл. 3.10).

Таблица 3.10 - Уровень Т3, Т4, ТТГ у мужчин и женщин с СОД в зависимости от проводимой терапии через 12 месяцев

Показатель (нмоль/л)	Мужчины (n=24)		Женщины (n=36)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=9)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=15)	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=11)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=25)
Т3	2,4 (1,9-2,95)	2,1 (1,7-2,7)	2,2 (2-2,5)	2 (1,7-2,3)
Т4	14,3 (13,35-18,85)	17,75 (16,42-20,07)	16,6 (10,4-21)	15,3 (11,95-21,05)
ТТГ	1,3 (1,05-3,1)	1,9 (1,3-2,3)	3,9 (1,5- 6,7)	2,4 (1,5-4,15)

Анализ уровня прогестерона у мужчин с саркоидозом

Для того чтобы оценить диагностическую возможность исследования уровня прогестерона у мужчин с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, был выполнен метод иммуноферментного анализа сыворотки крови у 31 пациента.

При сравнении результатов исследования общей массы больных мужского пола и группы контроля, которую составляли 15 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 47 лет, было выявлено статистически значимое различие между ними (табл. 3.11, рис. 3.20). У больных с саркоидозом органов дыхания был выявлен изначально более высокий уровень прогестерона.

Таблица 3.11 - Уровень прогестерона у мужчин с впервые выявленным СОД и группы контроля

Показатели (нмоль/л)	Мужчины с впервые выявленным СОД (n=31) Me (Q1-Q3)	Группа контроля (n=15) Me (Q1-Q3)
прогестерон	6,1* (3,8-8)	3,6* (2,9-4,4)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

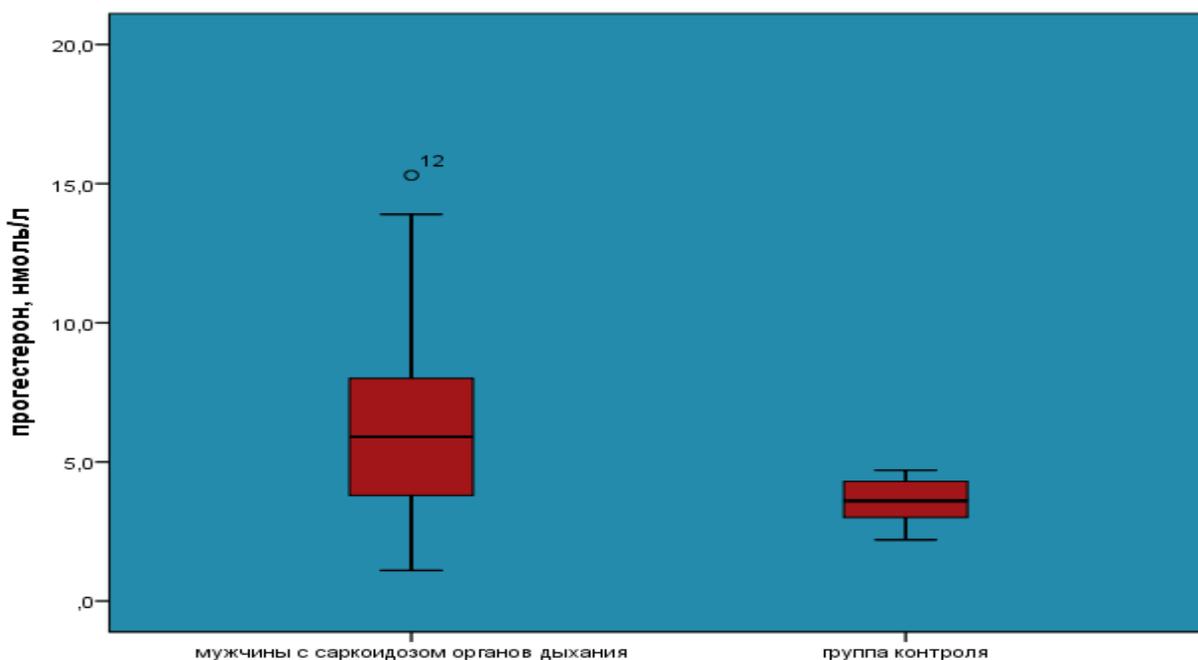


Рисунок 3.20 Уровень прогестерона у мужчин с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания и группы контроля

Разделив мужчин с саркоидозом на подгруппы с неблагоприятными прогностическими факторами и без, во второй подгруппе пациентов был определен статистически более высокий уровень прогестерона (табл. 3.12, рис. 3.21).

Таблица 3.12 - Уровень прогестерона у мужчин с впервые выявленным СОД в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических факторов течения саркоидоза

Показатель (нмоль/л)	Мужчины (n=31)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=11)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=20)
прогестерон	2* (1,3-5,7)	7* (5,32-8,75)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

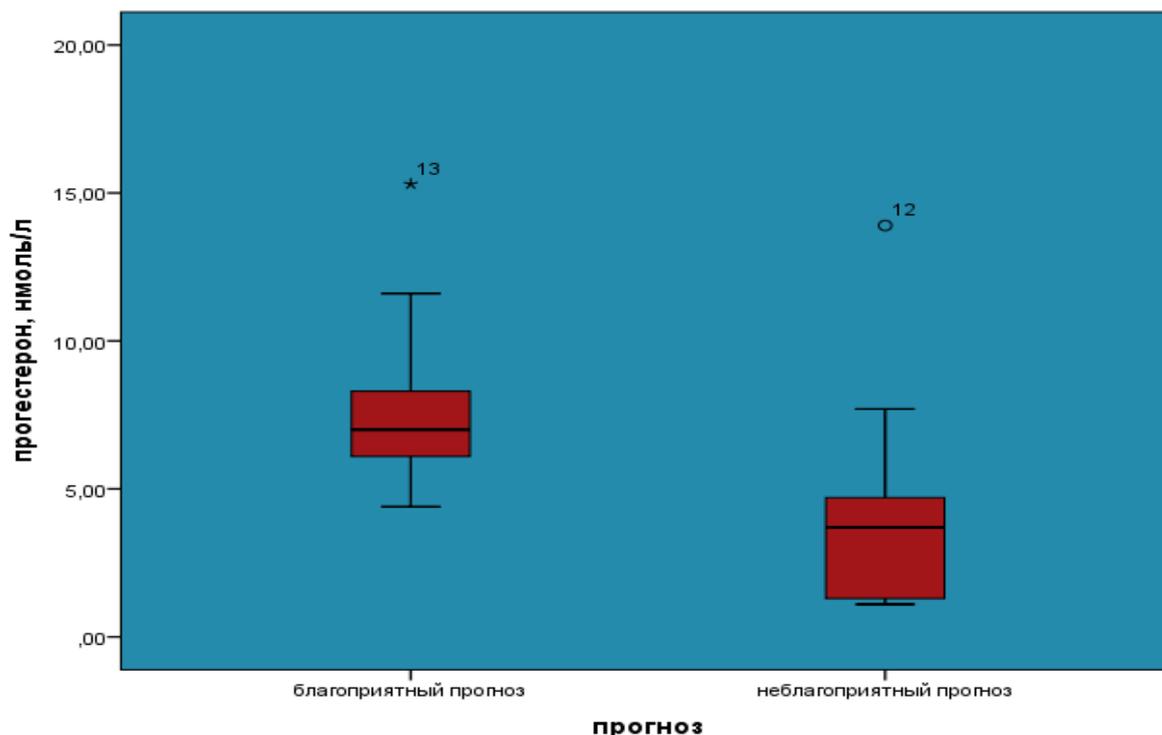


Рисунок 3.21 Уровень прогестерона у мужчин с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в зависимости от дальнейшего прогноза заболевания

Через 12 месяцев нами повторно был определен прогестерон и отмечен достоверно более высокий его уровень у группы пациентов СОД, которые получали лечение пентоксифиллином, плаквенилом и витамином Е, чем у тех, кто проходил лечение ГКС (табл. 3.13) .

Таблица 3.13 - Уровень прогестерона у мужчин на фоне проводимой через 12 месяцев терапии

Показатель (нмоль/л)	Мужчины (n=31)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=11)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=20)
прогестерон	2,6* (1,9-3,9)	4* (3,2-4,8)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

Было выявлено, что у пациентов, которые получали терапию системными глюкокортикостероидами не было достоверной динамики показателей до и через 12 месяцев лечения (рис.3.22).

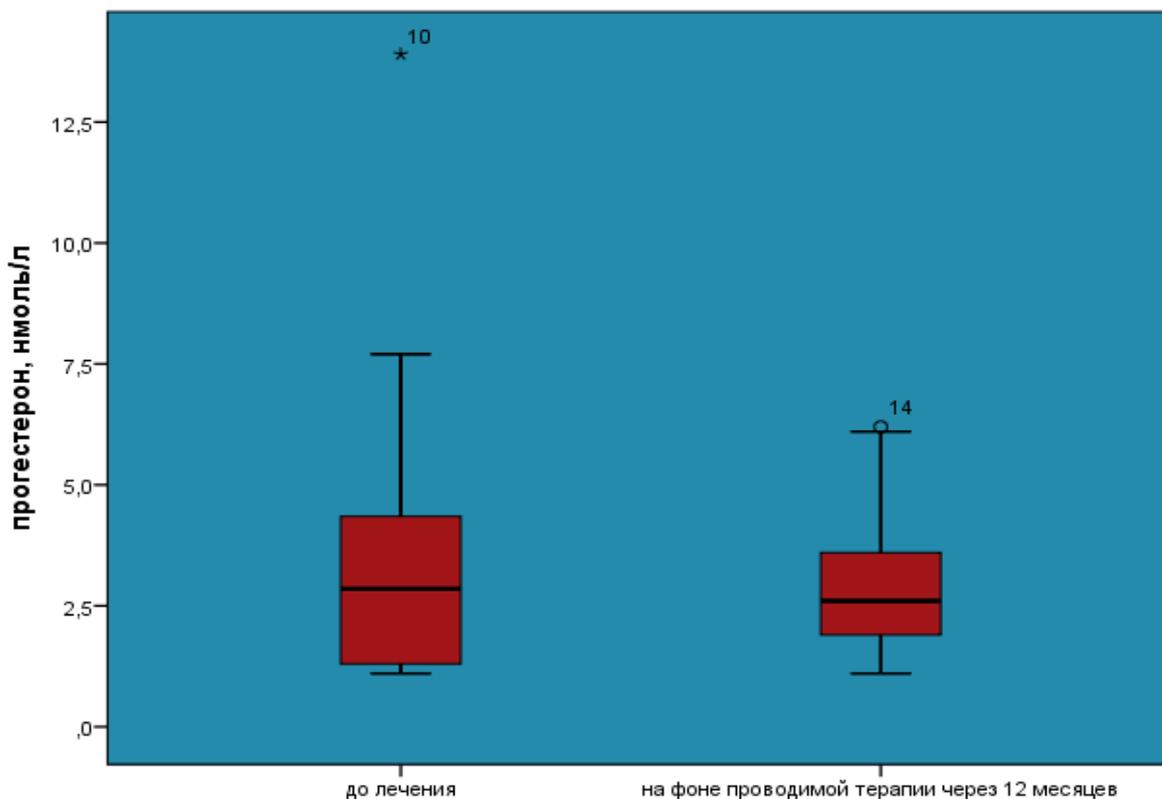


Рисунок 3.22 . Уровень прогестерона в динамике на фоне проводимой терапии СГК через 12 месяцев у мужчин с саркоидозом органов дыхания с неблагоприятными прогностическими признаками

У больных, находившихся на альтернативной схеме терапии, выявлена статистически значимая (об этом свидетельствует тест Уилкоксона - $p < 0,05$) и заметная ($r=0,5$) тенденция к снижению уровня прогестерона к 12 месяцу на фоне лечения (рис. 3.23).

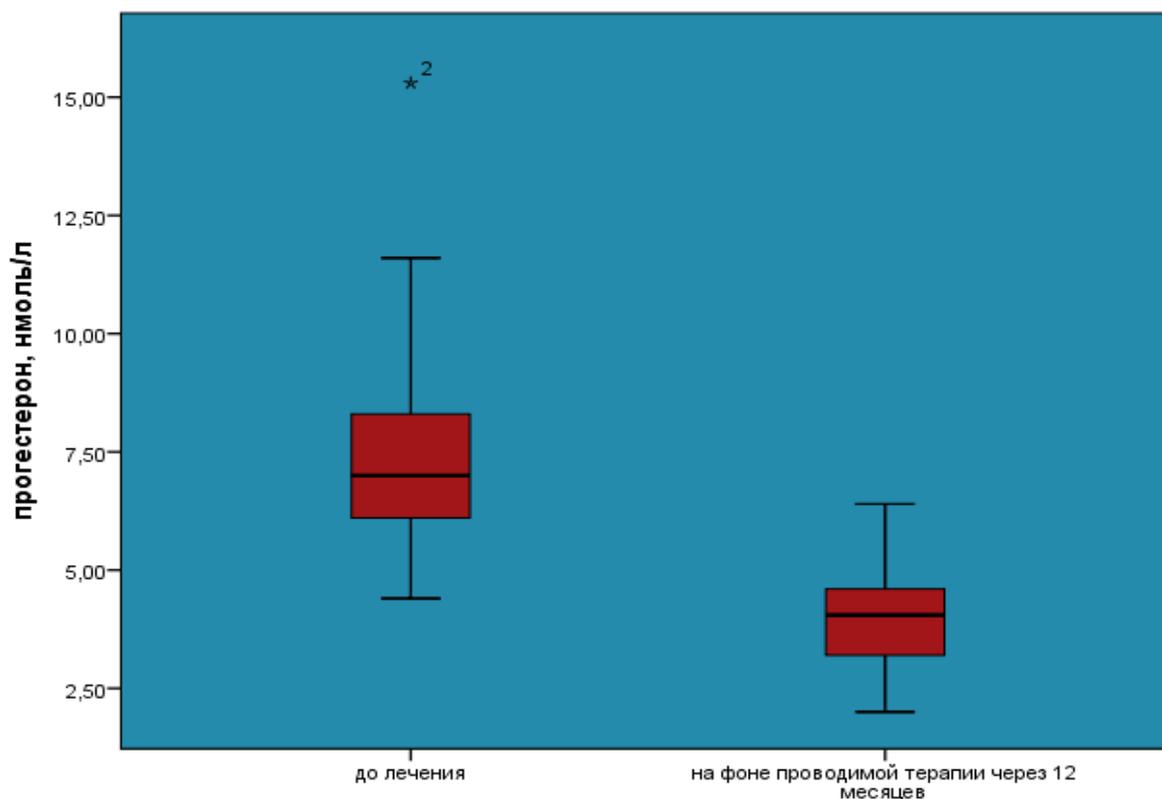


Рисунок 3.23 Уровень прогестерона в динамике на фоне проводимой альтернативной терапии через 12 месяцев у мужчин с саркоидозом органов дыхания без неблагоприятных прогностических признаков

Для определения диагностической значимости уровня прогестерона у мужчин мы провели сравнение групп пациентов СОД до лечения с группой контроля при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Были определены максимальные дивергенции между распределениями с последующей проекцией их на ось значений для вычислений пороговых показателей. Относительно полученных значений распределения разбились на две градации. Затем с помощью точного биномиального критерия Фишера была выявлена типичность проявления признака как внутри каждой группы, так и после объединения результатов относительно пороговых значений. Все статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $\alpha=0,05$.

В результате проведенного статистического исследования был определен пороговый интервал 4,7 – 5 нмоль/л для прогестерона у мужчин с

саркоидозом органов дыхания. При значении ниже 4,7 нмоль/л в сочетании с соответствующей клинико-лабораторной и рентгенологической картиной гранулематозного процесса рекомендовано приступить к терапии ГКС. Если уровень прогестерона выше 5 нмоль/л у мужчин с СОД, то возможно применение альтернативных схем терапии.

Для анализа качества бинарного классификатора мы использовали ROC (receiver operating characteristic) -анализ (рис. 3.24).

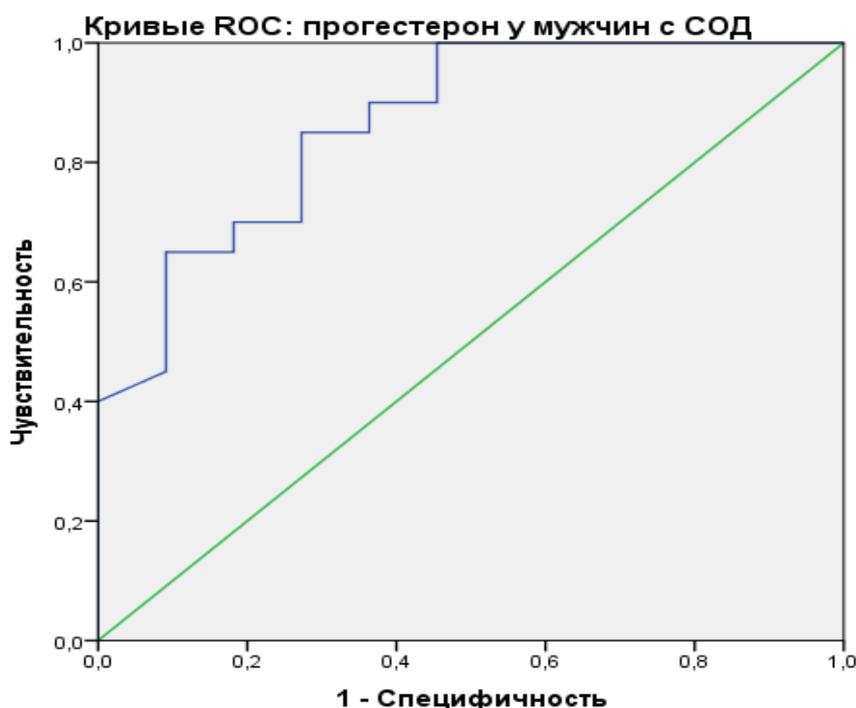


Рисунок 3.24 ROC-кривая для переменной «прогестерон» у мужчин с саркоидозом органов дыхания

Площадь под кривой составила $AUC = 0,86591$ (стандартная ошибка = 0,06849; 95% доверительный интервал: нижняя граница 0,65270, верхняя 0,95203), что соответствует хорошему качеству классификатора. При проверке гипотезы о равенстве площади модели 0,5 (бесполезная классификация) были найдены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Если уровень прогестерона ниже порогового интервала, то вариант неблагоприятного течения заболевания выше и пациенту требуется

назначение терапии ГКС, если больше, то возможно применение альтернативных схем терапии. При этом чувствительность составила 83%, специфичность 71%.

Для наглядного описания вышесказанного представляем следующие клинические случаи.

Клинический пример №1

Больной Ш, 39 лет, находился на обследовании в пульмонологическом отделении Клинической больницы №1 г. Смоленска. Изменения в лёгких выявлены при флюорографическом обследовании и рентгенограмме ОГК (рис. 3.25).

При поступлении состояние больного удовлетворительное, жалобы на небольшую слабость. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, пульс ритмичный, 76 в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Грудная клетка обычной формы. Перкуторно - лёгочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 14 в минуту. Язык чистый, живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края рёберной дуги. Общий анализ крови, биохимические показатели крови в пределах нормальных значений. Общий анализ мочи без патологии. В мокроте микобактерии туберкулёза не найдены. На компьютерной томографии: двусторонний диссеминированный процесс в нижних отделах лёгких, внутригрудная лимфаденопатия до 26 мм (рис. 3.26).

