

На правах рукописи

Визель Ирина Юрьевна

**САРКОИДОЗ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН:
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ,
АНАЛИЗ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

14.01.25 — Пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

МОСКВА, 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинский наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ **Шмелёв Евгений Иванович**

Официальные оппоненты: **Зайцев Андрей Алексеевич**, доктор медицинских наук, доцент, главный пульмонолог Федерального государственного казённого учреждения "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко"

Попова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации», профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Терпигорев Станислав Анатольевич, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф. Владимирского», заведующий отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» апреля 2017 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564. Москва, Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, Москва, Яузская аллея, дом 2; <http://critub.ru/>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в различных органах и тканях эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём, активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) [Hunninghake G.W. et al., 1999]. Этиология этого заболевания неизвестна. Наличие эпителиоидноклеточной гранулёмы в биоптате не позволяет исключить туберкулёз или саркоидные реакции [Maertzdorf J. et al., 2012; Tchernev G. et al., 2014; Soto-Gomez N., 2016]. Отечественные фтизиатры внесли существенный вклад в дифференциальную диагностику саркоидоза [Хоменко А.Г. и соавт., 1999; Костина З.И. и др., 2001; Борисов С.Е., 2006]. При переходе от МКБ-9 к МКБ-10 саркоидоз из группы инфекционных и паразитарных заболеваний был перенесён в группу «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (код D86), что обусловило в России упразднение VIII группы диспансерного учёта и смену организационных условий оказания помощи больным саркоидозом [Илькович М.М. и др., 1996; Шмелёв Е.И., 2004; Попова Е.Н., Парфёнов В.А., 2009; Терпигорев С.А., Ильченко В.А., 2014].

Заболеваемость саркоидозом в течение 12 лет в Оренбургской области увеличилась почти вдвое (с 3,9 на 100 тыс. населения в 1995-2000 гг. до 7,1 на 100 тыс. населения в 2001-2006гг.) С 1995 по 2004 год был выявлен 191 новый больной [Башаева З.Р. и др., 2007; Межебовский В.Р. и др., 2014]. Распространённости саркоидоза растёт во многих странах [Гаврисюк В.К., 2014; Ungprasert P. et al., 2016], в Амурской области она была — 8,2 на 100 тыс. населения [Леншин А.В. и др., 2009], в Москве — 2,85 на 100 000 населения [Русаков Н.В. и др., 2012], в Омске — 24,6 на 100 тыс. населения [Петров Д.В. и др., 2013]. Представленные данные трудны для сопоставления ввиду отсутствия единого подхода к учёту этих больных.

Течение саркоидоза имеет особенности у рабочих пылевых профессий [Костюк И.Ф. и др., 2016; Liu H. et al., 2016], у военнослужащих [Антипушина

Д.Н., Зайцев А.А., 2015; Mabe D. et al., 2016], обладает выраженными этническими особенностями — с высокой долей поражения сердца в Японии [Segava M. et al., 2016], с тяжёлыми поражениями кожи у чернокожих жителей Северной Америки [Wanat K.A., Rosenbach M., 2015]. Рост смертности даже среди белых граждан США, у которых саркоидоз протекает относительно доброкачественно [Mirsaedi M. et al., 2014].

Многие формы саркоидоза сопровождаются спонтанной ремиссией. Применение системных глюкокортикостероидов (сГКС) считается терапией первой линии, однако, их применение, особенно короткими курсами, приводит к учащению случаев рецидивирующего течения заболевания [Дауров Б.И., 2006; Vaughan R.P., Lower E.E., 2015]. Более 10% больных саркоидозом страдают рефрактерным к лечению сГКС или прогрессирующим саркоидозом [Korsten P. et al., 2016]. Схемы альтернативной терапии, включающей метотрексат (МТТ), азатиоприн, хинолоны, «таргетные» препараты, пентоксифиллин (ПТФ) носят согласительный и рекомендательный характер [Zhou Y. et al., 2016]. Комплексная интенсивная терапия может приводить к серьёзным нежелательным явлениям [Soto-Gomez N. et al., 2016].

Таким образом, саркоидоз остаётся нозологией, распространённость которой нарастает, а в вопросах диагностики, наблюдения и лечения имеется много нерешённых проблем. Это определяет актуальность настоящего исследования, направленного на изучение распространённости саркоидоза, региональных особенностей диагностики и лечения, оценки отдалённых результатов в новых организационных условиях.

Степень разработанности проблемы

Результаты выполненных и опубликованных исследований позволяют считать саркоидоз самостоятельной нозологией, имеющей несколько устойчивых фенотипов течения. Саркоидоз поражает большинство жизненно важных органов.

Ведение регистров больных саркоидозом с объективной оценкой динамики заболеваемости, распространённости и смертности ограничено несколькими десятками медицинских центров в мире.

Несмотря на большое количество и высокий методический уровень опубликованных исследований, этиология саркоидоза неизвестна, не установлен

наиболее дагностически значимый лабораторный критерий заболевания, характерная гистологическая картина всегда требует сопоставления с клиникой.

При саркоидозе применяются различные группы препаратов — от антибиотиков до гормонов. Существующие методы лечения влияют на патогенез болезни, имеют краткосрочный эффект, их влияние на последующее рецидивирующее течение и развитие фиброза остаётся недоказанным. Влияние системных глюкокортикостероидов на состояние больных через 5-7 лет и более изучено в единичных наблюдательных исследованиях. Оценка эффективности метотрексата и пентоксифиллина ограничена несколькими контролируруемыми исследованиями и согласительными рекомендациями, отдалённые результаты их применения не изучены. Оценка витамин Е (альфа-токоферола) в лечении саркоидоза варьирует от пищевой добавки до препарата-антиоксиданта.

Цель исследования: установить динамику распространённости саркоидоза в Республике Татарстан, оценить эффективность и отдалённые результаты различных схем лечения саркоидоза на основании выявления факторов, влияющих на прогноз заболевания в новых организационных условиях.

Задачи исследования

1. Оценить заболеваемость, распространённость саркоидоза в Республике Татарстан и их динамику на основании создания локального регистра больных.

2. Изучить клинические, функциональные и лабораторные данные больных саркоидозом при их первичном обращении к врачу-пульмонологу, отследить путь от обращения до постановки окончательного диагноза.

3. Оценить особенности течения саркоидоза и ответ на различные виды лечения больных саркоидозом, выявленных с синдромом Лёфгрена.

4. Изучить динамику состояния и клинические исходы у больных саркоидозом, получавших системные глюкокортикостероиды в разных режимах и при различной продолжительности терапии.

5. Изучить динамику состояния и клинические исходы у больных саркоидозом, получавших «альтернативную» терапию — метотрексат, пентоксифиллин, витамин Е и при активном наблюдении без лечения.

6. Определить наиболее вероятные клинические, функциональные, лучевые и лабораторные параметры, с которыми связана эффективность проводимой терапии и различные отдалённые исходы саркоидоза.

Научная новизна

Впервые в Республике Татарстан в новых организационных условиях проведена оценка динамики заболеваемости и распространённости саркоидоза с учётом гистологической верификации, гендерных особенностей, лучевых стадий и внелёгочного поражения.

Впервые в одной популяции больных проведена оценка действия преднизолона, метотрексата, пентоксифиллина и витамина E, в том числе в выборках, выровненных по тяжести болезни, и установлены особенности действия каждого из препаратов.

Проведена оценка состояния больных саркоидозом спустя 10 лет и более с момента выявления и оценено влияние разных вариантов лечения на отдалённые результаты в одном регионе и в мультицентровом исследовании.

Подтверждена гипотеза о том, что среди больных, получавших системные глюкокортикостероиды коротким курсом или при отсутствии показаний, увеличивается вероятность рецидивирующего течения и снижается шанс достижения полной ремиссии.

Показана возможность альтернативной терапии саркоидоза лёгкого течения пентоксифиллином и витамином E, а тяжёлого и рецидивирующего течения — метотрексатом.

Установлено, что наиболее значимыми в оценке динамики состояния больных саркоидозом и эффективности лечения являются ФЖЕЛ, диффузионная способность лёгких и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (индекс Кребса).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные представляют высокую теоретическую и практическую ценность, поскольку позволяют оценить реальную распространённость саркоидоза в течение последних 20 лет, структуру нозологии по лучевым стадиям, внелёгочному поражению, возрастному и гендерному составу, частоте применения различных режимов терапии. Показана доля участия фтизиатрических, онкологических и общемедицинских лечебно-

профилактических учреждений в диагностике саркоидоза в условиях меняющегося организационного подхода к ведению больных саркоидозом.

Результаты данного исследования позволят сфокусировать внимание научно-медицинской общественности на проблеме рациональной терапии саркоидоза. С одной стороны, подтверждена возможность спонтанной ремиссии заболевания, а также положительной динамики при применении пентоксифиллина и витамина Е без применения сГКС. С другой стороны, при прогрессировании процесса доказана необходимость применения сГКС, а при противопоказаниях к ним или рецидивах — применение метотрексата. Применение сГКС при саркоидозе в большинстве случаев приводит к положительной клинической, лучевой и функциональной динамике, но в то же время достоверно увеличивает частоту рецидивов. Применение метотрексата при саркоидозе является адекватной альтернативой гормональной терапии у больных с рецидивирующим течением саркоидоза и вариантом стартовой терапии при наличии противопоказаний к применению сГКС.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы для включения в учебные программы дипломной и последипломной подготовки врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, клинических фармакологов.

Полученные результаты внедрены в работу ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», пульмонологического центра г.Казани, в медико-санитарной части МВД РФ по РТ, ГАУЗ «Республиканский противотуберкулёзный диспансер Минздрава Республики Татарстан», ГАУЗ «Республиканский онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан».

Материалы проведённых исследований используются в учебном процессе на кафедрах фтизиопульмонологии и внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г.Казань) для студентов, интернов и ординаторов лечебного и педиатрического факультетов, на кафедре терапии, гериатрии и семейной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г.Казань) и на кафедре общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (г.Казань) для врачей-курсантов терапевтов, врачей общей практики и пульмонологов на сертификационных циклах.

Результаты диссертационного исследования были использованы при подготовке федеральных стандартов и согласительных клинических рекомендаций по диагностике и лечению саркоидоза в Российской Федерации.

Методология и методы диссертационного исследования

В соответствии с поставленными задачами выбраны методологически обоснованные современные методы клинических, лучевых, лабораторных и функциональных исследований, позволяющие получить достоверную информацию о состоянии больного саркоидозом и ответа на проводимую терапию.

Работа состояла из трёх этапов. На первом этапе в Республике Татарстан был создан регистр больных саркоидозом и в течение 6 лет проводились сбор, фиксация и анализ данных поступающих в медико-аналитический центр Минздрава Татарстана. Одновременно была создана единая база данных, в которую последовательно в течение 10 лет соискателем заносились данные больных саркоидозом, обратившихся к пульмонологам. Последующая обработка этих баз позволила получить информацию о распространённости саркоидоза, частоте верификаций диагнозов, динамике заболеваемости и участия лечебно-профилактических учреждений различного профиля.

Второй этап работы был посвящён анализу диагностического процесса, оценке клинических, лабораторных, лучевых и функциональных показателей на этапе выявления саркоидоза, поиску корреляционных связей и сопряжённости между этими показателями, выявлению наиболее информативных методик.