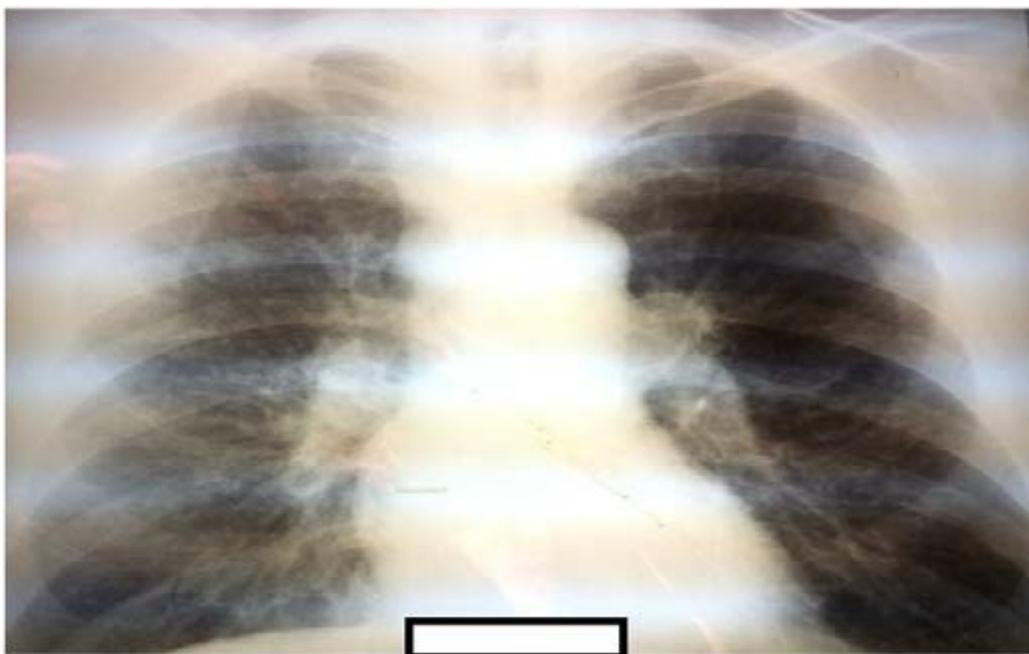


Рисунок 3.25 Рентгенограмма органов грудной клетки: саркоидоз ВГЛУ, лёгких II Б стадия

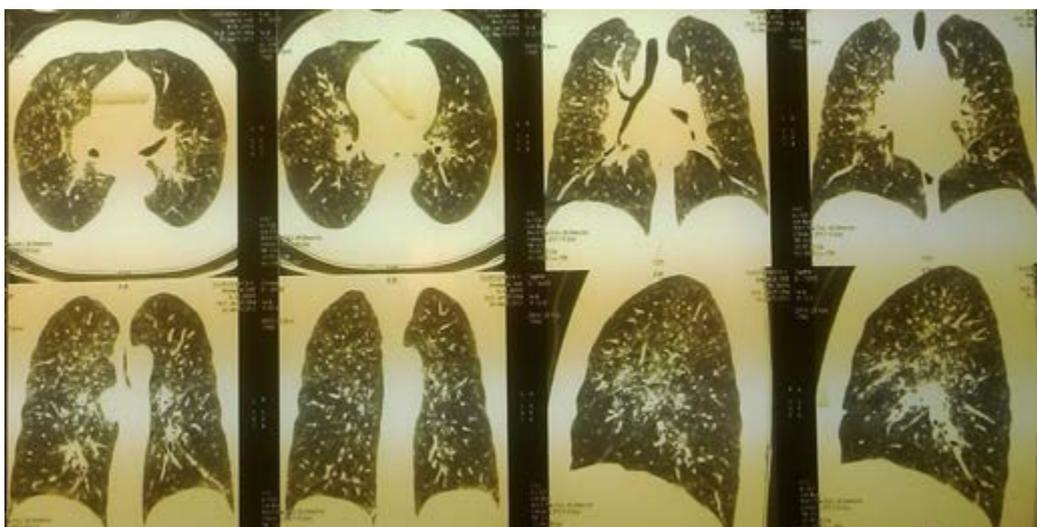


Рисунок 3.26 Компьютерная томография органов грудной клетки: саркоидоз ВГЛУ, лёгких II Б стадия

ФВД, ФБС, ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы без патологии.

По результатам гистологического исследования был выставлен диагноз саркоидоз ВГЛУ и лёгких, II Б стадия (рис. 3.27, 3.28).

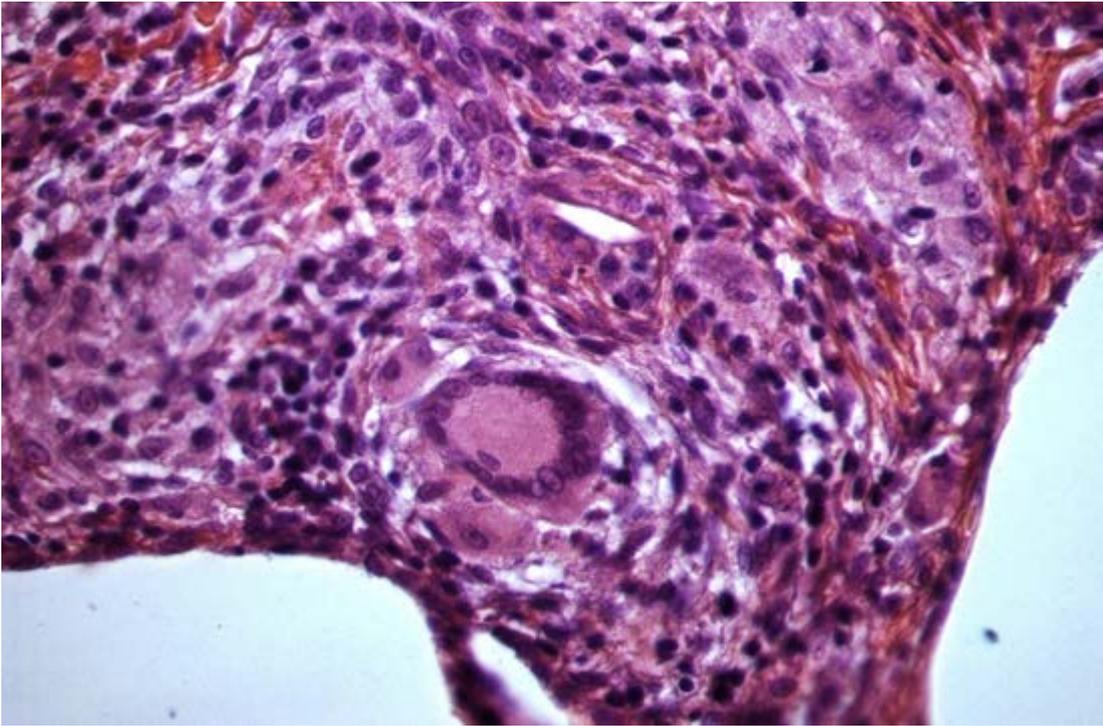


Рисунок 3.27 Эпителиоидно-клеточная гранулёма в паренхиме лёгкого.
Окраска гематоксилином и эозином; x100

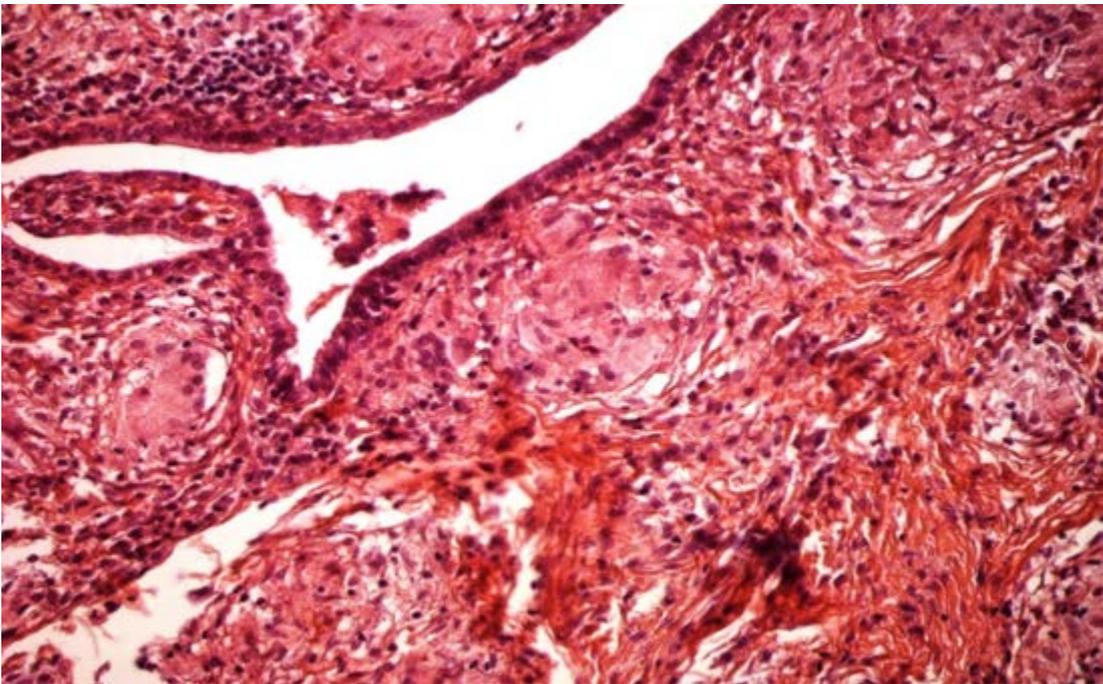


Рисунок 3.28. Эпителиоидно-клеточная гранулёма в стенке бронха мелкого калибра. Окраска гематоксилином и эозином; x200

Уровень прогестерона – 11,6 нмоль/л (норма для мужчин 0,5 – 5,2 нмоль/л).

Назначено лечение пентоксифиллином 600 мг, плаквенил 200 мг, витамин Е 600 мг ежедневно. Длительность приёма составила 6 месяцев.

У данного больного отмечают положительную клиническую, лабораторную и рентгенологическую динамика, что включало в себя отсутствие жалоб, нормальные показатели общего анализа крови и биохимических показателей крови, нормальное ФВД и отсутствие внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации в паренхиме лёгких при контрольном рентгенологическом обследовании. Через 1,5 месяца лечения больной субъективно стал чувствовать себя лучше, слабость прошла. На рентгенограмме через 12 месяцев: диссеминации не выявлено, внутригрудная лимфаденопатия до 14 мм (рис. 3.29).



Рисунок 3.29 Рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК): положительная динамика на фоне терапии через 12 месяцев

Через 12 месяцев на фоне проводимой терапии у больного проводилось определение уровня прогестерона, который был равен 4,5 нмоль/л.

В данном примере показана положительная динамика на фоне лечения с уровнем прогестерона более 5 нмоль/л, что сопровождалось меньшими сроками лечения и отсутствием остаточных изменений.

Клинический пример №2

Больной В., 60 года, находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. На момент поступления состояние пациента удовлетворительное, предъявлял жалобы на периодическое затруднение дыхания, одышку, общую слабость. По итогам комплексного обследования был установлен диагноз саркоидоз ВГЛУ, легких II В стадия (рис. 3.30, 3.31).



Рисунок 3.30 Рентгенограмма органов грудной клетки: саркоидоз ВГЛУ, легких II В стадия

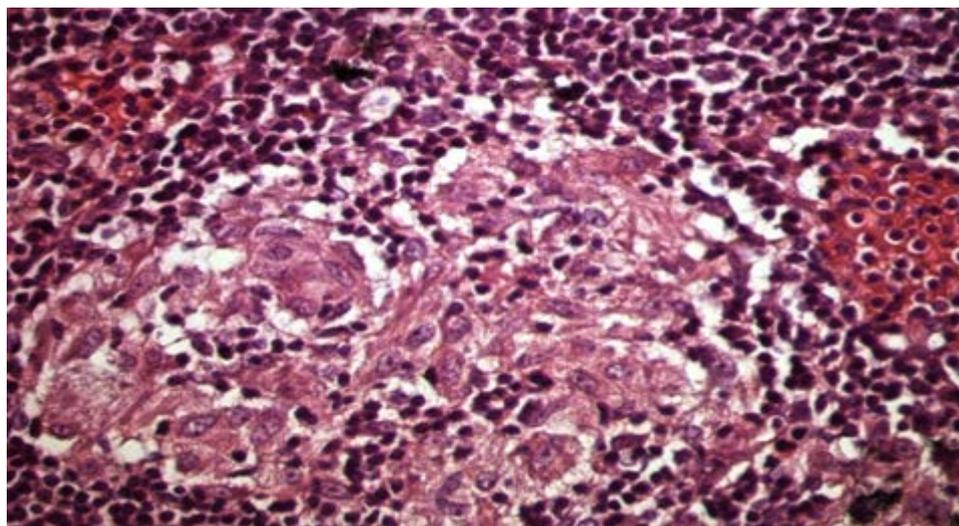


Рисунок 3.31 Эпителиоидно-клеточные гранулёмы. Окраска гематоксилином и эозином; x400

Уровень прогестерона – 1,1 нмоль/л (норма для мужчин 0,5 – 5,2 нмоль/л).

Пациенту было назначено лечение преднизолоном в дозе 35 мг ежедневно с последующим снижением дозы. На фоне проводимого лечения пациент продолжал отмечать слабость, а на рентгенограмме через 6 и компьютерной томографии через 12 месяцев от начала лечения незначительно уменьшились размеры ВГЛУ и объем диссеминации (рис. 3.32).



Рисунок 3.32 Компьютерная томография ОГК: незначительная положительная динамика изменений в лёгких на фоне проводимой терапии

В динамике через 12 месяцев на фоне проводимой терапии у больного проводилось определение прогестерона, уровень которого был 1,9 нмоль/л.

Представленные примеры подтверждают, что изучение уровня прогестерона у мужчин с СОД до лечения и контроль его в динамике позволяет определиться с тактикой дальнейшего лечения, наблюдения пациентов.

Анализ уровня прогестерона у женщин с саркоидозом органов дыхания

Для того чтобы проанализировать изменения уровня прогестерона у женщин, мы изначально подразделили их на две группы: женщины репродуктивного возраста, у которых учитывалась фаза менструального цикла и исследование прогестерона проводилось на 20 – 21-ый день цикла, и женщин в период менопаузы.

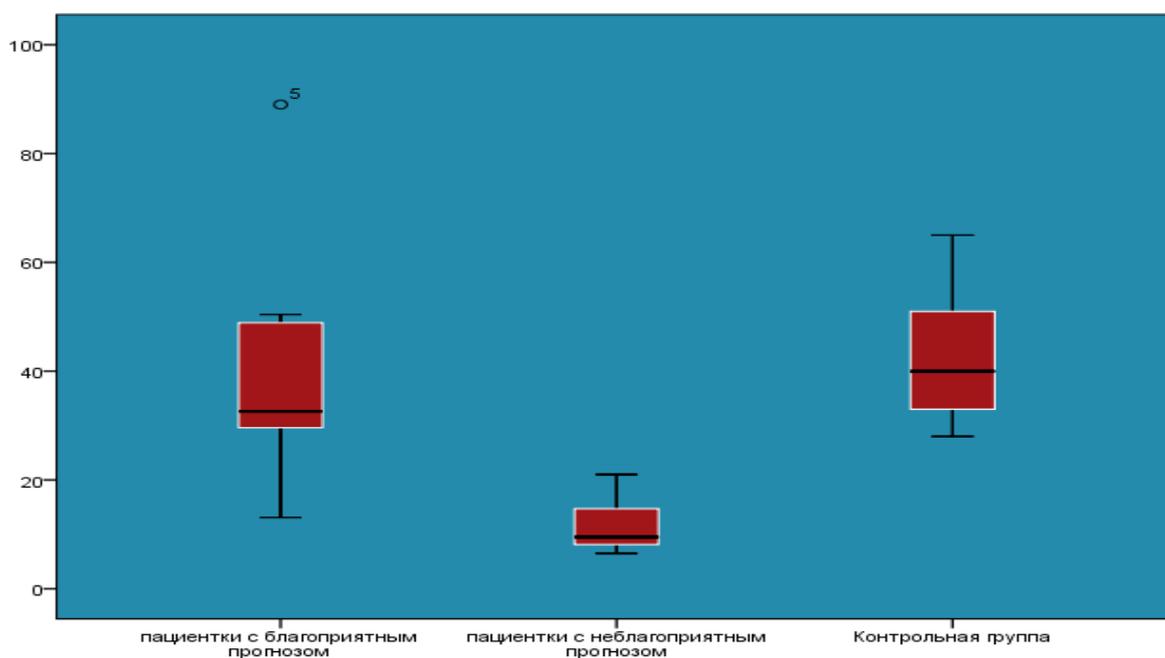


Рисунок 3.33 Уровень прогестерона у пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в зависимости от дальнейшего прогноза заболевания и в сравнении с группой контроля

При анализе показателей прогестерона крови у пациенток с впервые выявленным саркоидозом в репродуктивном возрасте обращает на себя внимание статистически значимое различие между уровнем прогестерона у женщин, с неблагоприятными прогностическими факторами и без них. У первой подгруппы пациенток уровень прогестерона статистически значимо ниже, чем во второй подгруппе ($p < 0,05$), а также снижен по сравнению с группой контроля (табл. 3.14, рис. 3.33).

Таблица 3.14 - Уровень прогестерона у женщин с впервые выявленным СОД репродуктивного возраста

Показатель (нмоль/л)	Женщины (n=21)		Группа контроля (n=15)
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=8)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=13)	
прогестерон	9,5* (8,02-17)	34,1* (29-56,2)	43* (35-54)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

Нами было проведено повторное исследование уровня прогестерона у данных групп пациентов через 12 месяцев и выявлено сохраняющееся достоверное его снижение у группы пациенток СОД, которые получали лечение ГКС, по сравнению с женщинами, которые проходили лечение на альтернативной схеме лечения (табл. 3.15, рис. 3.34).

Таблица 3.15 - Уровень прогестерона у женщин репродуктивного возраста на фоне проводимой через 12 месяцев терапии

Показатель (нмоль/л)	Женщины (n=21)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=8)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=13)
прогестерон	13,35* (7,6-22,9)	45,2* (28,65-62,35)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

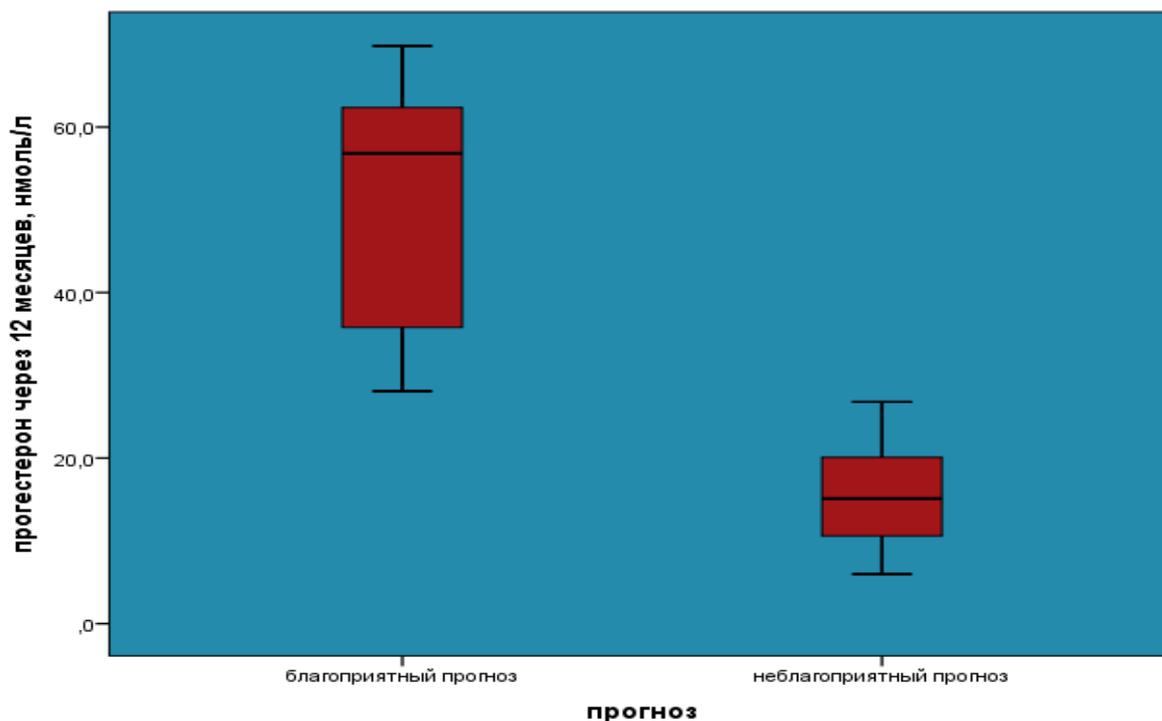


Рисунок 3.34 Уровень прогестерона у пациенток репродуктивного возраста с саркоидозом органов дыхания через 12 месяцев терапии в зависимости от прогноза заболевания

Нами был проведен статистический анализ результатов исследования прогестерона у пациенток СОД репродуктивного возраста с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с целью выявления диагностического

критерия. Определялись максимальные дивергенции между распределениями с последующей проекцией их на ось значений для вычислений пороговых показателей. Распределения разбивались на две градации относительно полученных значений. Затем с помощью точного биномиального критерия Фишера выявлялась типичность проявления признака как внутри каждой группы, так и после объединения результатов относительно пороговых значений. Статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $\alpha=0,05$.

В итоге проведенного статистического анализа был определен пороговый интервал 21 – 28,6 нмоль/л для прогестерона у женщин с саркоидозом органов дыхания репродуктивного периода. При значении ниже 21 нмоль/л в сочетании с соответствующими клиническими, лабораторными и рентгенологическими критериями активности гранулематозного процесса рекомендовано приступать к терапии ГКС. Если уровень прогестерона выше 28,6 нмоль/л, то возможно применение альтернативных схем терапии.

Для анализа качества бинарного классификатора мы использовали ROC-анализ (рис. 3.35).

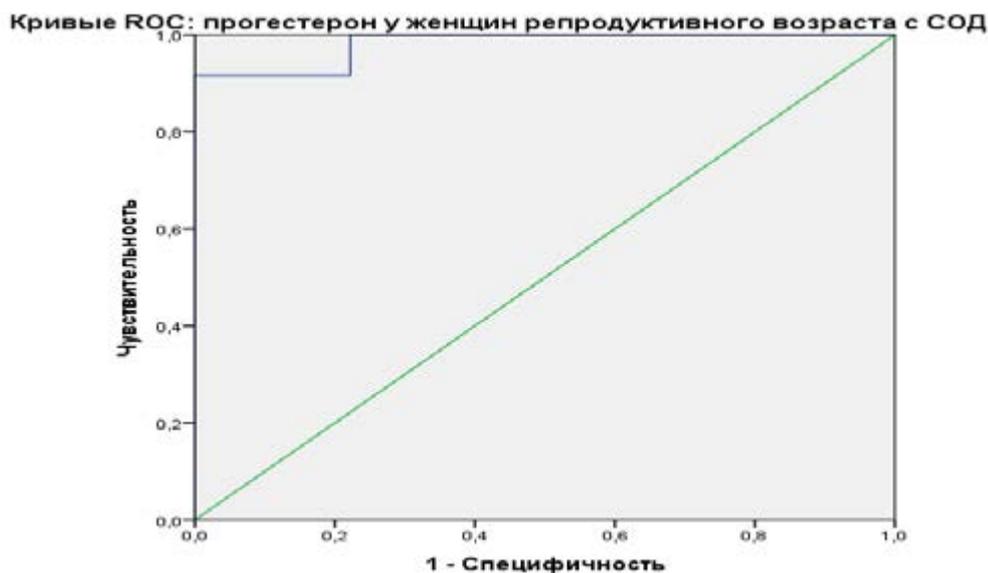


Рисунок 3.35 ROC-кривая переменной «прогестерон» у женщин репродуктивного возраста с саркоидозом органов дыхания

Площадь под кривой составила $AUC = 0,98148$ (стандартная ошибка = $0,02220$; 95% доверительный интервал: нижняя граница $0,81791$, верхняя $0,99826$), что соответствует отличному качеству классификатора. При проверке гипотезы о равенстве площади модели $0,5$ (бесполезная классификация) были найдены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Если уровень прогестерона ниже порогового интервала, то возможность неблагоприятного течения заболевания выше и необходимо назначения терапии ГКС, если меньше, то возможно применение альтернативных схем терапии. При этом чувствительность составила 87%, специфичность 93%.

Представляем следующие клинические случаи для иллюстрации вышесказанного.

Клинический пример №1

Больная Д., 25 лет, находилась на обследовании в пульмонологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г.Смоленска. При прохождении профосмотра на флюорографии выявлены изменения в легких. При поступлении состояние больной удовлетворительное, жалобы на небольшую слабость, редкий кашель. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, пульс ритмичный, 76 в минуту. Артериальное давление 100/80 мм рт.ст. Грудная клетка обычной формы. Перкуторно - лёгочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Изменений со стороны других органов и систем не выявлено. Общий анализ крови, биохимические показатели крови в пределах нормальных значений. Общий анализ мочи без патологии. В мокроте микобактерии туберкулёза не найдены. На рентгенограмме ОГК и компьютерной томографии: двусторонний диссеминированный процесс в нижних отделах лёгких, внутригрудная лимфаденопатия до 32 мм (рис. 3.36, 3.37).

ФВД, ФБС, ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы без патологии.

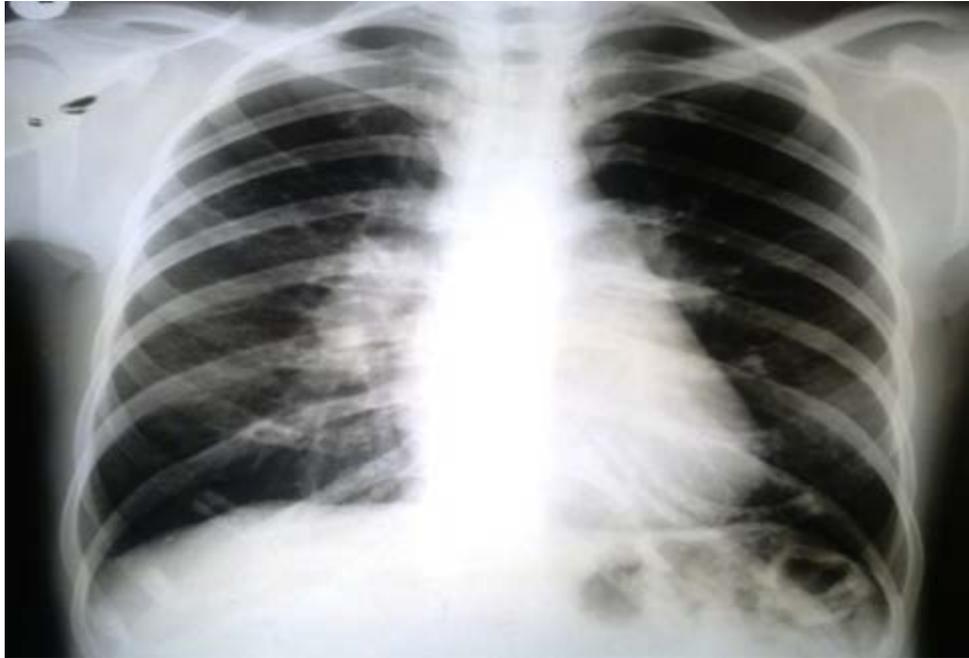


Рисунок 3.36 Рентгенограмма органов грудной клетки: саркоидоз ВГЛУ и лёгких, II Б стадия



Рисунок 3.37 Компьютерная томография ОГК: саркоидоз ВГЛУ и лёгких, II Б стадия

После выполненной биопсии выставлен диагноз саркоидоз ВГЛУ и лёгких, II Б стадия (рис. 3.38).

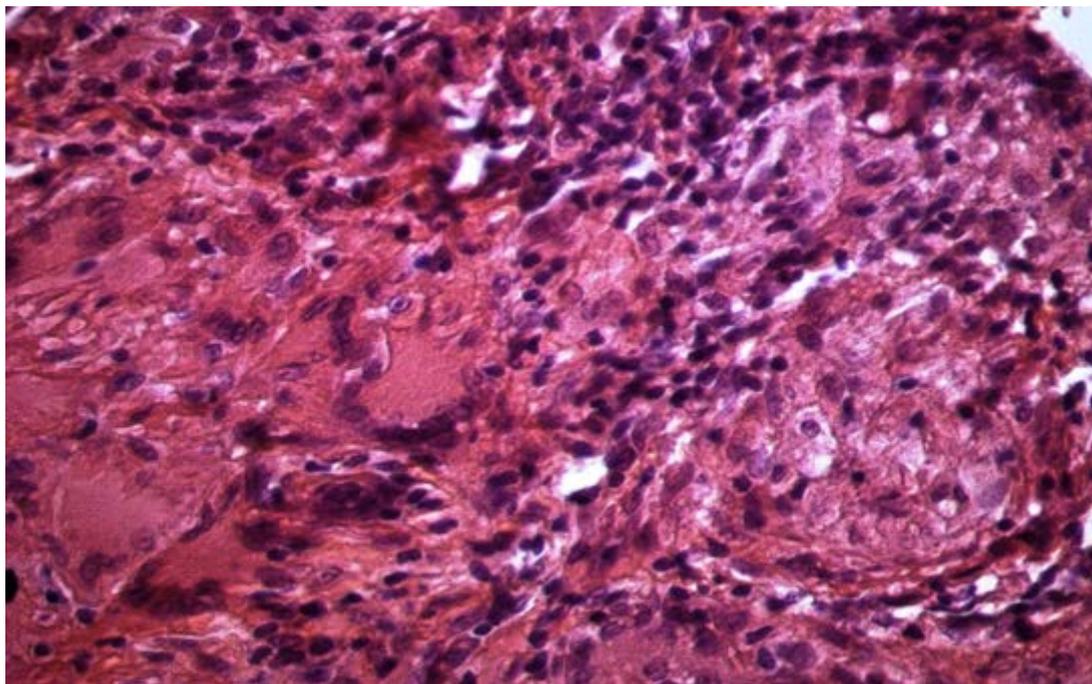


Рисунок 3.38 Клетка типа Пирогова-Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином; x 400

Уровень прогестерона – 65,7 нмоль/л (норма для женщин репродуктивного возраста в лютеиновую фазу менструального цикла 10-89 нмоль/л).

Была назначена терапия пентоксифиллином 600 мг, плаквенил 200 мг, витамин Е 600 мг ежедневно. Длительность приёма составила 6 месяцев.

У данной больной отмечена положительная клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика, что включало в себя отсутствие жалоб, нормальные показатели общего анализа крови и биохимических показателей крови, нормальное ФВД и отсутствие внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации в паренхиме лёгких при контрольном рентгенологическом обследовании через 12 месяцев. На рентгенограмме через 12 месяцев: диссеминации не выявлено, внутригрудная лимфаденопатия до 14 мм (рис. 3.39).



Рисунок 3.39 Рентгенограмма органов грудной клетки: положительная динамика через 12 месяцев терапии

Через 12 месяцев на фоне проводимой терапии у пациентки проводилось определение уровня прогестерона, который был равен 60,5 нмоль/л.

В данном примере показана положительная динамика на фоне альтернативного лечения с уровнем прогестерона более 28,6 нмоль/л.

Клинический пример №2

Больная И., 35 лет, обратилась после проведения биопсии в ОГБУЗ СООД, где ей был гистологически верифицирован диагноз саркоидоз легких, II В стадия (рис. 3.40).

На момент поступления пациентка предъявляла жалобы на одышку, общую слабость. По итогам комплексного обследования патологии со стороны других органов и систем не выявлено.

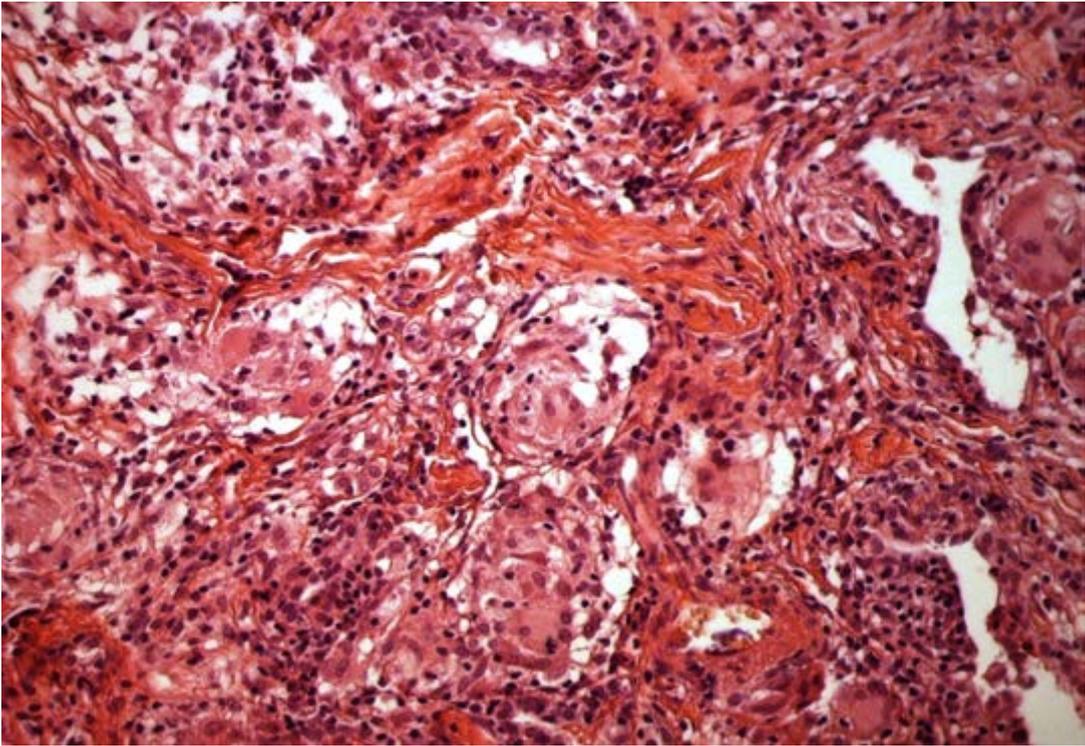


Рисунок 3.40 Эпителиоидно-клеточная гранулёма. Окраска гематоксилином и эозином; х 200

На компьютерной томографии: двусторонний диссеминированный процесс в средних и нижних отделах лёгких (рис. 3.41а и 3.41б).

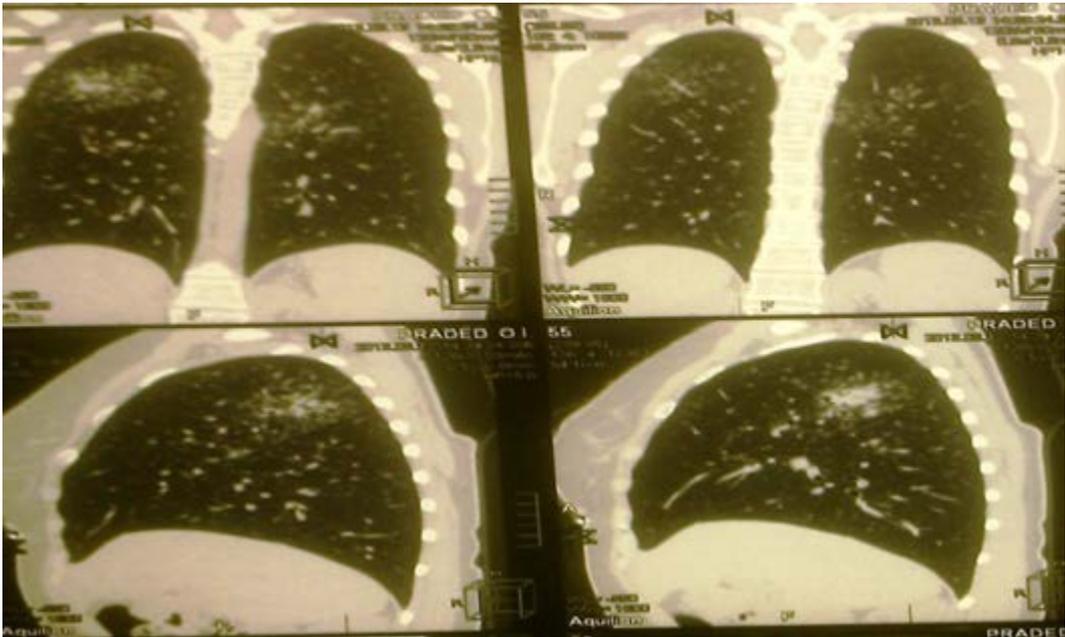


Рисунок 3.41а. Компьютерная томография ОГК: саркоидоз легких, II В стадия

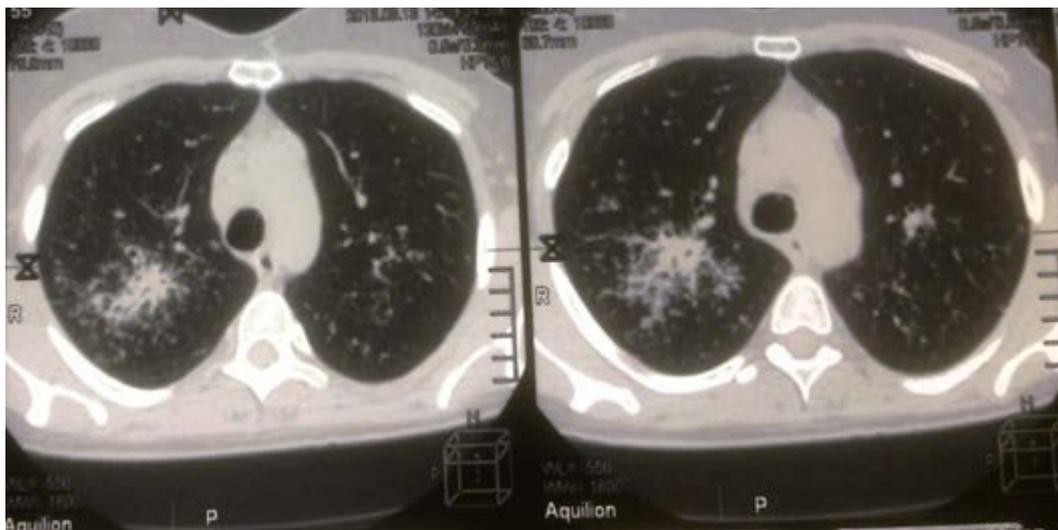


Рисунок 3.41б. Компьютерная томография ОГК: саркоидоз легких,
II B стадия

Уровень прогестерона – 8,4 нмоль/л (норма для женщин репродуктивного возраста в лютеиновую фазу менструального цикла 10-89 нмоль/л).

Пациентке было назначено лечение преднизолоном в дозе 30 мг ежедневно с последующим снижением дозы. На фоне проводимого лечения на рентгенограммах через 6, 12 месяцев от начала лечения незначительно уменьшился объем диссеминации (рис. 3.42).

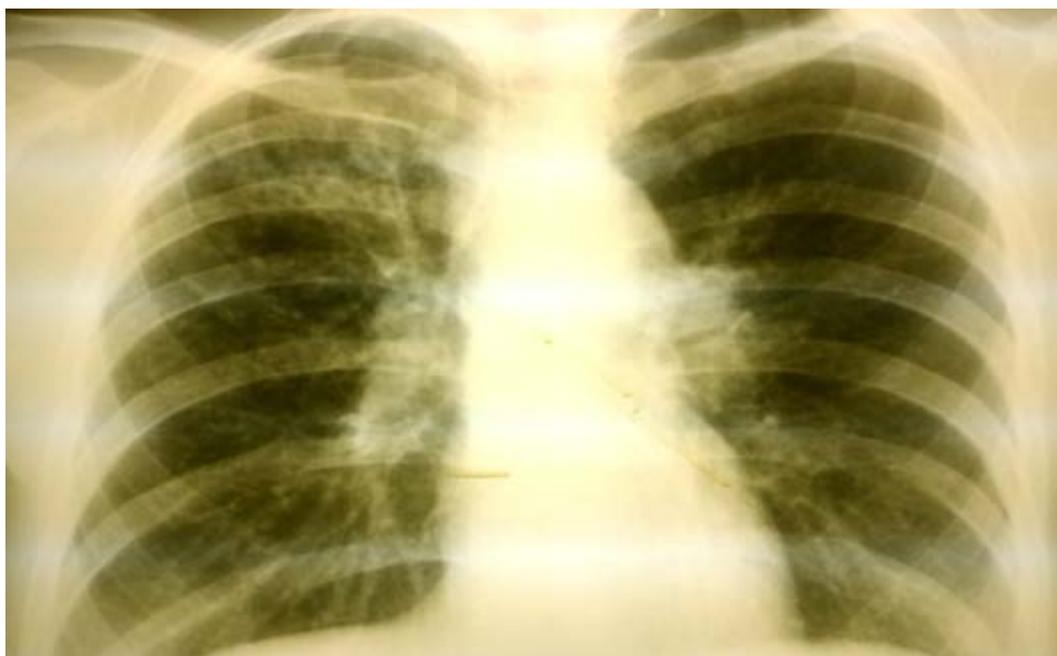


Рисунок 3.42. Рентгенография органов грудной клетки: слабopоложительная динамика на фоне терапии через 12 месяцев

В динамике через 12 месяцев на фоне терапии у больной проводилось определение прогестерона, уровень которого был 14 нмоль/л.

Представленные примеры подтверждают, что изучение уровня прогестерона у женщин репродуктивного возраста, страдающих саркоидозом органов дыхания, до лечения и контроль его в динамике позволяет решить вопрос с дальнейшей тактикой лечения, наблюдения больных.

При изучении уровня прогестерона у группы женщин в период менопаузы с СОД, которым при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов течения саркоидоза, не требующих назначения ГКС, было выявлено статистически значимое повышение его показателей по сравнению с группой контроля, состоящей из здоровых женщин постменопаузального возраста ($p < 0,05$) (табл. 3.16, рис. 3.43).