Третий этап состоял в наблюдении больных и ретроспективной оценке эффективности различных вариантов лечения саркоидоза в условиях реальной клинической практики по единому протоколу, основанному на строгом соответствии принципам Надлежащей клинической практики (ICH GCP, ГОСТ Р2005). Исследование было сравнительным неинтервенционным, ретроспективным, в параллельных группах, в рамках которого была проведена оценка эффективности и безопасности применения преднизолона, метотрексата, пентоксифиллина и витамина Е при саркоидозе, а также отдалённые результаты лечения — от 1 до 10 и более лет. В рамках третьего этапа выполнен сравнительный математический анализ ведения больных саркоидозом как по

каждой из групп больных, так и посредством выравнивания выборок пациентов по возрасту, полу, тяжести течения процесса.

Положения, выносимые на защиту

В Республике Татарстан саркоидоз является заболеванием, распространённость которого увеличивается. Существующая модель наблюдения улучшила диагностику и лечение заболевания в условиях многопрофильных учреждений практического здравоохранения.

Системные глюкокортикостероиды являются часто назначаемыми препаратами при саркоидозе, их достоверный положительный эффект наиболее выражен в первый год применения, тогда как их влияние на отдалённый прогноз течения болезни и достижение полной ремиссии остаётся спорным и связано с адекватностью их назначений.

Среди альтернативных методов лечения саркоидоза по эффективности и безопасности наиболее перспективно применение метотрексата 1 раз в неделю в дозе 10-15 мг в течение 6-12 месяцев. Пентоксифиллин и витамин Е эффективны только у больных с малосимптомным течением саркоидоза без клинически значимых нарушений функции органов и систем при выявлении.

О прогнозе течения саркоидоза в момент его выявления следует судить на основании лучевой стадии процесса, наличия синдрома Лёфгрена, соотношения между нейтрофилами и лимфоцитами периферической крови, снижения ФЖЕЛ и диффузионной способности лёгких и предшествующих курсов применения сГКС.

Связь работы с научными программами

Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации». Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Учёного Совета ЦНИИТ, протокол № 6 от 10 июня 2013 года, № государственной регистрации ФАНО УН 0515-2014-0003.

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы

Высокая степень достоверности полученных результатов основана на использовании данных большой выборки больных саркоидозом, обследованных по единой методике, с применением неинвазивных и инвазивных методов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Конгрессах Европейского респираторного общества (ERS) в Вене (2009), Амстердаме (2015) и Лондоне (2016), на Национальных конгрессах по болезням органов дыхания Российского респираторного общества (РРО) — в 2009 году (Москва), 2010 (Москва), 2011 (Уфа), 2012 (Москва), 2013 (Казань), 2014 (Москва), 2015 (Москва) и 2016 году (Москва), на Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы в терапевтической практике» (Казань, 2010), на Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы диагностики и лечения болезней органов дыхания» (Оренбург, 2011), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике» (Казань, 2012), на XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013), на IV Всероссийском съезде врачей общей практики (семейных врачей) (Казань, 2013), на XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014).

Диссертация обсуждена на научной проблемной комиссии по внутренним болезням ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России» (по месту работы и выполнения работы соискателем) 28 сентября 2016 года, протокол заседания № 1.

Диссертация обсуждена на совместном заседании сотрудников отделов фтизиатрии, дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ» 8 ноября 2016 г., протокол заседания № 3.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.25 Пульмонология» и области исследования: п. 3. Этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических,

биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований; п. 5. Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии; п.7. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней органов дыхания; п.10. Организация специализированной пульмонологической помощи населению.

Личное участие автора

Автор принимала непосредственное участие в проведении клинической и научно-исследовательской работы на всех этапах — от разработки идеи исследования и проектирования протоколов, разработки и заполнения регистра и баз данных, до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в клиническую практику в пульмонологическом отделении ГАУЗ РКБ Минздрава РТ, в пульмонологическом центре ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» г.Казани, в диспансерных отделениях ГАУЗ РКПД Минздрава РТ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 70 работ, из них 22 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертаций на соискание учёных степеней.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 388 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, глав собственных наблюдений (3-6 главы), обсуждения, заключения, списка литературы. Работа иллюстрирована 156 рисунками и 51 таблицей, 7 клиническими примерами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 313 работ, из которых 95 отечественных и 218 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Работа была построена на создании и последующем анализе двух клинических баз больных саркоидозом (рисунок 1). Критерии включения пациентов в базы данных диссертационной работы: клиническая картина, соответствующая одной из локализаций саркоидоза; исключение туберкулёза на основании консультации и/или дообследования у фтизиатра; исключение опухолевых процессов на основании консультации и/или дообследования у онколога; исключение других интерстициальных или диссеминированных процессов в лёгких на основании консультации и/или дообследования у пульмонолога; наличие эпителиоидноклеточных гранулём, многоядерных гигантских клеток Пирогова-Лангханса и некроза без признаков творожистого некроза в материалах, полученных при биопсии или аутопсии (факультативный критерий, поскольку биопсия была проведена не во всех случаях).

Регистр включал в себя 2017 больных саркоидозом Республики Татарстан (по данным на 15 июля 2015 года). Женщины составляли 71,1% (1434 чел) пациентов и 28,9% (583 чел) — мужчины.

Вторая база данных представляла собой клинические записи больных саркоидозом, которые обращались и находились под наблюдением пульмонологов кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. В клиническую базу данных, ставшей основной в данной диссертационной работе, вошли 1199 больных саркоидозом, 813 (67,8%) женщин и 386 (32,2%) мужчин, которым был выставлен клинический диагноз саркоидоз.