Таблица 3.16 - Уровень прогестерона у женщин с впервые выявленным СОД в постменопаузе

Показатель (нмоль/л)	Женщины (n=19)		Группа контроля (n=15)
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=4)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=15)	
прогестерон	n1=1,1 n2=1,3 n3=1,2 n4=2,6	4* (2,9-4,3)	1,7* (1,2-2,4)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

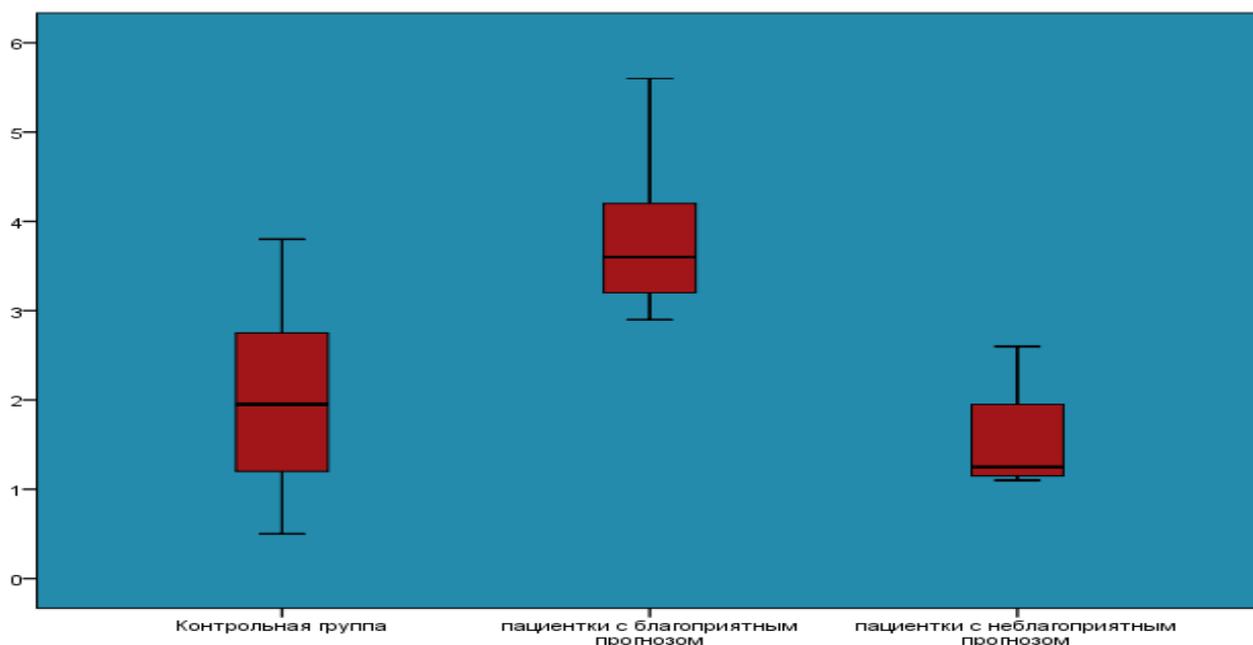


Рисунок 3.43 Уровень прогестерона у пациенток в период менопаузы с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в зависимости от дальнейшего прогноза заболевания и в сравнении с группой контроля

Судить о статистически значимом различии между пациентками, которым была показана терапия ГКС и теми, кому не показана, не представляется возможным в связи с малым объемом выборки первой группы больных (n=4) (табл. 3.17).

Таблица 3.17 - Уровень прогестерона у пациенток в постменопаузе на фоне проводимой терапии через 12 месяцев

Показатель (нмоль/л)	Женщины (n=19)	
	Первая группа Me (Q1-Q3) (n=4)	Вторая группа Me (Q1-Q3) (n=15)
прогестерон	n1=0,9 n2=1,1 n3=2,6 n4=4,1	3 (2,7-3,9)

До лечения и после 12 месяцев терапии у пациенток, которым не были показаны системные глюкокортикоиды, статистически значимой динамики показателей прогестерона отмечено не было.

Все выше представленные результаты исследования гормонального фона у пациентов с саркоидозом органов дыхания доказывают необходимость подробного изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной систем, половых гормонов до лечения и на фоне проведения различных схем терапии.

Выделенные дополнительные критерии для выбора терапии у пациентов с саркоидозом органов дыхания: пороговые значения уровня кортизола, прогестерона - позволят объективизировать показания к выбору стероидной и нестероидной терапии, повысить эффективность лечения и сократить число осложнений (рис. 3.44).

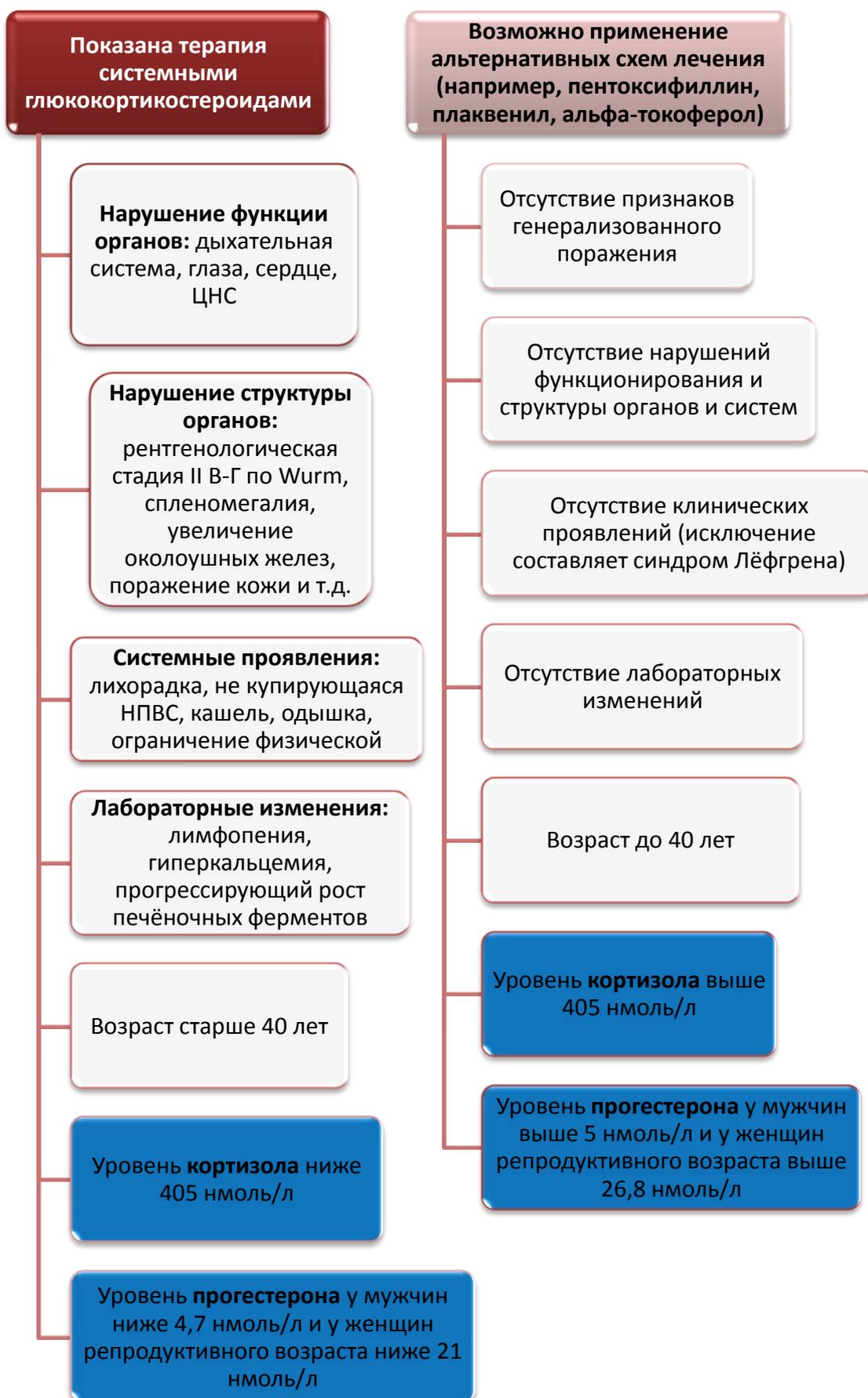


Рисунок 3.44 Критерии выбора терапии у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания

3.3. Состояние антиоксидантной системы у пациентов с саркоидозом

Нами было исследовано состояние антиоксидантной системы у пациентов с саркоидозом органов дыхания при помощи метода активированной родамином Ж хемилюминесценции в присутствии двухвалентного железа. У 50 впервые выявленных больных СОД на момент поступления были изучены показатели гидроперекисей липидов (ГПЛ) и антиокислительная емкость (АОЕ), медианы и межквартильные промежутки которых были 70,5 (59-84) отн.ед. и 32,5 (26-40,25) отн.ед. соответственно.

Для математической оценки степени выраженности оксидативно-антиоксидантного дисбаланса нами рассчитывался коэффициент К, отражающий отношение средних значений ГПЛ (% от нормы) к средним значениям АОЕ (% от нормы). При отсутствии дисбаланса коэффициент К равен 1. Выраженность дисбаланса – умеренная при значении К от 1,1 до 1,25, значительная – при $K \geq 1,26$. За значение нормы принимались цифры, рассчитанные из группы контроля на базе ПНИЛ клинической биофизики и антиоксидантной терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. Для ГПЛ этим значением было 63,95 отн.ед., а для АОЕ – 32 отн.ед..

Для выявления неоднородности во множестве несвязанных групп, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Крускала - Уоллиса. Нулевая гипотеза о наличии однородности была отвергнута на уровне значимости $\alpha=0,05$. Это позволило нам применить критерий Данна для попарного сравнения групп.

При рассмотрении состояния прооксидантной и антиоксидантной систем крови у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания до лечения статистически значимых различий между показателями ГПЛ и АОЕ в группах, выделенных по гендерному признаку, выявлено не было (табл. 3.18).

При рассмотрении зависимости изначального уровня гидропероксидов липидов и антиокислительной ёмкости крови от стадии саркоидоза органов дыхания достоверных различий выявлено не было (рис. 3.45, 3.46).

Таблица 3.18 - Уровень ГПЛ и АОЕ у мужчин и женщин с впервые выявленным СОД

Показатель (отн.ед.)	Мужчины (n=19)		Женщины (n=31)	
	Первая группа	Вторая группа	Первая группа	Вторая группа
	Me (Q1-Q3) (n=5)	Me (Q1-Q3) (n=14)	Me (Q1-Q3) (n=17)	Me (Q1-Q3) (n=14)
ГПЛ	71 (50,5-100)	63,5 (57,5-91,25)	78 (68,5-87,5)	67 (61,75-73)
АОЕ	30 (20-39,5)	31,5 (26,75-45,25)	29 (23-37,5)	38 (30,5-46)

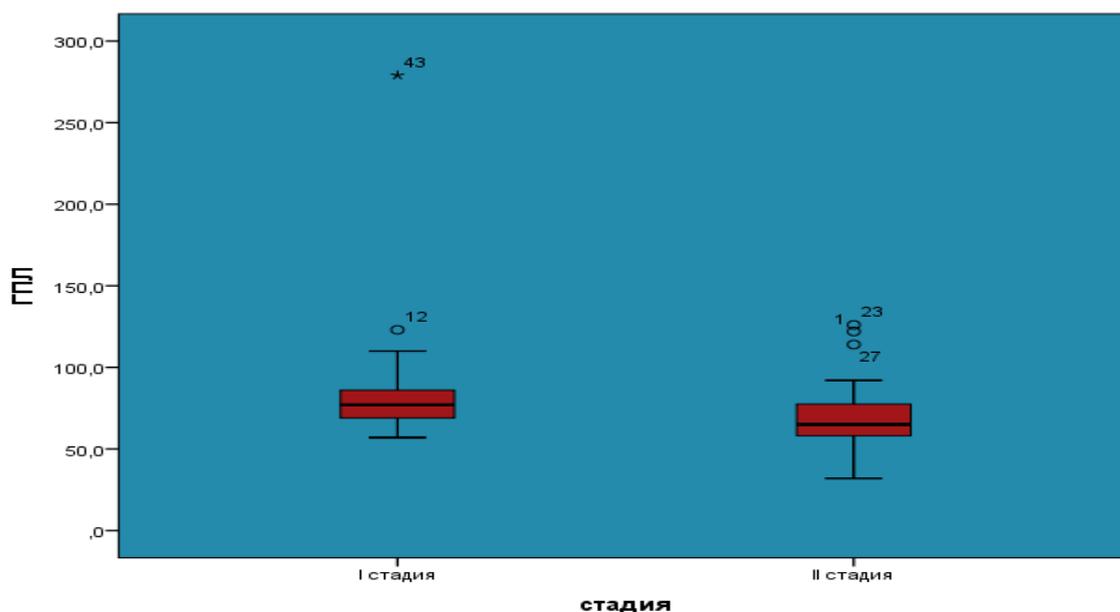


Рисунок 3.45. Уровень гидропероксидов липидов в зависимости от стадии саркоидоза органов дыхания

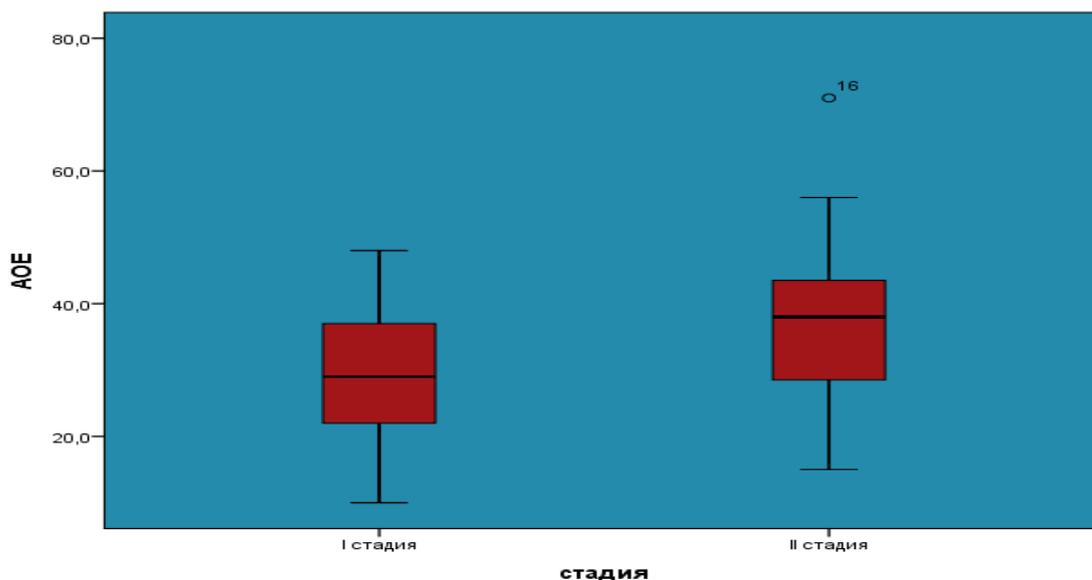


Рисунок 3.46. Уровень антиокислительной ёмкости крови в зависимости от стадии саркоидоза органов дыхания

Мы объединили мужчин и женщин, подразделив их по критерию наличия неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания и необходимости дальнейшего назначения ГКС или возможности проведения альтернативной схемы терапии (рис. 3.47, 3.48).

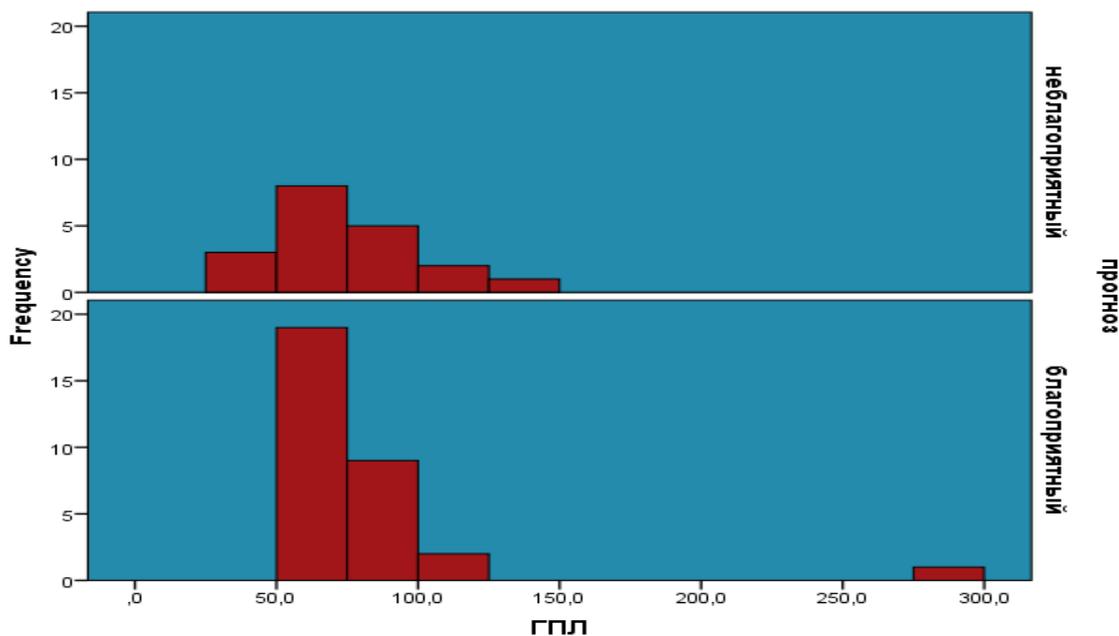


Рисунок 3.47. Уровень гидроперекисей липидов в зависимости от прогноза саркоидоза органов дыхания

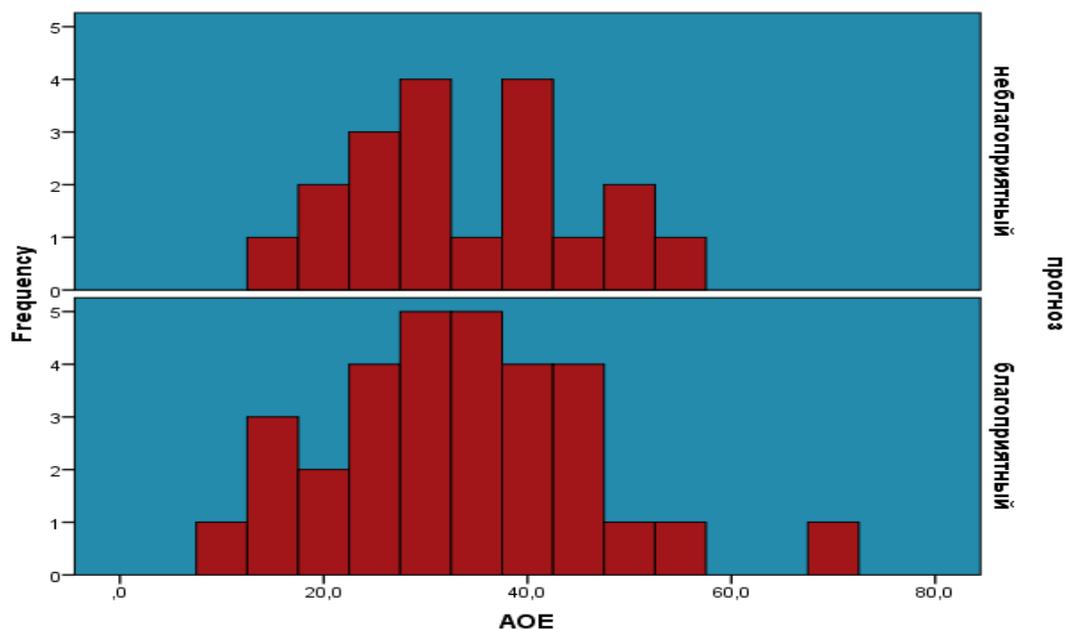


Рисунок 3.48. Уровень антиокислительной ёмкости крови в зависимости от прогноза саркоидоза органов дыхания

Таблица 3.19 - Уровень ГПЛ и АОЕ у пациентов СОД до лечения и на фоне проводимой терапии ГКС.

Показатель (отн.ед.)	Больные, получавшие ГКС Ме (Q1-Q3)(n=19)		
	До лечения	Через 6 месяц	Через 12 месяцев
ГПЛ	67* (58-91)	87* (74-98)	65* (62-79)
АОЕ	30* (26-40)	23* (13-28)	29* (27-34)
Коэффициент К**	1,18	1,89	1,1

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

Коэффициент К** рассчитывается по формуле ГПЛ (% от дол)/ АОЕ (% от дол)

Как представлено в сводной таблице 3.19 у пациентов, которым исходя из клинико-лабораторной и инструментальной картины показано назначение

ГКС, отмечается умеренный дисбаланс состояния оксидативно-антиоксидантной системы за счёт незначительного повышения количества гидроперекисей липидов и снижения антиокислительной емкости.

Для сравнения показателей АОЕ и ГПЛ при первичном обследовании с результатами, полученными через 6 месяц и через 12 месяцев на фоне проводимых схем лечения использовался критерий Фридмана (для множественного сравнения связанных выборок), с последующим применением критерия Ньюмена - Кейсла для попарного сравнения. Все статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $\alpha = 0,5$.

В динамике через 6 месяц на фоне назначения ГКС статистически значимо увеличиваются показатели ГПЛ и понижается уровень АОЕ, что приводит к значительному показателю биорадикального оксидативно-антиоксидантного дисбаланса (рис. 3.50, 3.51).

Для коррекции изменений пациентам СОД к приему ГКС был добавлен альфа-токоферол 600 мг в сутки.

Через 6 месяц повторно исследовали уровень оксидативно-антиоксидантной системы. В результате на фоне добавления антиоксидантов к терапии выявлено статистически значимое снижение ГПЛ и повышение АОЕ по сравнению с предыдущими показателями (рис. 3.50, 3.51).

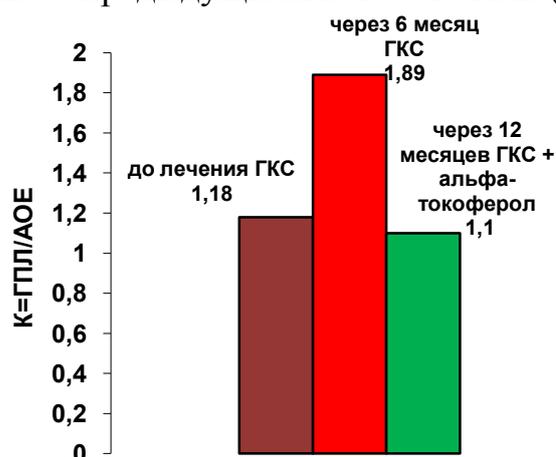


Рисунок 3.49 Значения коэффициента биорадикального дисбаланса К в сыворотке крови больных до лечения и на фоне терапии ГКС без и с добавлением альфа-токоферола

Значения коэффициента К (рис. 3.49) отражали наличие биорадикального оксидативно-антиоксидантного дисбаланса в данной группе пациентов как до лечения, так и через 6 месяц лечения ГКС. На 12-ом же месяце терапии с добавлением альфа-токоферола дисбаланса в состоянии антиоксидантной системы отмечено не было.

При анализе динамики состояния оксидативно-антиоксидантной системы до начала терапии у пациентов, которым не показаны по тяжести состояния ГКС, и на фоне терапии пентоксифиллином, плаквенилом и альфа-токоферолом через 6 и 12 месяцев значения коэффициента К демонстрировали отсутствие биорадикального дисбаланса в данной группе пациентов как до лечения, так и на его фоне (табл. 3.20, рис. 3.50, 3.51).

Таблица 3.20 - Уровень ГПЛ и АОЕ у пациентов СОД до лечения и на фоне альтернативной терапии

Показатель (отн.ед.)	Больные, получавшие альтернативную терапию Ме (Q1-Q3) (n=31)		
	До лечения	Через 6 месяц	Через 12 месяцев
ГПЛ	71* (65-84)	67* (63-73)	64* (59-68)
АОЕ	33 (26-41)	33 (26-40)	34 (26-37)
Коэффициент К	1,1	1	0,9

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

Коэффициент К** рассчитывается по формуле $\text{ГПЛ (\% от дол)} / \text{АОЕ (\% от дол)}$

При рассмотрении изменений показателей ГПЛ в динамике у данной группы пациентов было выявлено статистически значимое снижение их уровня на фоне проводимой терапии через 6 и 12 месяцев. Полученные данные говорят о необходимости постоянного контроля уровня, как

гидроперекисей липидов, так и антиокислительной емкости крови, для своевременной коррекции выбранной тактики лечения больных СОД.

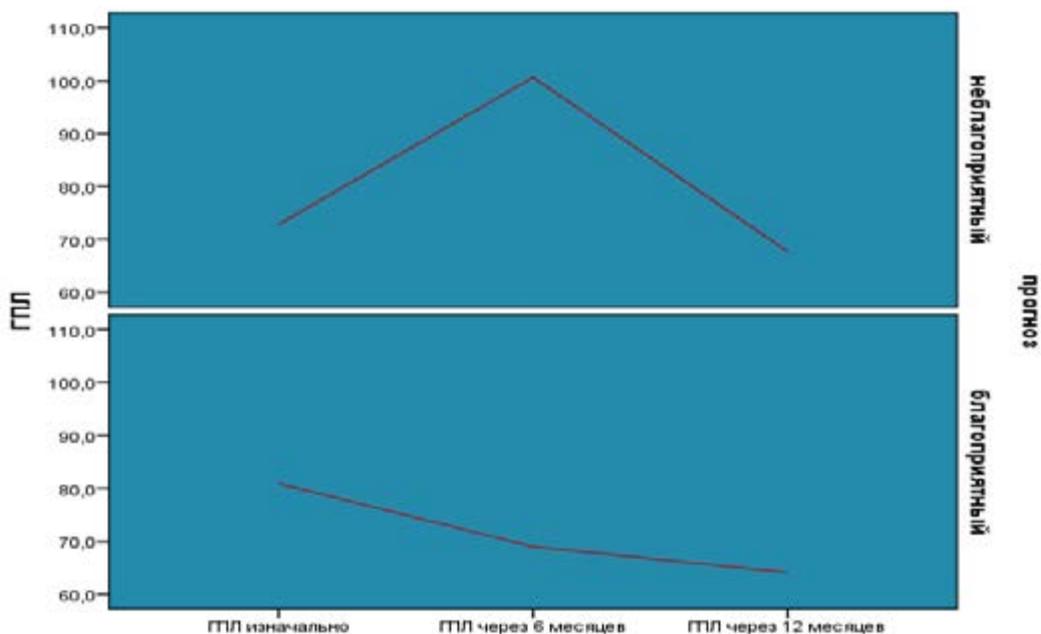


Рисунок 3.50. График взаимодействия прогноза и временного фактора для гидроперекисей липидов

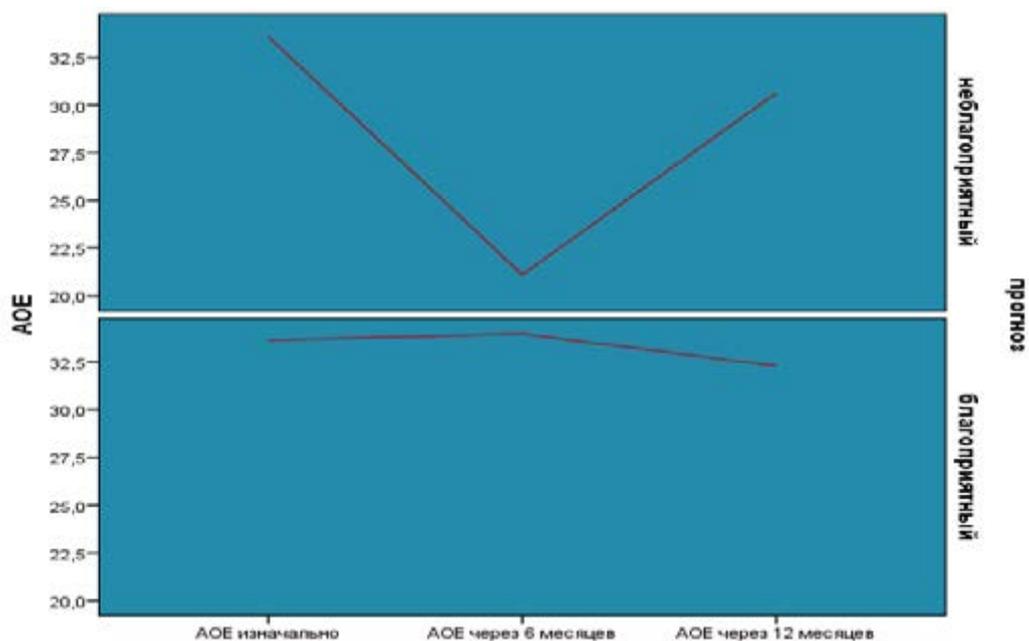


Рисунок 3.51. График взаимодействия прогноза и временного фактора для антиокислительной емкости крови

3.4. Психологический статус больных с саркоидозом органов дыхания

Изучению проблемы психологического состояния, качества жизни у больных саркоидозом уделяется большое внимание. Используется многосторонний подход по всем критериям: физическим, психологическим, восприятия общественной жизни, окружающей среды, духовности, уровню независимости. Изучение их необходимо как для оценки эффективности методов современной практической медицины, реабилитационных технологий, определения степени тяжести больного, трудоспособности прогнозирования заболевания и эффективности лечения.

Оценивать психологическое состояние пациентов необходимо для объективности представления о жалобах предъявляемых пациентами, так как выраженность симптоматики, указываемая больными, не отражает реальность функциональных нарушений.

Тревога, депрессивное состояние пациента усугубляет основную патологию, а нарастание симптоматики утяжеляет общий психологический фон, приверженность больного к лечению, дальнейшему наблюдению.

Нами было проанкетировано 64 больных саркоидозом на момент постановки диагноза и повторно через 6 и 12 месяцев. Для выявления и оценки уровня депрессии и тревоги была применена госпитальная шкала тревоги и депрессии, разработанная Zigmond A.S. и Snaitth R.P. Преимуществом данной методики является простота применения и обработки, что делает её удобной для первичного выявления психологических изменений у пациентов (скрининга). По балльной системе выделяли нормальный уровень изменений, субклинически и клинически выраженную тревогу или депрессию.

На момент постановки диагноза у 42,2% больных выявлен субклинический уровень тревоги, а у 29,6% он был клинически выражен. Субклинический уровень депрессии выявлен у 34,4% больных, у 10,9% он был клинически значим.

При распределении результатов анкетирования по половому признаку обращает на себя внимание, что статистически значимо выше уровень и тревожности, и депрессии у женщин (табл. 3.21, рис. 3.52, 3.53).

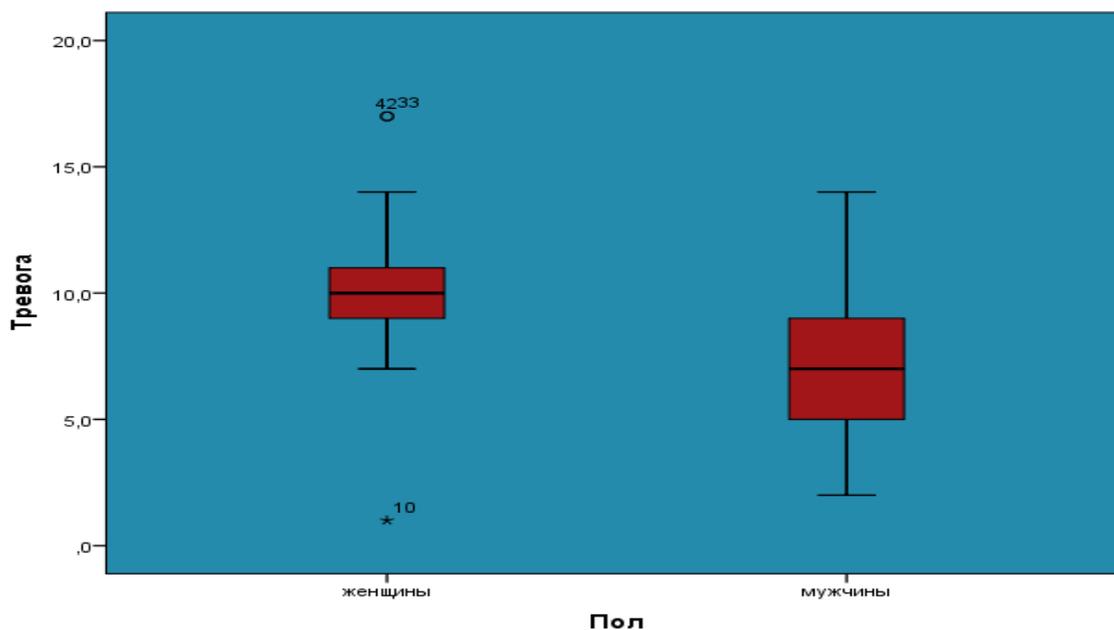


Рисунок 3.52. Уровень тревоги в зависимости от пола у пациентов с СОД

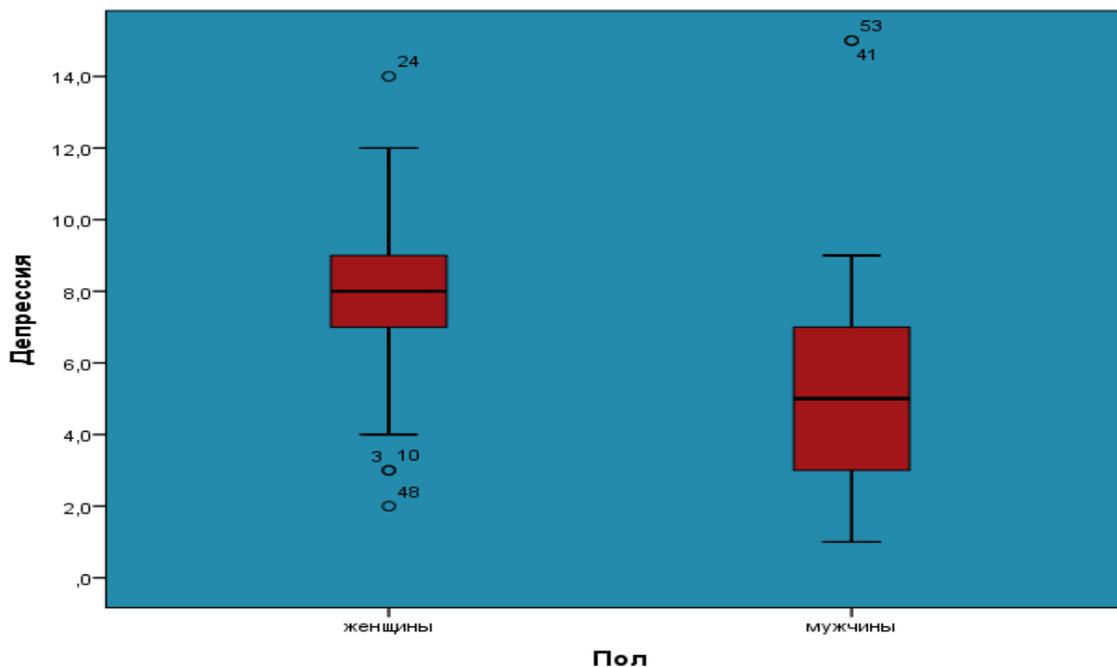


Рисунок 3.53. Уровень депрессии в зависимости от пола у пациентов с СОД

При разделении пациентов на две возрастные группы до 40 лет и старше, есть основания утверждать, что в группе старше 40 лет (n=32) типичный уровень признака «Депрессия» статистически больше, чем типичный уровень этого признака в группе с возрастом до 40 лет (n=32). Показатели признака «Тревога» в изучаемых статистических распределениях значимо не различаются (табл. 3.21).

Таблица 3.21 - Показатели психологического состояния у пациентов с впервые выявленным СОД в зависимости от пола и возраста

Показатели	Пол (n=64)		Возраст (n=64)	
	Муж (n=26) (средний ранг)	Жен (n=38) (средний ранг)	до 40 лет (n=32) (средний ранг)	41 год и старше (n=32) (средний ранг)
«Тревога»	22.2*	39.5*	28,9	36
«Депрессия»	22*	39.7*	26.5*	38.5*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

При рассмотрении пациентов с I и II рентгенологическими стадиями процесса, выявлено, что типичные уровни признака «Тревога» в изучаемых статистических распределениях значимо различаются. В группе со II стадией (n=34) типичный уровень признака «Тревога» был выявлен статистически выше, чем уровень этого признака в группе с I стадией (n=30) (табл. 3.22, рис. 3.54).

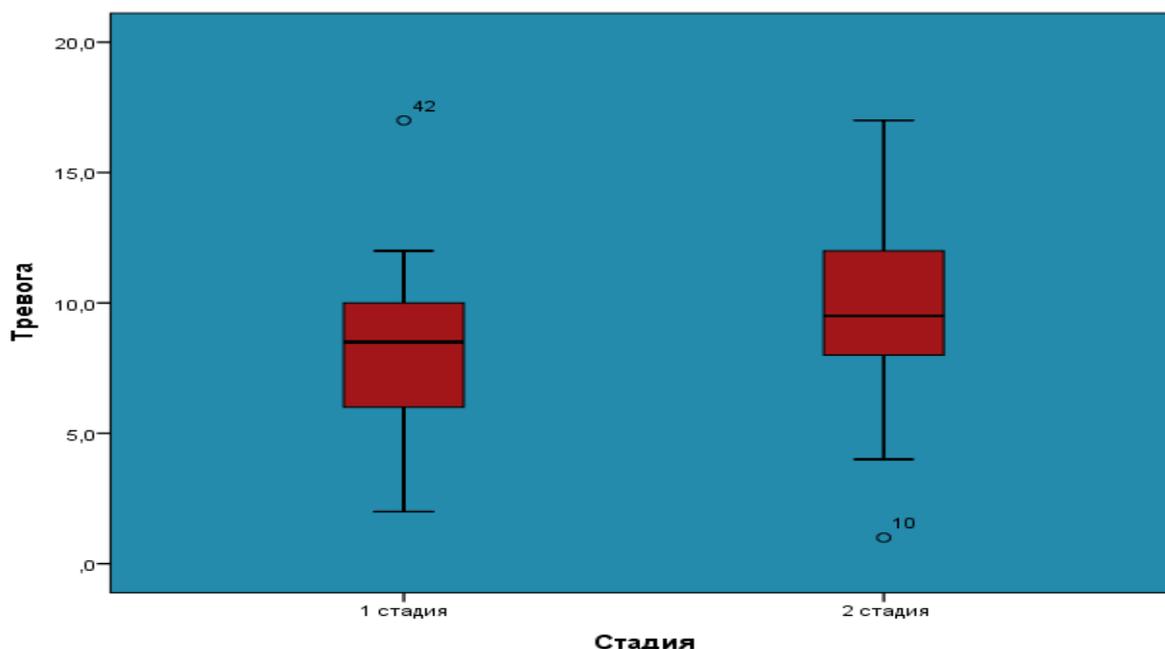


Рисунок 3.54 Уровень тревоги в зависимости от стадии СОД

Показатели признака «Депрессия» в изучаемых статистических распределениях значимо не различаются (табл. 3.23).

Таблица 3.23 - Показатели психологического состояния у пациентов с впервые выявленным СОД в зависимости от рентгенологической стадии процесса

Показатели	Стадия процесса (n=64)	
	I стадия (n=30) (средний ранг)	II стадия (n=34) (средний ранг)
«Тревога»	27.5*	36.9*
«Депрессия»	31.8	33.1

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

При распределении пациентов на две группы по сроку постановки им диагноза: до 1 месяца и свыше месяца выявлено, что в группе с выставленным диагнозом в срок более 1 месяца ($n=32$) типичный уровень признака «Тревога» статистически был выше, чем уровень этого признака в группе с диагнозом, установленным за период до 1 месяца ($n=32$) (табл. 3.24, рис. 3.55).

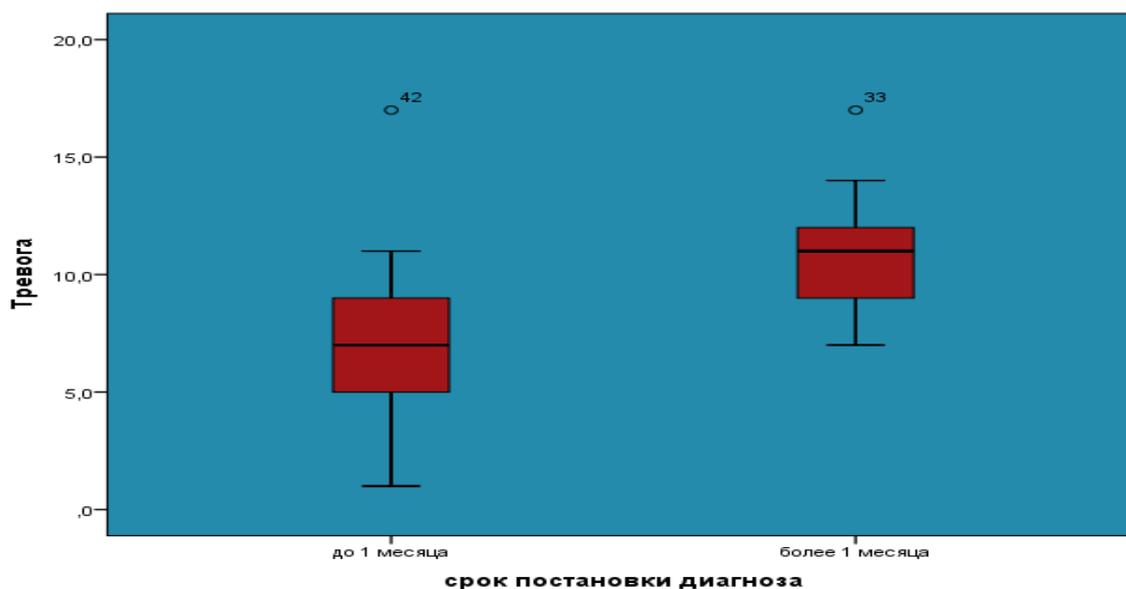


Рисунок 3.55. Уровень тревоги в зависимости от сроков постановки диагноза

Также был выявлен статистически более выраженный уровень признака «Депрессия» в этой группе пациентов, чем уровень этого признака в группе с выставленным диагнозом до 1 месяца (табл. 3.24, рис. 3.56).