Методы исследований и обработки материала

Оценка клинического состояния больных проводилась в соответствии с руководством А.Г.Чучалина и Е.В.Бобкова [2005]. Оценивались жалобы и признаки, характеризующие состояние больных саркоидозом — одышка, её тип, условиях возникновения, боль и дискомфорт в груди, слабость и утомляемость, наличие кашля, наличие и характер отделяемой мокроты, температура тела, наличие хрипов и тип дыхания при аускультации, наличие суставного синдрома, изменений кожи, периферических лимфатических узлов.

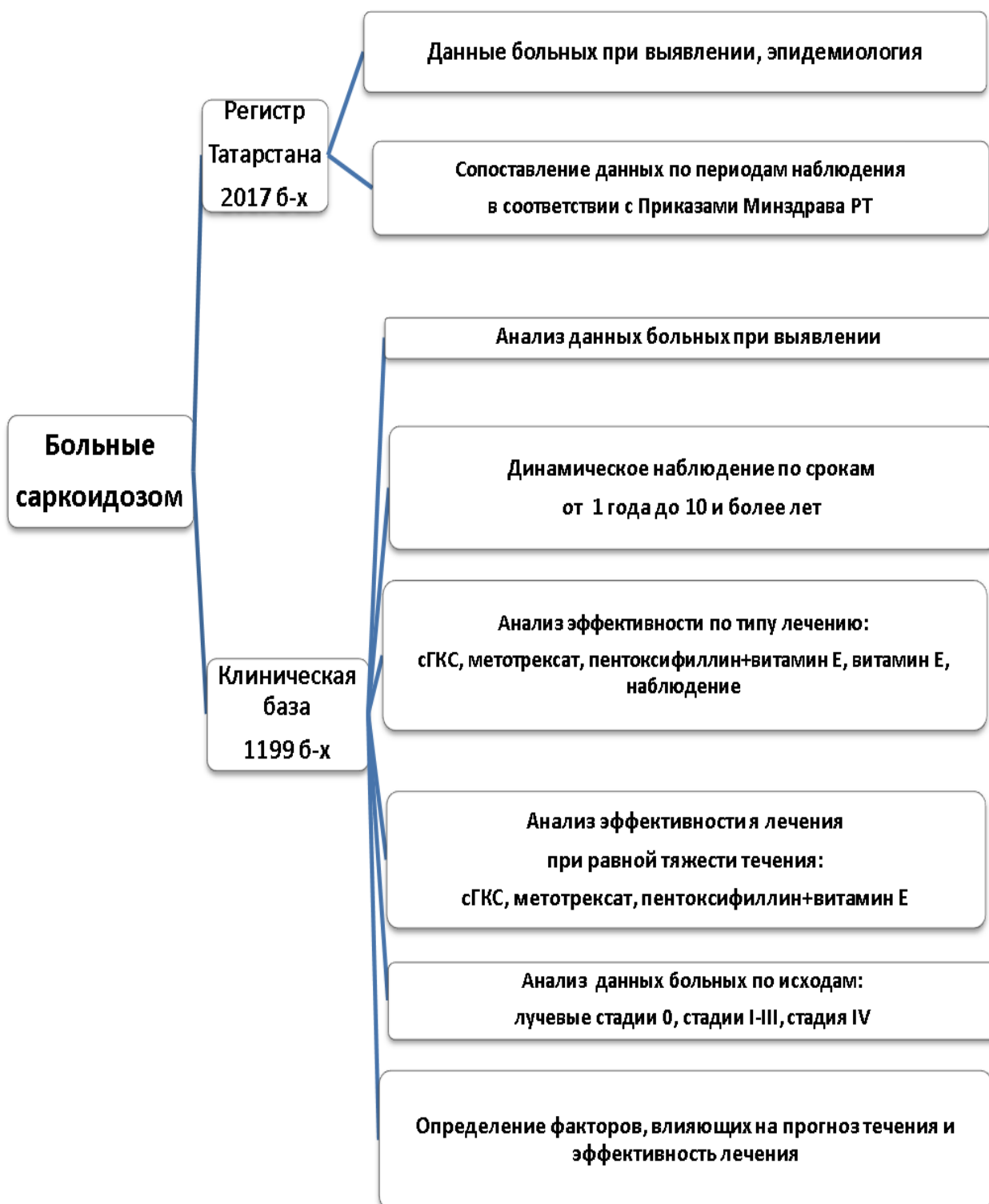


Рисунок 1. Блок-схема работы.

Для самооценки больным изменения своего состояния в динамике (при наблюдении, лечении, сравнении методов лечения) на каждом визите проводился опрос пациента об изменении состояния в сравнении с предыдущим визитом и в сравнении с исходным состоянием и результат оценивался как «без динамики», «улучшение», «ухудшения». Для подтверждения была использована простая

визуальная шкала. Визуальные и аналогово-визуальные шкалы признаны инструментами исследования в медицине при оценке усталости, одышки, боли и других состояний [Чикина С.Ю., 2006; Джалалов С.Ч. и др., 2012].

Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан, как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Норма 18,5-24,99 кг/м² [WHO, 1995].

Спирометрия. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) выполнялось по стандартизированной методике (анализ кривой поток-объем форсированного выдоха) с использованием спирографов MIR (Италия, одобрен ATS) — MiniSpir, Spirobank и Spirobank-II, имеющих единую систему регистрации, единую программу интерпретации и общую базу данных Winspiro-Pro. Были измерены в системе СИ и сопоставлены с должными величинами форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ л), объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁ л), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ%, пиков, пиковая скорость выдоха (ПСВ л/с), мгновенные объёмные скорости на уровне 25%, 50% и 75% от начала кривой ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ л/с) и средняя объёмная скорость на уровне 25-75% от начала кривой ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅ л/с). При оценке динамики параметров спирограммы за улучшение принимался прирост ФЖЕЛ не менее, чем на 100 мл при любой положительной динамике ОФВ₁ и ПСВ, за ухудшение — уменьшение ФЖЕЛ не менее, чем на 100 мл при любой отрицательной динамике ОФВ₁ и ПСВ, а колебания ФЖЕЛ в пределах ± 100 мл расценивались, как клинически не значимые [Cazzola M. et al., 2008]. При наличии признаков обструкции пациентам была проведена проба с бронхолитиком короткого действия в соответствии с национальными клиническими рекомендациями от 2014 года [Чучалин А.Г. и др., 2014].