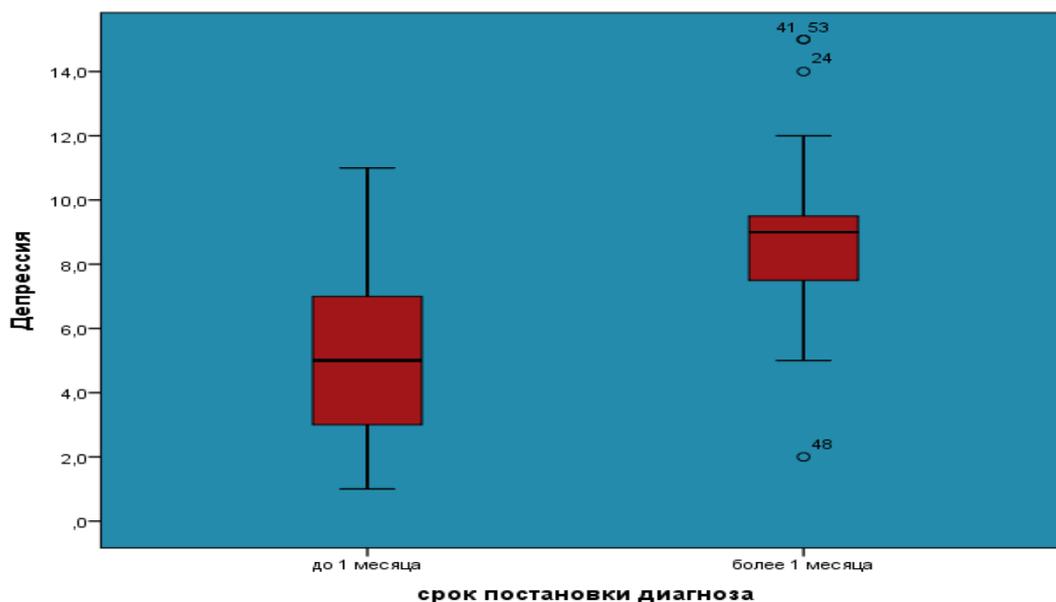


Рисунок 3.56. Уровень депрессии в зависимости от сроков постановки диагноза

Таблица 3.24 - Показатели психологического состояния у пациентов с впервые выявленным СОД в зависимости от сроков постановки диагноза

Показатели	Срок постановки диагноза с момента первого обращения по поводу заболевания	
	До 1 месяца (n=32) (средний ранг)	Свыше 1 месяца (n=32) (средний ранг)
«Тревога»	21.4*	43.6*
«Депрессия»	21*	44*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

При изучении результатов анкетирования через 6 и 12 месяцев на двух вариантах терапии выявлено, что показатели «Депрессия» и «Тревога» статистически значимо различаются в группах больных, получавших системные глюкокортикостероиды и проходивших альтернативное лечение (пентоксифиллин, плаквенил, витамин Е) (рис. 3.57, 3.58).

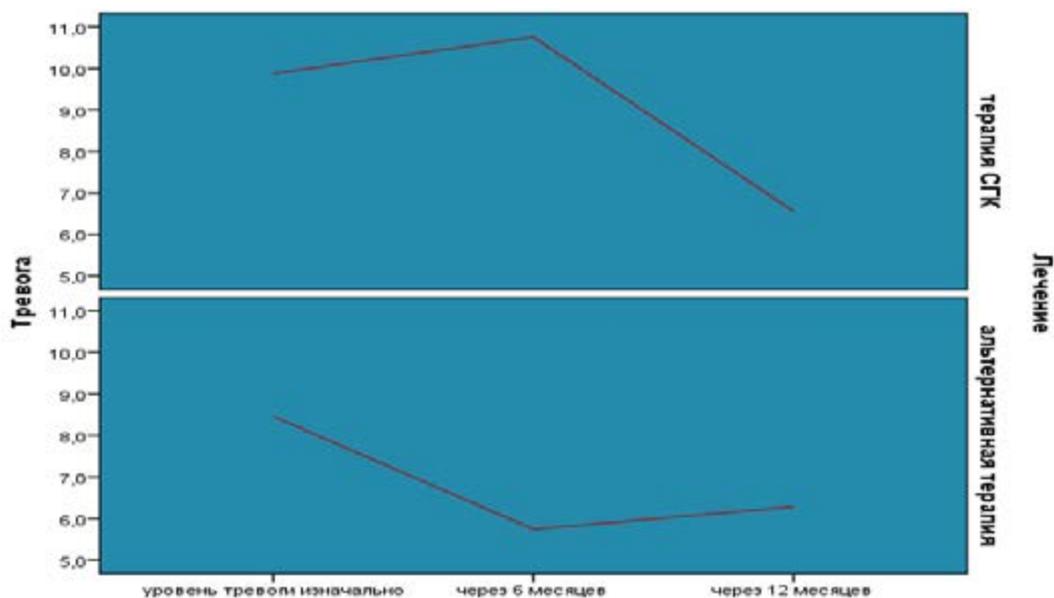


Рисунок 3.57. График взаимодействий прогноза и временного фактора для показателя «Тревога»

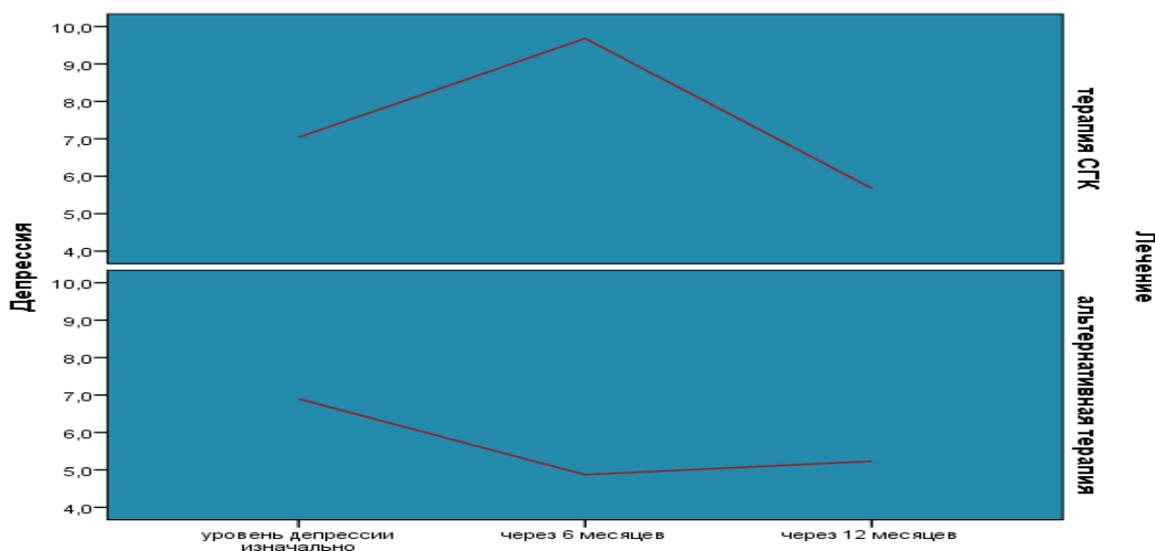


Рисунок 3.58. График взаимодействий прогноза и временного фактора для показателя «Депрессия»

В группе «Лечение СГК» (n=25), типичные уровни признака «Депрессия» и «Тревога» были статистически выше, чем эти же показатели у пациентов на альтернативной схеме терапии (n=39) (табл. 3.25).

Таблица 3.25 - Показатели психологического состояния у пациентов СОД в зависимости от назначенной схемы терапии

Показатели	Лечение СГК		Лечение альтернативной терапией	
	Через 6 месяц (n=25) (средний ранг)	Через 12 месяцев(n=19) (средний ранг)	Через 6 месяц(n=39) (средний ранг)	Через 12 (n=29)месяцев (средний ранг)
«Тревога»	46,2*	38,8*	23,7*	24,3*
«Депрессия»	49,8*	38,5*	21,4*	22,6*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

Одним из основных вопросов в процессе лечения больных является их комплаентность - приверженность к терапии. Есть данные, что саркоидоз является стрессзависимым заболеванием и соответственно требует психологической коррекции состояния пациента. Было решено оценить результативность проведения разъяснительных бесед с пациентами по поводу их заболевания, терапии, тактики их ведения и т.д.

Для этого выделили группу пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, которые были проанкетированы до лечения и затем через 3 месяца проводимой терапии. Особенностью ведения данной группы больных было то, что помимо основных этапов наблюдения, которые включали в себя основной лабораторно-инструментальный перечень обследования, с ними проводились на протяжении трёх месяцев постоянные разъяснительные беседы, направленные на объяснение им особенностей их заболевания, демонстрацию других примеров протекания и лечения

болезни, информирование в плане возможных методик лечения СОД, необходимости той или иной терапии и т.д.

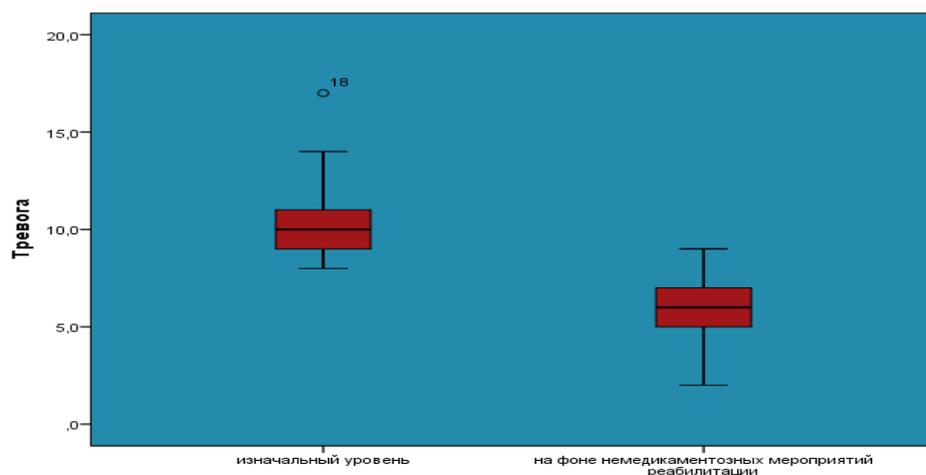


Рисунок 3.59. Динамика показателя «Тревога» на фоне динамической разъяснительной работы с пациентами

При сравнении результатов анкетирования данной группы пациентов до и через 3 месяца лечения, на фоне проводимой постоянной работы с больными, типичные уровни признаков «Тревога» и «Депрессия» становятся статистически значимо ниже, чем до начала терапии (табл. 3.26, рис. 3.59, 3.60).

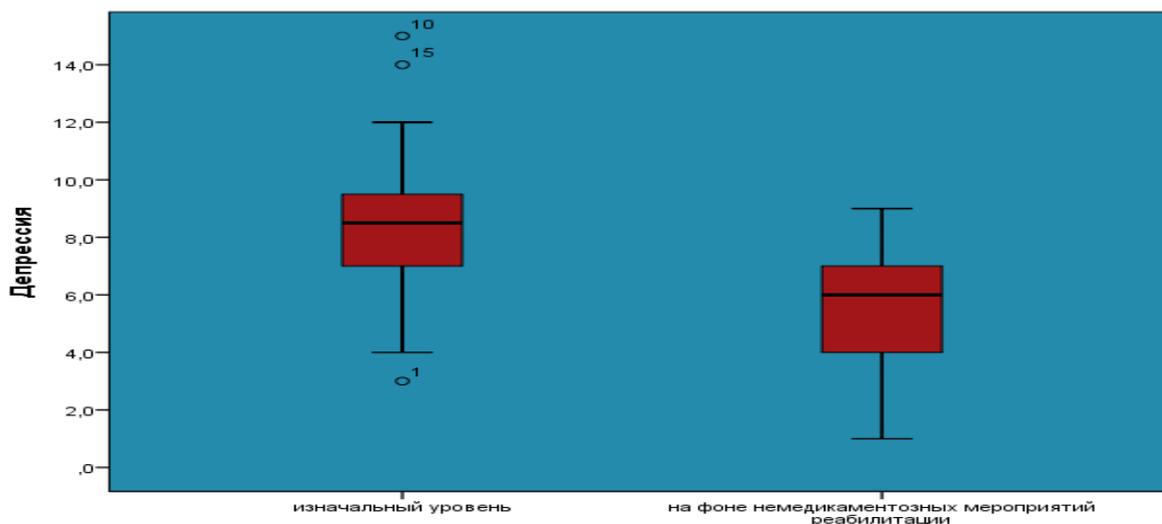


Рисунок 3.60. Динамика показателя «Депрессия» на фоне динамической разъяснительной работы с пациентами

Таблица 3.26 - Уровень тревоги и депрессии у пациентов СОД после 3 месяцев психологической реабилитации

Показатели	Первоначальный уровень психологического состояния (n=25) (средний ранг)	Состояние на фоне психологической реабилитации через 3 месяца (n=25) (средний ранг)
«Тревога»	37,5*	13,5*
«Депрессия»	33*	18*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования

При анализе заболеваемости саркоидозом в городе Смоленске установлено, что за период с 1980 по 2012 год заболеваемость выросла в 15 раз, и составила 5,4 на 100 тыс. населения в 2012 году. Имевшее место снижение заболеваемости за период с 2003 по 2006 гг., более вероятно связано с изменением системы учета пациентов и обусловлено выполнением приказа МЗ РФ от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в РФ», согласно которому была упразднена VIII-я группа учёта, в которую входили пациенты саркоидозом [42]. Пациенты выпали из поля зрения противотуберкулёзных учреждений, а диспансерное наблюдения на поликлиническом этапе еще не осуществлялось.

Обращает на себя внимание очень низкая доля (19%) госпитализированных пациентов по направлению участковых терапевтов, что свидетельствует о низкой выявляемости больных врачами первичного звена.

Гистологическая верификация диагноза в анализируемый период времени практически не проводилась и составляла 3-4 случая в год. С 2010 года наметилась тенденция к росту гистологической верификации заболевания, что вероятно обусловлено внедрением менее травматичных методов оперативного вмешательства - видеоторакоскопии. Это соответствует мировой тенденции верификации саркоидоза для дифференциации его с туберкулёзом, фиброзирующим альвеолитом, пневмокониозом, бронхогенных кист, аномалий развития крупных сосудов, опухолей и их метастазов. В настоящее время возможность диагностики саркоидоза без гистологической верификации рассматривается только для синдрома Лефгрена (узловатая эритема, суставной синдром, лихорадка и внутригрудная лимфаденопатия) при выявлении в жидкости БАЛ

лимфоцитоз и соотношения $CD4/CD8 > 3,8$ [10]. В нашем исследовании дебют заболевания с синдрома Лефгена наблюдался в 27% случаев, что характерно для популяции центральной России (17% - 43%), хотя среди других народностей он колеблется от 12% до 54%. [10, 21].

Полученные нами данные в плане гендерных различий не противоречат общей картине и показали преобладание женщин над мужчинами в соотношении 2:1.

Анализ распределения пациентов по полу указал на пик заболеваемости у мужчин в возрасте 24-39 лет, у женщин в 30-49 лет, что указывает на наметившуюся тенденцию «взросления» саркоидоза среди населения. В настоящий момент многие специалисты, вплотную занимающиеся проблемой саркоидоза, высказывают мнение о необходимости выделения фенотипов среди общей массы пациентов. Вычленение фенотипов, связанных с полом и возрастом, подразумевает дополнительное изучение влияния гормонального фона на формирование саркоидозных гранулём [73].

Значимой проблемой саркоидоза продолжает оставаться поиск универсальных и достоверных критериев активности процесса, а также прогнозирования течения заболевания. Анализ наших данных показал, что клинические проявления заболевания, лабораторные, функциональные показатели, используемые в общей практике для диагностики СОД, не обладают значимой информативностью, позволяющей принимать решение в плане дальнейшей тактики лечения пациентов. Общий анализ крови, биохимические показатели, туберкулиновые пробы и даже рентгенологическая картина отражают активность саркоидозного процесса лишь опосредованно и в незначительной степени. Все известные маркеры активности процесса лишь весьма условно применимы к больным саркоидозом. На низкую информативность лабораторных данных указывают авторы многих, проводимых ранее исследований [10, 21, 22, 48].

Определенные закономерности при саркоидозе были выявлены при исследовании гипатоламо-гипофизарно-надпочечниковой системы [23, 69].

Так в нашем исследовании было выявлено, что концентрация уровня кортизола у больных саркоидозом имела различные значения в группах больных с разными прогностическими факторами течения процесса. У пациентов с медленной положительной динамикой, или отсутствием динамики на проводимое лечение были исходно более низкие значения кортизола плазмы крови – 275,5 (176,5 – 347,25) нмоль/л против 483 (419 – 636,25) нмоль/л для лиц с выраженной положительной динамикой рассасывания гранулематозных изменений в легких. Полученные данные позволяют предположить, что при неблагоприятном течении саркоидоза органов дыхания подавляется активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и это может быть использовано для прогнозирования дальнейшего течения гранулематозного процесса. На низкий уровень кортизола (менее 200 н/моль), как фактор риска развития рецидива саркоидоза органов дыхания указывает в своих работах Б.И. Дауров [21, 22, 23].

По результатам проведенного статистического анализа мы определили пороговое значение уровня кортизола (405 нмоль/л), которое позволяет определять выбор в пользу стероидной или нестероидной терапии. При уровне кортизола ниже 405 нмоль/л, как правило, эффективность нестероидной терапии достаточно низка, что позволяет рекомендовать это значение как дополнительный критерий в показаниях к терапии системными глюкокортикоидами. При более высоких значениях кортизола более оправдана ожидаемая тактика или нестероидная терапия.

Исследования по определению уровня АКТГ оказались менее информативными. Ранее, в ряде работ демонстрировалось резкое повышение АКТГ при медиастиальной, лёгочной или лёгочно-медиастиальной формах саркоидоза [50], однако мы не нашли этому подтверждения.

Не нашли в нашей работе и подтверждений сообщения об изменениях со стороны щитовидной железы у больных с легочным саркоидозом: отсутствовали статистически значимых изменений со стороны гормонов

T2, T3, ТТГ [20, 69]. Вероятно, поражение щитовидной железы при саркоидозе органов дыхания не является столь распространенным явлением, либо требует использования других маркеров поражения этого органа.

Интерес вызывает взаимодействие между половыми гормонами и процессом формирования гранулём в лёгком. Ранее в исследовательских работах было отмечено, что большинство случаев саркоидоза органов дыхания у женщин происходит в возрасте 20-30 лет и после 40 лет, что разрешение процесса менее вероятно происходит в постменопаузе [123]. Неоднократно сообщалось, что рождение ребенка влияет на активность заболевания рожениц [10, 114]. Всё вышеперечисленное говорит о вовлечении в гранулематозный процесс половых гормонов. В нашей работе продемонстрировано, что у женщин репродуктивного возраста, страдающих СОД с неблагоприятными прогностическими факторами течения процесса и требующих терапии ГКС статистически значимо ниже уровень прогестерона – 9,5 (8,02 – 17) нмоль/л против 34,1 (29 – 56,2) нмоль/л у женщин с выраженной положительной динамикой рассасывания гранулематозных изменений в легких.

По результатам проведенного статистического анализа мы определили пороговое значение уровня прогестерона 21 – 28,6 нмоль/л у женщин с саркоидозом органов дыхания репродуктивного периода, которое позволяет определять выбор в пользу стероидной или нестероидной терапии. При уровне кортизола прогестерона ниже 21 нмоль, как правило, эффективность нестероидной терапии достаточно низка, что позволяет рекомендовать это значение как дополнительный критерий в показаниях к терапии системными глюкокортикоидами. При более высоких значениях прогестерона - выше 28,6 нмоль/л, возможно применение альтернативных схем терапии

У женщин в период менопаузы с СОД нами выявлено, что у пациенток с благоприятными прогностическими факторами имеет место статистически значимое повышение прогестерона по сравнению с группой контроля (4 (2,9 – 4,3) нмоль/л против 1,7 (1,2 – 2,4) нмоль/л).

Полученные данные позволяют предположить, что при неблагоприятном течении саркоидоза подавляется продукция половых гормонов у женщин, а именно прогестерона, что можно использовать с целью прогнозирования течения заболевания

Данная закономерность была выявлена и при изучении уровня прогестерона у мужчин с впервые выявленным СОД. У пациентов с медленной положительной динамикой, или отсутствием динамики на проводимое лечение были исходно более низкие значения прогестерона – 2 (1,3 – 5,7) нмоль/л против 7 (5,32 – 8,75) нмоль/л для лиц с выраженной положительной динамикой рассасывания гранулематозных изменений в легких.

Был определен пороговый интервал 4,7 – 5 нмоль/л для прогестерона у мужчин с саркоидозом органов дыхания. При значении ниже 4,7 нмоль/л в сочетании с другими критериями гранулематозного процесса рекомендовано приступать к терапии ГКС. Если же уровень выше 5 нмоль/л, то возможно применение альтернативных схем лечения.

Полученные нами данные о вовлечении в гранулематозный процесс половых гормонов подтверждают мнение многих авторов о необходимости выделения фенотипов среди общей массы пациентов СОД [73]. Требуется дополнительное изучение влияния гормонального фона на формирование саркоидозных гранулём.