Оценка диффузионной способности лёгких. Диффузионную способность (ёмкость) лёгких (DL_{CO}) оценивали методом одиночного вдоха на аппарате Masterlab (Erich Jaeger, Германия) [Pellegrino R. et al., 2005].

Оценка лабораторных показателей. Всем больным проводился общий клинический анализ крови с измерением СОЭ, подсчётом лейкоцитов, лейкоцитарной формулы в процентах, тромбоцитов, содержания гемоглобина, оценивали активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в Ед/л и их отношения (коэффициент де

Ритиса) [Фокина Е.Г., Рослый И.М., 2013]. Был рассчитан индекс Кребса (ИК) — отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов [Разнатовская Е.Н., 2012; Atan D. et al., 2015].

Кальций крови общий (норма 2,23-2,57 ммоль/л); гипокальциемия была констатирована при значениях $< 2,20$ ммоль/л, а гиперкальциемия при $> 2,57$ ммоль/л) [Vaughman R.P., Lower E.E., 2014].

Лучевая диагностика. Оценка лучевой картины и лучевой стадии саркоидоза (от 0 до IV) в исходном состоянии складывалась из данных флюорографических, рентгено-томографических и РКТ исследований. Были использованы традиционные для нашей страны качественные критерии описания изображений [Марченков В.М., 2012]. Динамика изменений, выявленных при лучевом обследовании трактовалась, как улучшение при уменьшении размеров ВГЛУ на 5 мм и более и/или уменьшении распространённости изменений в лёгких на 10% и более. Ухудшение лучевой картины констатировали, если ВГЛУ увеличивались на 5 мм и более и/или увеличивалась распространённость изменений в лёгких на 10% и более, либо процесс переходил в фиброз или «сотовое лёгкое». Визуальный контроль сканов РКТвр проводился с помощью прикладной программы «Onis 2.4».

Оценка терапевтического сотрудничества. При анализе каждого случая проводилась оценка комплаентности — степени соответствия между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача с помощью теста Мориски-Грина [Morisky D.E. et al., 1986].

Статистическая обработка. Электронная база данных пациентов была создана с помощью программы SPSS-18 (try&by) в среде Windows 7. Работа с программой проводилась в соответствии с руководством А.Наследова [2008]. Для оценки нормальности распределения значений применяли статистику Z Колмогорова-Смирнова и графическое сравнение нормального распределения с фактическим. При сравнении средних значений параметрических величин в разных группах проводили расчёт критерия Стьюдента для несвязанных вариантов с определением средних значений, ошибки средней для значимости в 95% и более ($p < 0,05$ и ниже).

При выборе расчётного критерия t (и значимости различий p) определяли равенство дисперсий по p -критерию Ливиня. При сравнении динамики изменения параметров применяли расчёт критерия Стьюдента для зависимых выборок (попарно связанных вариант). При сравнении частот явлений проводили расчёт критерия Стьюдента для сравнения частот в двух выборках.

При оценке непараметрических величин рассчитывали критерий Хи-квадрат для таблиц 2×2 (критерий согласия Пирсона). Минимально значимой величиной принималось значение Хи-квадрат 3,84 (при степени свободы $d.f. = 1$, $p < 0,05$) [Кендалл М., Стьюарт А., 1973].

При непараметрическом сравнении и оценке закономерностей для трёх и более выборок критерий Хи-квадрат был рассчитан на основании критерия Крускала-Уоллиса. Для оценки вероятности событий рассчитывали коэффициент несогласия OR (Odds Ratio), именуемый также отношением шансов, отношением рисков или мерой несогласия для доверительного интервала (ДИ) в 95% OR это отношение числа положительных результатов к числу отрицательных. Кроме того, был использован показатель RR (risk-ratio или related risk) или отношение рисков, представляющий собой соотношение частот событий в двух выборках в таблице 2×2 [Наследов А.Д., 2008]. Подготовка графиков и рисунков была выполнена посредством программ SPSS-14 (версия try&buy) и Excel 2010 пакета Microsoft Office 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Татарстан по данным на июль 2015 года регистр больных саркоидозом включал 2017 пациентов, среди которых 811 имели гистологическое подтверждение диагноза (40,2%). Динамика заболеваемости саркоидозом на 100 тыс. населения представлена на рисунке 2. Распространённость саркоидоза в Татарстане составила 51,35 на 100 тыс. населения. В течение последних 5 лет в Татарстане ежегодно выявляли от 90 до 110 новых случаев, доля верифицированных случаев увеличивалась. Возросла доля больных со II лучевой стадией саркоидоза. В популяции больных саркоидозом Татарстана женщины составляли 71,1% пациентов и среди них чаще встречалась I лучевая стадия

(среди мужчин — II стадия). Женщины с вновь выявленным саркоидозом были на 7-10 лет старше, чем мужчины.

У женщин в Татарстане частота синдрома Лёфгрена была в 3 раза выше, и в 5,6 раза чаще было выявлено поражение кожи, чем у мужчин; повышение СОЭ выше 15 мм/час встретилось в 2 раза чаще, чем у мужчин; а средние значения уровня общего кальция крови были ниже, и достоверно чаще встречалась гипокальциемия. Это было сопоставимо с данными других исследователей. Так в Омске у женщин качество жизни было ниже, чем у мужчин [Петров Д.В. и др., 2013]. Женщины испанского происхождения, также были старше мужчин, чаще имели внелёгочные поражения [Brito-Zerón P. et al., 2016].