Большое внимание в настоящее время уделяется изучению процессов перекисидазного окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма при саркоидозе органов дыхания. Многие работы доказывают эффективность включения антиоксидантов в терапию СОД, так они играют важную роль в механизмах повреждения мембран и развития пневмофиброза [10, 38, 43].

Другие авторы демонстрировали, что на фоне проводимой терапии, особенно ГКС, наблюдалась отрицательная динамика со стороны перекисного окисления липидов. На этом основании были разработаны

критерии дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания [50].

В нашей работе при изучении состояния оксидативно-антиоксидантной системы пациентов с впервые выявленным СОД, которым показано назначение ГКС, отмечается умеренный дисбаланс за счёт повышения количества гидроперекисей липидов и снижения антиокислительной емкости и он становится в 1,6 раза больше на фоне проводимой терапии ГКС без антиоксидантов. При добавлении к терапии ГКС альфа-токоферола в дозе 600 мг в сутки статистически значимо снижается уровень ГПЛ и повышается АОЕ.

По итогам нашей работы и результатам многих работ, выполненных ранее, можно сделать вывод о целесообразности использования антиоксидантов в комплексной терапии больных саркоидозом, так как их приём способствует более быстрой нормализации показателей перекисно-антиоксидантной системы организма.

На основании вышепредставленных статистических закономерностей при изучении гормонального фона, оксидативно-антиоксидантной системы нами предложена схема диагностики больных саркоидозом органов дыхания, направленная на стандартизирование порядка обследования данной группы пациентов и рекомендованная, как для первичного обследования, так и диспансерного наблюдения.

Мы предложили алгоритм с дифференциальными критериями выбора терапии у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, построенный по принципу комплексного исследования больного с включением пороговых значений кортизола, прогестерона у мужчин и женщин репродуктивного периода. Его применение направлено на упрощение решения вопроса для врача о дальнейшем лечении и своевременной коррекции ведения пациента.

В изучении саркоидоза важной является проблема психологического состояния пациентов [10, 19, 83]. Проводимое на базе Лейпцигском

университете психологическое анкетирование показало, что у пациентов с СОД уровень тревоги и депрессии значительно выше, чем в общей популяции [83].

Результаты нашего анкетирования при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии подтверждают, что у пациентов с саркоидозом изначально статистически значимо превышен уровень тревоги и депрессии по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Уровень тревоги статистически значимо выше у женщин, в возрастной группе старше 40 лет, при второй стадии процесса заболевания ($p < 0,05$). При сроках постановки диагноза СОД свыше 1 месяца выявлен статистически больший уровень тревоги и депрессии, чем в группе с выставленным диагнозом до 1 месяца ($p < 0,05$).

На фоне проводимой терапии ГКС обнаружен рост уровня тревоги на 26% и депрессии на 27% по сравнению с изначальными цифрами. Что можно обосновать изначальной тяжестью процесса у данной группы пациентов, проявлением клиники у них, а это в свою очередь не противоречит результатам ранее выполненных работ по изучению психологического состояния больных с саркоидозом [83].

На основании вышепредставленных данных сделан вывод о необходимости проведения скринингового психологического анкетирования пациентов с целью определить в плане дальнейшей необходимости проведения психологических реабилитационных мероприятий у больных СОД.

Данные результаты подтверждают общепринятое мнение, что обучение основным методам психологической реабилитации и самоконтроля повышает и качество жизни пациентов больных, и психоэмоциональную устойчивость [19, 8]. Положительным примером могут служить и работающие специальные медицинские образовательные программы для больных бронхиальной астмой. Знание пациентом методологии своего поведения в той или иной ситуации, связанной с его заболеванием, уменьшает психологическое давление, стресс и способствует

психологической адаптации больного. Для пациентов саркоидозом подобные программы официально пока не разработаны, хотя для самоконтроля за стрессом, улучшения качества жизни таких больных многие исследователи предлагают варианты подобной помощи. Формируются сообщества больных саркоидозом, объединяющие пациентов и их родственников с целью поддержки, разъяснения сложившейся ситуации, обеспечения их первичной информацией об этом заболевании и т.д [10].

ВЫВОДЫ

1. В г.Смоленске за период с 1981 по 2012 год наблюдается рост числа случаев регистрации саркоидоза органов дыхания с 0,63 до 5,4 на 100 тысяч населения. В структуре выявленных случаев на долю саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов приходится - 53% случаев, у 43,3% пациентов выявляется 2 стадия заболевания. Выявляемость по обращаемости составляет 86,3%, по результатам профилактических осмотров - 13,7%.
2. При саркоидозе органов дыхания имеют место изменения в гормональном статусе пациентов: при наличии общепринятых прогностически неблагоприятных факторов течения заболевания наблюдается более низкий уровень кортизола крови, у пациенток репродуктивного возраста значительно ниже уровень прогестерона; уровень прогестерона у мужчин и у женщин в период менопаузы также имеет зависимость от тяжести процесса.
3. При наличии общепринятых прогностически неблагоприятных факторов течения саркоидоза выявляется дисбаланс показателей оксидативной и антиоксидантной систем за счёт повышения уровня гидроперекисей липидов и снижения антиокислительной ёмкости. При лечении системными стероидами степень дисбаланса нарастает в 1,6 раза, а добавление альфа-токоферола в дозе 600 мг в сутки снижает уровень ГПЛ на 25% и на 26% повышается АОЕ крови.
4. У пациентов с саркоидозом органов дыхания наблюдается высокий уровень тревоги (72% пациентов) и депрессии (45,3%). Особенно подвержены тревоге женщины старше 40 лет со второй стадией заболевания. Проведение лечения с использованием системных стероидов более значительно повышает уровень тревоги и депрессии, чем нестероидная терапия. Динамические разъяснительные беседы с пациентами снижают уровень тревоги на 36%, депрессии на 54,5%.

5. Выявлены дополнительные критерии для выбора стероидной терапии у пациентов с саркоидозом органов дыхания: уровень кортизола сыворотки крови ниже 405 нмоль/л, уровень прогестерона у мужчин ниже 4,7 нмоль/л и у женщин репродуктивного возраста ниже 21 нмоль/л, что в свою очередь позволит объективизировать показания к выбору терапии, повысить эффективность лечения и сократить число осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения риска неблагоприятного течения саркоидоза органов дыхания и принятия решения о назначении системных глюкокортикоидов рекомендуется помимо стандартного обследования пациентов дополнительно определять в сыворотке крови уровень кортизола и прогестерона до назначения терапии.
2. Целесообразно при лечении СОД системными стероидами, когда нарастает степень биорадикального оксидативно-антиоксидантного дисбаланса, дополнительно назначать к схеме лечения антиоксиданты и контролировать уровень ГПЛ и АОЕ крови 1 раз в 3 месяца во время всего курса терапии.
3. Скрининговое анкетирование с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии с периодичностью 1 раз в 3 месяца во время проведения медикаментозной терапии позволяет своевременно выявить и скорректировать нарушения психологического статуса у пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Абс. - абсолютное значение
- АКТГ - адренокортикотропный гормон
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АОЕ – антиокислительная ёмкость
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АФК – активные формы кислорода
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГПЛ – гидроперекиси липидов
- ДИ – доверительный интервал
- ЖЛП – желточные липопропротеиды
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОГК – органы грудной клетки
- Отн. – относительное число
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- СОД – саркоидоз органов дыхания
- Т3 - свободная фракция трийодтиронина
- Т4 - тироксин
- ТТГ - тиреотропный гормон
- ФБС – фибробронхоскопия
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ХЛ – хемилюминесценция

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ - электрокардиография

Me – медиана

Q1 – Q3 – межквартильный размах

p – вероятность ошибки первого рода

ROC - receiver operating characteristic

α – уровень значимости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у больных саркоидозом / М.В. Лебедева [и др.] // Врач. — 2013 .— № 9 .— С. 66-68.
2. Баранова, О. П. Дифференциальная диагностика саркоидоза органов дыхания в поликлинических условиях / О. П. Баранова [и др.] // Врач. — 2011 .— N 3 .— С. 73-77.
3. Баранова, О. П. Особенности диагностики и течения тромбоэмболии легочной артерии у больных саркоидозом органов дыхания / О. Баранова [и др.] // Врач. — 2012 .— № 2 .— С. 82-88.
4. Больные саркоидозом легких: медико-социальная характеристика / М. Ф. Евстафьева [и др.] // Медицинская сестра. — 2013 .— № 5 .— С. 32-35.
5. Буторова, Е. А. Диагностика поражения сердца при саркоидозе / Е. А. Буторова, О. В. Стукалова, С. К. Терновой // Кардиология. — 2012 .— Т. 52, № 12 .— С. 94-96.
6. Визель, А. А. Азбука саркоидоза. Беседа вторая. Саркоидоз – редкая болезнь? / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013. - №1(48). – С. 50-54.
7. Визель, А. А. Азбука саркоидоза. Беседа первая. Нозология / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. - №4 (47). – С. 38-40.
8. Визель, А. А. Азбука саркоидоза. Беседа третья. Саркоидоз: многогранность клинических проявлений «великого имитатора» / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2013. - №2 (49). – С. 46-50.
9. Визель, А. А. Азбука саркоидоза. Беседа четвёртая. Саркоидоз: что и как мы лечим / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. - №3(50). – С. 63-65.

10. Визель, А. А. Саркоидоз : монография / А. А. Визель. – М. : Атмосфера, 2010. - 416 с.
11. Внелегочные проявления саркоидоза / М. В. Лебедева [и др.] // Врач. — 2011 .— N 3 .— С. 43-45.
12. Гармаш, Ю. Ю. Диспансерно-клинические особенности хронических форм саркоидоза у больных и пути их формирования / Ю. Ю. Гармаш, В. П. Колосовская // Туберкулез сегодня. VII съезд фтизиатров России : сборник резюме. – М., 2003. - С. 342.
13. Гармаш, Ю. Ю. Основные принципы наблюдения за больными саркоидозом / Ю. Ю. Гармаш // Российский медицинский журнал. — 2009 .— N 1 .— С. 22-24
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланс. – М. : Практика, 1999. - 459 с.
15. Горчаков, В. К. Компьютерная томография в диагностике саркоидоза органов дыхания / В. К. Горчаков, Б. И. Дауров, А. В. Назаренко // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. - М., 2002. - С. 118-120.
16. Гранулематозы / А. А. Визель [и др.] // Справочник поликлинического врача. — 2011 .— № 11 .— С. 30-34.
17. Громов, М. С. Особенности собственного излучения водосодержащих сред организма и их использование для идентификации и мониторинга воспалительно-инфильтративных изменений нижних отделов респираторного тракта / М. С. Громов, И. В. Терехов, В. В. Аржников // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009 .— Т. 5, № 4 .— С. 558-561.
18. Громова, Н. И. Внелегочный саркоидоз при комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С / Н. И. Громова, Т. Н. Лопаткина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010 .— N 6 .— С. 42-44.

19. Гурылёва, М.Э. Сравнительные исследования КЖ больных саркоидозом с использованием опросника ВОЗ «КЖ-100» и Интернет-технологий / М. Э. Гурылёва // Казанский медицинский журнал. - 2004. - № 1. – С.11-19.
20. Дауров, Б. И. Оценка гипофизарно-тиреоидного статуса больных саркоидозом и их прогностическое значение / Б. И. Дауров, Е. И. Хачатрян // Сборник научных работ III Конгресса по болезням органов дыхания. - М.,1993. - С. 301.
21. Дауров, Б. И. Проблема обострений и рецидивов саркоидоза органов дыхания / Б. И. Дауров // Сборник научных работ 2 Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. – Челябинск, 1991. - С. 601.
22. Дауров, Б. И. Саркоидоз органов дыхания: результаты лечения и некоторые причины реактивации процесса / Б. И. Дауров // Сборник научных работ XI Всесоюзного съезда фтизиатров. - Л., 1992. - С. 34.
23. Дауров, Б. И. Состояние функции надпочечников у больных саркоидозом / Б. И. Дауров, Е. И. Хачатрян // Сборник научных работ фтизиатров Москвы. - М.,1993. – Т. 17. - С. 123-124.
24. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре / А. А. Зайцев [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 333, № 9. — С. 35-40.
25. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания / С. Е. Борисов [и др.]. - М. : НИИФП ММА, 2006. - 55 с.
26. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания: методические рекомендации ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова / С. Е. Борисов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. - № 6. – С. 51–64.
27. Дифференциация рассеянного склероза и нейросаркоидоза / С. А. Сиверцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2011. — Т. 111, № 2, вып. 2. — С. 52-57.

28. Ермолаев, О. Ю. Математическая статистика для психологов : учебник / О. Ю. Ермолаев. – 3-е изд. - М.: Московский психолого-социальный институт : Флинта, 2004. - 336 с.
29. Изменения спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких / С. А. Терпигорев [и др.] // Терапевтический архив. — 2013 .— Т. 85, № 3 .— С. 23-27.
30. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях / А. А. Визель // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 74–79.
31. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза в прогрессировании интерстициальных болезней легких / Н. А. Мухин [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2009 .— Т. 95, № 10 .— С. 1139-1150.
32. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика : для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь .— М. : Физматлит, 2006 .— 813 с.
33. Лапач, С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич .— Киев : МОРИОН, 2002 .— 639 с.
34. Лепеха, Л. Н. Комплексная морфологическая диагностика туберкулеза и саркоидоза легких / Л. Н. Лепеха, С. А. Бурцева, Г. В. Евгущенко // Военно-медицинский журнал. — 2012 .— Т. 333, № 3 .— С. 24-29.
35. Лепроподобный вариант ознобленной волчанки Бенъе-Теннессона / О. В. Дегтярев [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2012 .— № 4 .— С. 49-50.
36. Линденбратен, Л.Д. Дифференциальная клиничко-рентгенологическая диагностика диффузных интерстициальных заболеваний легких / Л. Д. Линденбратен // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1984. - № 2. - С. 34-36.
37. Ломаченков, В. Д. Эпидемиология и клиника саркоидоза в Смоленской области / В. Д. Ломаченков, Н. Г. Чистякова, Л. Д.

- Павлюнина // Диагностика, клиника и лечение саркоидоза : материалы научно-практической конференции. – М.,1995. - С. 21-22.
38. Макарова, Н. В. Показатели естественной антиоксидантной системы у больных саркоидозом: поиск новых критериев активности и контроля лечения / Н. В. Макарова, Н. Н. Плеханова, А. В. Сергеева // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2013. - №2. – С. 76-77.
39. Медик, В.А. Статистика в медицине и биологии : руководство : в 2 т. / В.А. Медик, Б.Б. Фишман, М.С. Токмачев ; под ред. Ю.М. Комарова ; Новгор. гос. ун-т им. Я. Мудрого [и др.]. - М. : Медицина, 2000-2001.
40. Методы достоверной нозологической диагностики внутригрудного саркоидоза / В. П. Харченко [и др.] // Врач. – 2005. - № 2. – С. 34-35.
41. Морфофункциональные характеристики моноцитов периферической крови при саркоидозе / Б. А. Эль Зейн [и др.] // Иммунология. — 2012 .— Т. 33, № 6 .— С. 322-326.
42. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 // URL: <http://www.zakonprost.ru/content/base/156192> [02.11.2013].
43. Обросова, Т. Н. Состояние перикисно-антиоксидантной системы у больных саркоидозом органов дыхания / Т. Н. Обросова, З. И. Костина, Т. В. Котенко // Проблемы туберкулеза. -1992. - №7-8. - С. 45-48.
44. Озерова, Л. В. Варианты неблагоприятного течения саркоидоза и его дифференциальная диагностика / Л. В. Озерова, А. И. Добычина // Проблемы туберкулеза. - 1990. - № 8. - С. 40-42.
45. Опыт организации медицинской помощи больным саркоидозом в Томской области / О. А. Денисова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. — 2012 .— № 6 .— С. 30-32.
46. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы / Н. В. Русаков [и др.] // Гигиена и санитария. — 2012 .— № 4 .— С. 16-18 .

47. Первый опыт применения ПЭТ/КТ в диагностике активного саркоидоза / И. Б. Максимов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2014 .— Т. 335, № 1 .— С. 50-52.
48. Поддубный, А.Ф. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза / А. Ф. Поддубный // Здоровье Украины. - 2000. - №11.
49. Подопригорова В.Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь. М.: Медицина, 2004. - 176 с.
50. Показатели гомеостаза у больных с саркоидозом органов дыхания / Г. Л. Зубович [и др.]. – Пульмонология. – 1996. - № 6. – С. 23-26.
51. Портальная гипертензия как клиническое проявление поражения печени при саркоидозе / И. В. Маев [и др.] // Клиническая медицина. — 2012 .— Т. 90, № 11 .— С. 64-67.
52. Пролактин в диагностике нейросаркоидоза / Е. И. Хачатрян [и др.] // Сборник научных работ Российского съезда фтизиатров. – Саранск, 1997. - С. 356-357.
53. Пузин, С. Н. Особенности динамики и структуры повторной инвалидности вследствие болезней органов дыхания в Республике Ингушетия / С. Н. Пузин, Л. И. Заволовская, Х. И. Тангиева // Здравоохранение Российской Федерации. — 2010 .— N 5 .— С. 35-38.
54. Редкое наблюдение саркоидоза легких / Ю. В. Павлов [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. — 2013 .— № 5 .— С. 57-58.
55. Рецидивы саркоидоза. Клиника, течение, лечение, по данным диспансерного наблюдения (1994-1997гг.) / Л. В. Озерова [и др.] // Проблемы туберкулеза.- 1998.- №1.- С. 47-50.
56. Салина, Т. Ю. Продукция фактора некроза опухоли- α мононуклеарными клетками крови при разных клинических вариантах саркоидоза / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Пульмонология. – 2013. - № 3. – С. 89-92.
57. Самцов, А. В. Саркоидоз / А. В. Самцов, М. М. Илькович, Н. С. Потекаев .— М. ; СПб. : БИНОМ : Невский диалект, 2001 .— 157 с.

58. Саркоидоз и проблемы его классификации / С. А. Терпигорев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012 .— № 5 .— С. 30-37.
59. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения / А. Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. - 1996. - №6. - С. 64-68.
60. Системный саркоидоз с поражением легких и кожи / И. Б. Трофимова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2011 .— № 2 .— С. 17-19
- 61.Снарская, Е. С. Аннулярный саркоидоз Бека / Е. С. Снарская, К. В. Аكوпова, О. А. Вакулишина // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2013 .— № 4 .— С. 35-38.
- 62.Снарская, Е. С. Клинико-иммунологические особенности саркоидоза кожи / Е. С. Снарская, Н. С. Сурикова, В. В. Фирсова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2010 .— N 6 .— С. 16-19.
- 63.Снарская, Е. С. Морфо- и иммуногенез саркоидной гранулемы и использование препарата "Эгаллохит" ("Галадерм") для коррекции постгранулематозных изменений кожи / Е. С. Снарская, Н. С. Сурикова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2010 .— № 2 .— С. 39-44.
- 64.Снарская, Е. С. Саркоидоз кожи: клиника, диагностика, лечение / Е. С. Снарская // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2011 .— № 3 .— С. 36-44.
- 65.Состояние щитовидной железы у больных саркоидозом / Н. К. Борисова [и др.] // Проблемы туберкулеза. - 1994.- № 2.- С. 35-37.
66. Сочетание заболеваний щитовидной железы и системного саркоидоза / Е. И. Исаченко [и др.] // Актуальные вопросы клинической железнодородной медицины. - М., 1997.- С. 306-307.
67. Степанян, Н. Э. Саркоидоз органов дыхания / Н. Э. Степанян, Л. В. Озерова // Русский медицинский журнал. - 1998. - Т. 6, № 4. – С. 221-227.

68. Трудности диагностики легочного саркоидоза у больной с вариантной формой аутоиммунного гепатита / М. В. Лебедева [и др.] // Врач. — 2013 .— № 11 .— С. 41-42.
69. Хачатрян, Е. И. Функциональное состояние систем гипоталамус-гипофиз-надпочечники и гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у больных саркоидозом : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.03 / Е. И. Хачатрян ; Мед. акад. последипломного образования. - М.,1994. - 23 с.
70. Хоменко, А. Г. Классификация саркоидоза / А. Г. Хоменко, А. В. Александрова // Проблемы туберкулеза. - 1982. -№4. - С. 15-20.
71. Хронический некротизирующий аспергиллез легких как осложнение саркоидоза легких : описание клинического случая и обзор литературы / И. С. Савостеева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2013 .— Т. 15, № 4 .— С. 25-30
72. Цебекова Л. А. Значение показателей иммунологической реактивности в комплексной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.26 / Л. А. Цебекова ; Ленингр. НИИ фтизиопульмонологии. –Л., 1990. - 22 с.
73. Черников, А. Ю. Фенотипы саркоидоза / А. Ю. Черников, Л. Г. Землянских // Пульмонология. – 2012. - № 5. – С. 53-55.
74. Черняев, А. Л. Патологическая анатомия легких : атлас / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова ; Российское респираторное о-во. - 2-е изд., испр. и доп. – М. : Атмосфера , 2011 - 111 с.
75. Шмелев, Е. И. Саркоидоз / Е. И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2 (13). — С. 3–10.
76. 8-isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis / F. Malli [et al.] // Food Chem Toxicol. – 2013. - Nov;61. – P. 160-163.
77. A case of sarcoidosis with atypical high resolution CT findings / T. Matsui [et al.] // Radiographics. – 2004. - Jan-Feb;24(1). - P. 87-104.