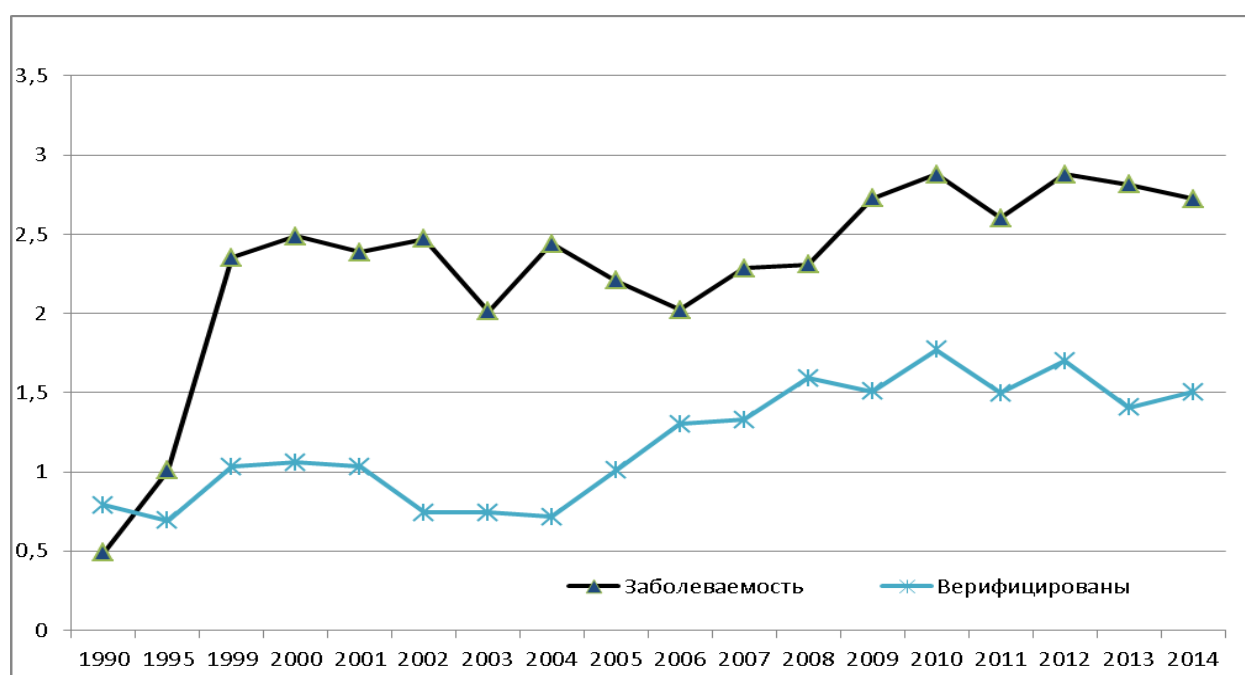


Рисунок 2. Заболеваемость саркоидозом в Республике Татарстан на 100 тыс. населения — все случаи и случаи с гистологической верификацией (1990-2014 годы).

В Татарстане Министерство здравоохранения оперативно отреагировало на упразднение VIII группы учёта в противотуберкулёзных учреждениях. В 2003 году был издан первый приказ «Об организации медицинской помощи больным саркоидозом» в РТ, в котором ведущая роль оставалась за противотуберкулёзной службой, а онкологическая и пульмонологическая служба были вовлечены в диагностический процесс. В 2010 году приказ «Об организации медицинской помощи больным саркоидозом» был обновлён, и ведение больных саркоидозом полностью перешло к терапевтам и пульмонологам при активном участии

фтизиатрической и онкологической службы. Роль онкологических учреждений в дифференциальной диагностике и инвазивной диагностике саркоидоза в России очень высока [Коротких И.Ю. и др., 2011]. Рисунок 3 отражает участие различных учреждений в верификации саркоидоза.

В результате смены организационных условий доля верифицированных больных с 2003 к 2014 году увеличилась с 29,2% до 58,2% ($p < 0,001$). В 2003 году 231 больной саркоидозом (26,6%) не состоял на учёте по VIII группе в ПТД, но был выявлен и находился под наблюдением других специалистов. Доля внелёгочного саркоидоза увеличилась с 2,1% до 5,5%. Было отмечено снижение частоты применения сГКС сразу после выявления с 20,5% до 14,5% ($p < 0,05$).

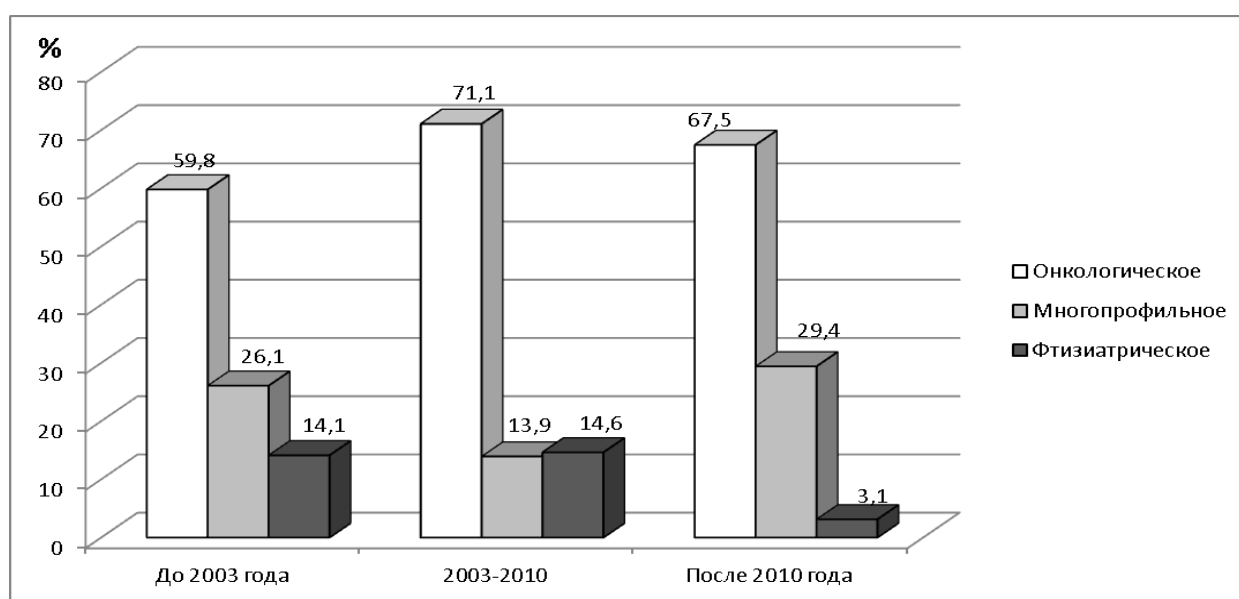


Рисунок 3. Доля участия лечебно-профилактических учреждений разного профиля (%) в верификации случаев саркоидоза во время действия различных приказов в Республике Татарстан.

Оптимизация оказания помощи больным саркоидозом в этот период происходила в ряде регионов России — в Омске, где был создан регистр на базе пульмонологического отделения [Петров Д.В. и др., 2013], в Карелии, где в течение последних 11 лет больных саркоидозом вели в многопрофильной больнице [Тихонович Э.Л. и др., 2015], в Хабаровске [Лупаенко И.Я. и др., 2012]. В Санкт-Петербурге, Саратове, Рязани и ряде других городов России наблюдение больных саркоидозом пульмонологами практикуется не менее трёх десятилетий [Илькович М.М. и др., 1996; Пономарёва Е.Ю. и др., 2007; Добин В.Л. и др., 2007]. Таким образом была решена первая задача, поставленная в данной работе

— оценены заболеваемость, распространённость и их динамика в течение нескольких последних десятилетий.

Клиническая база данных включала в себя 1199 больных саркоидозом (верифицированы 54,9%) из различных регионов России, которые были выявлены в период с 1969 по 2015 год. Среди них 929 были жителями Татарстана, а 270 — из других регионов Российской Федерации. В клинической базе преобладали больные со II лучевой стадией саркоидоза. Синдром Лёфгрена в 3,9 раза чаще встречался у женщин, чем у мужчин (сопряжённость подтверждена критерием ХИ-квадрат). Внелёгочный саркоидоз в клинической базе был установлен в 5 раз чаще, чем в статистическом регистре (24,4% среди всех пациентов и 30,1% среди верифицированных случаев).

Сопоставление больных саркоидозом с гистологически верифицированным диагнозом и без гистологической верификации не выявило различий как при оценке демографических, клинико-рентгенологических, функциональных особенностей, так и при динамическом наблюдении и оценке влияния различных видов терапии. Предложенный в Татарстане алгоритм диагностики больных саркоидозом при участии пульмонологической, фтизиатрической и онкологической служб обеспечивал высокую надёжность и соответствовал международным критериям выявления этого гранулёматоза [Vaughman R.P., Culver D.A., Judson M.A., 2011].

На рисунке 4 представлена частота диагнозов, которые выставлялись больным саркоидозом на разных этапах диагностического процесса.

Среди больных с окончательным диагнозом саркоидоз спектр первичных диагнозов насчитывал 75 нозологий, среди которых первое место занимал туберкулёз, а саркоидоз был на втором (26,4% и 20,4%, соответственно). После начального клинического обследования спектр нозологий сократился до 37, диагноз саркоидоз составлял 76,2%, а на втором месте был туберкулёз — 7,8%.

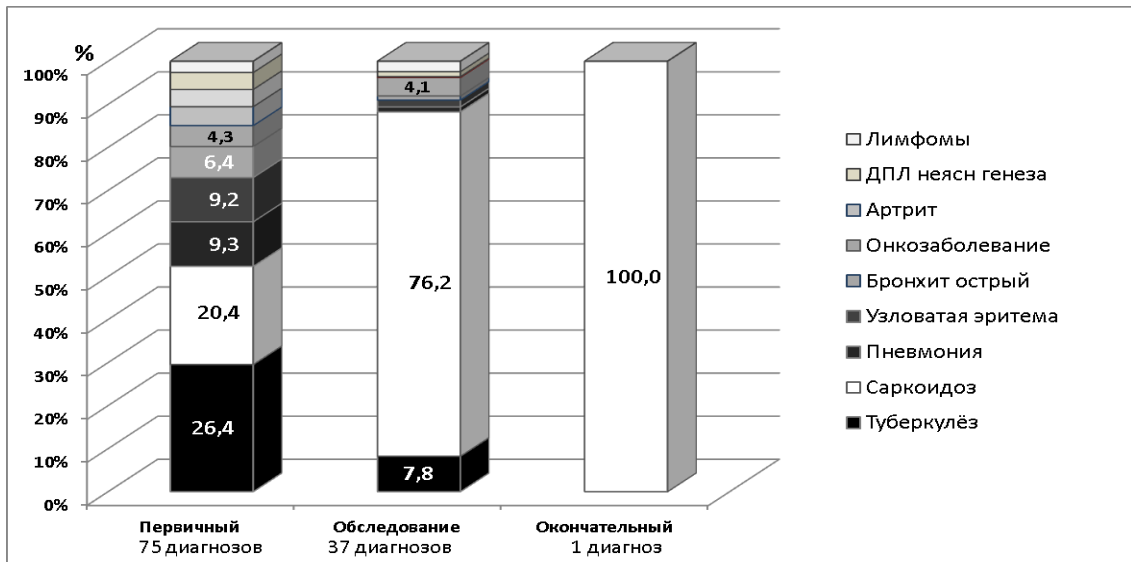


Рисунок 4. Частота диагнозов, выставившихся больным саркоидозом, при выявлении и после дообследования (n=1199).