78. Active pretreatment pure pulmonary parenchymal sarcoidosis with raised serum angiotensin converting enzyme level: characteristics on PET with glucose metabolism and cell proliferation tracers and HRCT / S. Basu [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2011. - Aug; 38(8). – P. 1584-1585.
79. Acute hypoxemic respiratory failure in sarcoidosis: a case report and literature review/ D. Gupta [et al.] // *Respir Care*. – 2011. - Nov; 56(11). – P. 1849-1852.
80. Alveolar macrophage cathelicidin deficiency in severe sarcoidosis / B. P. Barna [et al.] // *J Innate Immun*. – 2012. – V. 4(5-6). – P. 569-78.
81. Angiogenic activity of sera from interstitial lung disease patients in relation to angiotensin-converting enzyme activity / T. M. Zielonka [et al.] // *Adv Exp Med Biol*. – 2013. – V. 756. – P. 213-221.
82. Angiotensin II receptor type 1 1166 A/C and angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphisms in a Dutch sarcoidosis cohort / A. Kruit [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2010. - Jul;27(2). – P. 147-152.
83. Anxiety and depression in sarcoidosis: the influence of age, gender, affected organs, concomitant diseases and dyspnea / A. Hinz [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2012. - Oct;29(2). – P. 139-146.
84. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders / G. W. Hunninghake [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 1999. - 16(Sep). – P. 149-173.
85. Belfer, M. H. Sarcoidosis: a primary care review / M. H. Belfer, R.W. Stevens // *Amer.Fam.Physician*. — 1998. — V. 58. — № 9. — P.2041–2050, 2055–2056.
86. Body composition profiling in a Dutch sarcoidosis population / J. P Cremers [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2013. - Dec 17;30(4). – P. 289-299.

87. Boer, S. de. Validation of the Sarcoidosis Health Questionnaire in a non-US population / S. de Boer, M. L. Wilsher // *Respirology*. – 2012. - Apr; 17(3). – P. 519-524.
88. CCL18 in serum, BAL fluid and alveolar macrophage culture supernatant in interstitial lung diseases / M. Cai [et al.] // *Respir Med*. – 2013. - Sep; 107(9). – P. 1444-1452.
89. Change in the blood cytokine spectrum in patients with pulmonary sarcoidosis / S. A. Terpigorev [et al.] // *Ter Arkh*. – 2013. - 85(3). – P. 23-27.
90. Chen, E. S. Sarcoidosis-scientific progress and clinical challenges / E. S. Chen, D. R. Moller // *Nat Rev Rheumatol*. – 2011. - Jul 12; 7(8). – P. 457-467.
91. Circulating cytokines in sarcoidosis: phenotype-specific alterations for fibrotic and non-fibrotic pulmonary disease / K. C. Patterson [et al.] // *Cytokine*. – 2013. - Mar; 61(3). – P. 906-911.
92. Cottin, V. Pulmonary sarcoidosis: Diagnostic challenges / V. Cottin // *Rev Med Interne*. – 2011. - Feb; 32(2). – P. 93-100.
93. Diagnostics and treatment of patients with sarcoidosis in multidisciplinary military hospital / A. A. Zaitsev Voen [et al.] // *Med Zh*. – 2012. - Sep; 333(9). – P. 35-40.
94. Disordered Toll-like receptor 2 responses in the pathogenesis of pulmonary sarcoidosis / M. I. Gabrilovich [et al.] // *Clin Exp Immunol*. -2013. - Sep; 173(3). – P. 512-522.
95. Disseminated scar sarcoidosis may predict pulmonary involvement in sarcoidosis / O. Su [et al.] // *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. - 2013. - Sep; 22(3). – P. 71-74.
96. Distance saturation product predicts health-related quality of life among sarcoidosis patients / J. M. Bourbonnais [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2012. - Jun 13(10). – P. 67.

97. Distribution of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses in patients with sarcoidosis / Vekic [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2013. – V. 137; Issue 12. – P. 1780.
98. Disturbed homeostasis and multiple signaling defects in the peripheral blood B-cell compartment of patients with severe chronic sarcoidosis / N. S. Lee [et al.] // *Clin Vaccine Immunol*. – 2011. - Aug;18(8). – P. 1306-1316.
99. Doubková, M. Sarcoidosis - diagnostics, prognosis and therapy. A retrospective analysis / M. Doubková, I. Binková, J. Skříčková // *Vnitr Lek*. – 2012. - Oct; 58(10). – P. 735-742.
100. Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil / V. Lemos-Silva [et al.] // *J Bras Pneumol*. – 2011. - Jul-Aug; 37(4). – P. 438-445.
101. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey / B. Musellim [et al.] // *Clin Respir J*. – 2014. - Jan;8(1). – P. 55-62.
102. Epigenetics in immune-mediated pulmonary diseases / Y. Liu [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2013. - Dec;45(3). – P. 314-330.
103. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis / R. G. Marcellis [et al.] // *Eur Respir J*. – 2011. - Sep;38(3). – P. 628-634.
104. Exercise capacity, muscle strength, and fatigue in sarcoidosis: a follow-up study / R. G. Marcellis [et al.] // *Lung*. – 2013. - Jun;191(3). – P. 247-256.
105. Exhaled 8-isoprostane as a prognostic marker in sarcoidosis. A short term follow-up / W. J. Piotrowski [et al.] // *BMC Pulm Med*. – 2010. - Apr 27;10. – P. 23.
106. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α -vascular endothelial growth factor (VEGF)-inhibitory growth factor (ING)-4- axis in sarcoidosis patients / A. Tzouvelekis [et al.] // *BMC Res Notes*. – 2012. - Nov 26;5. – P. 654.

107. Extensive interactions between eating and weight disorder, major depression, pain, and sarcoidosis - case 5/2012 / E. Schäflein [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2012. - Jun;137(23). – P. 1267.
108. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil / S. C. Rodrigues [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2011. - Jul;28(1). – P. 34-43.
109. Factors associated with fatigue in sarcoidosis / M. Fleischer [et al.] // *Respir Care.* – 2013. - Nov 19.
110. Fatigue and plasma cytokine concentrations at rest and during exercise in patients with sarcoidosis / A. Baydur [et al.] // *Clin Respir J.* – 2011. - Jul;5(3). – P. 156-164.
111. Feasibility of cytological diagnosis of sarcoidosis with endobronchial US-guided transbronchial aspiration / A. Kitamura [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2012. - Oct;29(2). – P. 82-89.
112. Fernández, G. S. Epidemiology, presentation forms, radiological stage and diagnostic methods of sarcoidosis in the area of Leon (2001-2008) / Fernández González S., López González R. // *Rev Clin Esp.* – 2011. - Jun;211(6). – P. 291-297.
113. Follow-up in pulmonary sarcoidosis: comparison between HRCT and pulmonary function tests / G. Gafà [et al.] // *Radiol Med.* – 2012. - Sep;117(6). – P. 968-78 ; Epub 2012 May 14.
114. Freymond, N. Infiltrative lung diseases in pregnancy / N. Freymond, V. Cottin, J. F. Cordier // *Clin Chest Med.* – 2011. - Mar;32(1). –P. 133-146.
115. Granuloma Formation in Pulmonary Sarcoidosis / C. E. Broos [et al.] // *Front Immunol.* – 2013. - Dec; 10 (4). – P. 437
116. Gupta D. Oncostatinm in bronchoalveolar lavage correlates with the severity of sarcoidosis / D. Gupta // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2013. - Nov 25;30(3). – P. 241-243.

117. High resolution computed tomography in 2-year follow-up of Stage I sarcoidosis / D. Ziora [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2013. – V. 788. – P. 369-374.
118. Higher incidence of alveolar lymphocytes (AL) apoptosis in smokers depends on BCL-2 expression and specific response to tumor necrosis factor alpha (TNFalpha). Bronchoalveolar lavage (BAL) material analysis from selected interstitial lung diseases (ILD) and healthy controls / P. Kopyński [et al.] // *Przegl Lek.* – 2012. – V. 69(10). – P. 731-736.
119. Hirotoshi Nakamura Successful treatment of hepatic sarcoidosis with hormone replacement in a postmenopausal woman / C. Kingo [et al.] // *EurRespir J.* – 1995 – V. 8. – P. 272–277.
120. Hosoda, Y. History of sarcoidosis / Y. Hosoda, M. Odaka // *Semin Repir Med.*- 1992.- V.13. - P. 359-367.
121. HRCT findings of pulmonary sarcoidosis; relation to pulmonary function tests / F. Ors [et al.] // *Multidiscip Respir Med.* – 2013. - Feb 5;8(1). – P. 8.
122. Human embryonic stem cells recover in vivo acute lung inflammation bleomycin-induced / F. Sangiuolo [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2013. - Nov 22;30(3). – P. 177-185.
123. Husband and wife with sarcoidosis: possible environmental factors involved / I. Leli [et al.] // *Multidiscip Respir Med.* – 2013. - Jan 25;8(1). – P. 5.
124. Iannuzzi, M. C. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics / M. C. Iannuzzi, J. R. Fontana // *JAMA.* – 2011. - Jan 26;305(4). – P. 391-399.
125. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis / P. Spagnolo [et al.] // *Eur Radiol.* – 2014. - Apr;24(4). – P. 807-816.
126. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function / H. Nunes [et al.] // *Eur Respir J.* – 2012. - Sep;40(3). – P. 750-765.

127. Imbalance between Th17 and regulatory T-Cells in sarcoidosis / H. Huang [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2013. - Oct 30;14(11). – P. 21463-21473.
128. Immune response CC chemokines CCL2 and CCL5 are associated with pulmonary sarcoidosis / V. Palchevskiy [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2011. - Apr 4;(4). – P. 10.
129. Inflammatory markers and pulmonary granuloma infiltration in sarcoidosis / M. Terčelj [et al.] // *Respirology.* – 2013. – Dec;24.
130. Influence of age on manifestation, VC and TLCO values, and bronchoalveolar lavage cell counts of sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis / M. Sterclova [et al.] // *Clin Respir J.* – 2014. - Jan;9.
131. Interferon-inducible chemokines reflect severity and progression in sarcoidosis / R. Su [et al.] // *Respir Res.* – 2013. - Nov ;7(14). – P. 121.
132. James, D. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis / D. James // *Clin Chest Med.* - 1997. - V. 18. - P. 663-679.
133. Kalkanis, A. The internal consistency of PRO fatigue instruments in sarcoidosis: superiority of the PFI over the FAS / A. Kalkanis, R. M. Yucel, M. A. Judson // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2013. - Mar; 30(1). – P. 60-64.
134. Keijsers, R. G. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis / R. G. Keijsers, van den D. A. Heuvel, J. C. Grutters // *Eur Respir J.* – 2013. - Mar;41(3). – P. 743-751.
135. Kirsten, D. Pulmonary sarcoidosis: current diagnosis and treatment / D. Kirsten // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2013. - Mar;138(11). – P. 537-541.
136. Kleijn, W. P. de. Nature of fatigue moderates depressive symptoms and anxiety in sarcoidosis / W. P. de Kleijn, M. Drent, J. de Vries // *Br J Health Psychol.* - 2013. - May;18(2). – P. 439-52.
137. Kumar, R. Sarcoidosis in north Indian population: a retrospective study / R. Kumar, N. Goel, S. N. Gaur // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2012. - Apr-Jun;54(2). – P. 99-104.

138. Luckhardt, T. R. Update in diffuse parenchymal lung disease 2011 / T. R. Luckhardt, J. Müller-Quernheim, V. J. Thannickal // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. - Jul 1;186(1). – P. 24-29.
139. Markart , P. Update in diffuse parenchymal lung disease 2010 / P. Markart, M. Wygrecka, A. Guenther // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. - May 15;183(10). – P. 1316-1321.
140. Measurement of neopterin, TGF-U+03B21 and ACE in the exhaled breath condensate of patients with sarcoidosis / H. Ahmadzai [et al.] // *J Breath Res.* – 2013. - Dec;7(4). – P.046003.
141. Metabolism-perfusion imaging to predict disease activity in cardiac sarcoidosis / M. Isiguzo [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2011. - Jul;28(1). – P. 50-55.
142. Milman, N. Pulmonary sarcoidosis in Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinic picture / N.Milman, O.Selroos // *Sarcoidosis.*- 1990.- V. 7.- P. 50-57.
143. Obstructive lung function in sarcoidosis may be missed, especially in older white patients / M. Thillai [et al.] // *Eur Respir J.* – 2012. - Mar;39(3) . – P. 775-777.
144. Olivieri, D. Interstitial lung diseases / D. Olivieri, R. M. Bois // *European Respiratory Monograph.* — 2008. – V. 5, Monograph 14. — P. 257.
145. Omernik, A. Role of positron emission tomography in diagnosis and monitoring of sarcoidosis / A. Omernik // *Pol Merkur Lekarski.* – 2012. - Aug;33(194). – P. 107-111.
146. Opposite behavior of plasma levels surfactant protein type B and receptor for advanced glycation end products in pulmonary sarcoidosis / D. Magri [et al.] // *Respir Med.* – 2013. - Oct;107(10). – P. 1617-1624.
147. Optimal scoring of serial change on chest radiography in sarcoidosis / C. J. Zappala [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2011. - Oct;28(2). – P. 130-138.

148. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as modulator of inflammation in pulmonary sarcoidosis / T. Pejčić [et al.] // *Srp Arh Celok Lek.* – 2013. - Sep-Oct;141(9-10). – P. 705-709.
149. Plasma level of interferon U+03B3 induced protein 10 is a marker of sarcoidosis disease activity / A. I. Geyer [et al.] // *Cytokine.* – 2013. - Oct; 64(1). – P. 152-157.
150. Potential usefulness of a combination of inflammatory markers in identifying patients with sarcoidosis and monitoring respiratory functional worsening / G. Paone [et al.] // *Am J Clin Pathol.* – 2012. - Mar;137(3). – P. 497-499.
151. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function / S. L. Schmidt [et al.] // *Chest.* -2014. - Mar 1;145(3). – P. 579-585.
152. Prognostic value of red cell distribution width in patients with sarcoidosis / S. Ozsu [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2014. - May;20(4). – P. 365-370.
153. Progressive cognitive decline in a patient with isolated chronic neurosarcoidosis / J. Oh [et al.] // *Neurologist.* – 2010. - Jan;16(1). – P. 50-53.
154. Proton MRI in the evaluation of pulmonary sarcoidosis: comparison to chest CT / J. H. Chung [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2013. - Dec;82(12). – P. 2378-2385.
155. Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis / B. S. Erdal [et al.] // *Chest.* – 2012. - Dec;142(6). – P. 1589-1597.
156. Reconciling Healthcare Professional and Patient Perspectives in the Development of Disease Activity and Response Criteria in Connective Tissue Disease-related Interstitial Lung Diseases / L. A. Saketkoo [et al.] // *J Rheumatol.* – 2014. - Apr;41(4). – P. 792-798.

157. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review
E. Marchiori [et al.] // *Lung*. – 2012. - Aug;190(4). – P. 389-394.
158. Role of fiberoptic bronchoscopy and utility of bronchial washings and brushings in the diagnosis of lung diseases / B. Garg [et al.] // *Indian J Chest Dis Allied Sci*. – 2013. - Jul-Sep;55(3). – P. 145-148.
159. Role of high-resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in granulomatous uveitis: a tertiary uveitis clinic experience from India / S. K. Ganesh [et al.] // *Ocul Immunol Inflamm*. – 2011. - Feb;19(1). – P. 51-57.
160. Rowińska-Zakrzewska, E. Recognition of interstitial lung diseases / E. Rowińska-Zakrzewska // *Pneumonol Alergol Pol*. – 2014. - № 82(3). – P. 191-193.
161. Sarcoid cluster sign and the reversed halo sign: Extending the spectrum of radiographic manifestations in sarcoidosis / E. Marchiori [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2011. - Nov;80(2). – P. 567-568.
162. Sarcoid granulomas in the parathyroid gland - a case of dual pathology: hypercalcaemia due to a parathyroid adenoma and coexistent sarcoidosis with granulomas located within the parathyroid adenoma and thyroid gland / A. Balasanthiran [et al.] // *Endocr J*. – 2010. – V. 57(7). – P. 603-607 ; Epub. – 2010. - Jun 15.
163. Sarcoidosis / D. Valeyre [et al.] // *Lancet*. – 2014. - Mar 29;383(9923). – P. 1155-1167.
164. Sarcoidosis autopsies in Japan: Frequency and trend in the last 28 years / K. Iwai [et al.] // *Sarcoidosis*. – 1988. – V. 5. – P. 60-65.
165. Serum concentrations of A disintegrin and metalloproteinase 9 (ADAM9) mRNA as a promising novel marker for the detection of pulmonary sarcoidosis / J. Liu [et al.] // *J Int Med Res*. – 2013. - Aug; 41(4). – P. 1236-1241.

166. Sex hormones alter Th1 responses and enhance granuloma formation in the lung / K. Tajima [et al.] // *Respiration*. – 2011. – V. 81(6). – P. 491-498.
167. Sharma, O. P. Fatigue in sarcoidosis: incompletely understood, inadequately treated / O. P. Sharma // *Curr Opin Pulm Med*. – 2012. - Sep;18(5). – P. 470-471.
168. Shirai, M. The influence of ovarian hormones on the granulomatous inflammatory process in the rat lung / M. Shirai, A. Sato, K. Chida // *Eur Respir J*. – 1995. - Feb;8(2). – P. 272-277.
169. Simple flow cytometric protocol of CD4+/CD8+ lymphocyte ratio assessment in bronchoalveolar lavage fluids from patients with interstitial lung diseases / A. Szpechcinski [et al.] // *Anal Quant Cytol Histol*. – 2011. - Oct;33(5). – P. 289-296.
170. Socio-demographic profile of patients with sarcoidosis vis-a-vis tuberculosis / D. Gupta [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2013. - Nov 25;30(3). – P. 186-193.
171. sTREM-1 in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary sarcoidosis, effect of smoking and inflammation / M. Suchankova [et al.] // *Bratisl Lek Listy*. – 2013. - V. 114(12). – P. 702-707.
172. Szafrąński, W. Interstitial lung diseases among patients hospitalized in the Department of Respiratory Medicine in Radom District Hospital during the years 2000-2009 / W. Szafrąński // *Pneumonol Alergol Pol*. – 2012. – V. 80(6). - P. 523-532.
173. Terpigor'ev, S. A. Interpretation of a computed tomographic pattern in pulmonary sarcoidosis / S. A. Terpigor'ev, S. E. Dubrova, G. A. Stashuk // *Vestn Rentgenol Radiol*. – 2012. - Sep-Oct;(5). – P. 10-15
174. The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis / K. Kojima [et al.] // *Ophthalmology*. – 2012. - Nov; 119(11). – P. 2386-2392.

175. Tomioka, H. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. A promising therapeutic prospect / H. Tomioka // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2009. - Jul;26(2). – P. 83-84.
176. Two cases of thyroid sarcoidosis presentation as painful, recurrent goiter in patients with Graves' disease / P. Kmiec [et al.] // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2012. - Apr;56(3). – P. 209-214.
177. Valeyre D. An algorithm to predict survival in pulmonary sarcoidosis / D. Valeyre // *The Lancet Respiratory Medicine.* – 2014. - Feb;2(2). – P. 87-88.
178. Value of s-ACE, BAL lymphocytosis, and CD4+/CD8+ and CD103+CD4+/CD4+ T-cell ratios in diagnosis of sarcoidosis / C. Hyldgaard [et al.] // *Eur Respir J.* – 2012. - Apr;39(4). –P. 1037-1039.
179. Whole-lung volume and density in spirometrically-gated inspiratory and expiratory CT in systemic sclerosis: correlation with static volumes at pulmonary function tests / G. Camiciottoli [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2013. - Mar;30(1). – P.17-27.
180. Year in review 2011: acute lung injury, interstitial lung diseases, physiology, sleep and lung cancer / K. Takahashi [et al.] // *Respirology.* – 2012. - Apr;17(3). – P. 554-562.
181. Year in review 2010: interstitial lung diseases, acute lung injury, sleep, physiology, imaging, bronchoscopic intervention and lung cancer / P.R. Eastwood [et al.] // *Respirology.* – 2011. - Apr;16(3). – P. 553-563.
182. Ziora, D. Advances in diagnosis of pulmonary sarcoidosis / D. Ziora, D. Jastrzębski, Ł. Labus // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2012. – V. 80(4). – P. 355-364.