Первичный диагноз саркоидоз установили фтизиатр, терапевт и пульмонолог — в 45,2%, 20,3% и 13,8% случаев, соответственно. Первичное обследование больные чаще всего проходили в многопрофильных ЛПУ (45,3%), а верификация в 61,7% случаев была проведена в торакальном отделении онкологического диспансера.

Частота различных видов биопсии и получения материала для верификации диагноза представлена на рисунке 5. Наиболее частым методом верификации (59,4%) была биопсия во время ВТС.

Среди 1199 больных саркоидозом, данные которых были проанализированы, у 20 (1,6%) была выявлена релаксация купола диафрагмы. Среди всех верифицированных случаев частота этого осложнения составила 3,0%. Релаксация возникла сразу после проведения биопсии лёгких: в 75% после видеоторакоскопической операции, в 25% — после открытой биопсии. Только в 1 случае спустя 3 месяца после операции произошло спонтанное разрешение релаксации купола диафрагмы, в остальных случаях релаксация была необратимой.

Жалобы и симптомы при выявлении были следующими: 54,2% — слабость, потеря сил, 38,3% — кашель, 35% — лихорадка, 34,2% — одышка при нагрузке, 22,9% — дискомфорт в грудной клетке.

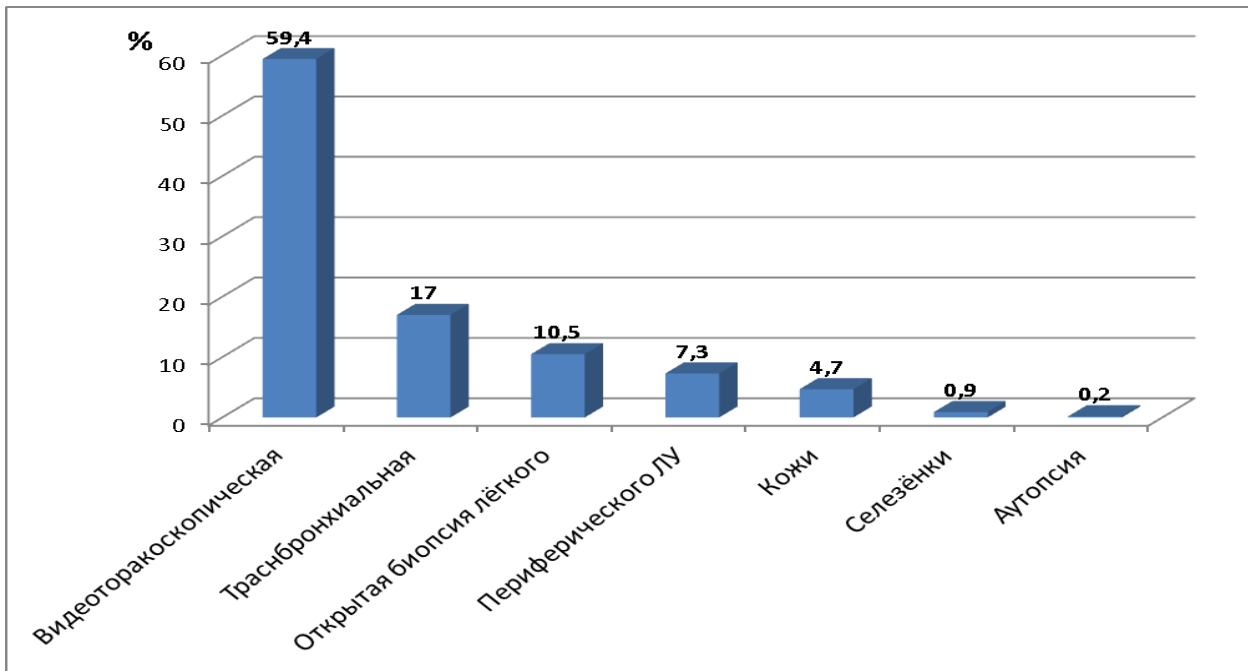


Рисунок 5. Частота различных видов биопсии и получения материала для верификации диагноза (n=658).

Слабость и утомляемость отмечена многими исследователями, как один из ведущих симптомов саркоидоза, снижающих качество жизни пациентов [Drent M. et al., 2015; Górski W. et al., 2016]. Этот признак при саркоидозе является независимым от других проявлений заболевания [Zieleźnik K. et al., 2015]. Вторым по частоте клиническим проявлением саркоидоза был кашель. Это согласуется с данными других исследователей, которые отмечали его полиэтиологичность (следствие сдавления, гиперреактивности, тракции и др.) и существенное влияние на качество жизни пациентов [Tully T., Birring S.S., 2016; Tavana S. et al., 2015; Sinha A. et al., 2016]

При выявлении, нормальные значения ФЖЕЛ были у 81,1% больных с верифицированным диагнозом,, а среди не верифицированных — у 89,6%. Распределение значений ФЖЕЛ и ОФВ₁ представлено на рисунке 7.

Средние значения насыщения крови кислородом (SaO₂) только в 5,8% случаев были ниже 95%, тогда как DLco была ниже нормы у 35,4% больных. ФЖЕЛ и DLco на момент выявления саркоидоза имели сильную сопряжённость с лучевыми стадиями саркоидоза. Этот факт согласовался с данными других исследователей [Ors F. et al., 2013].

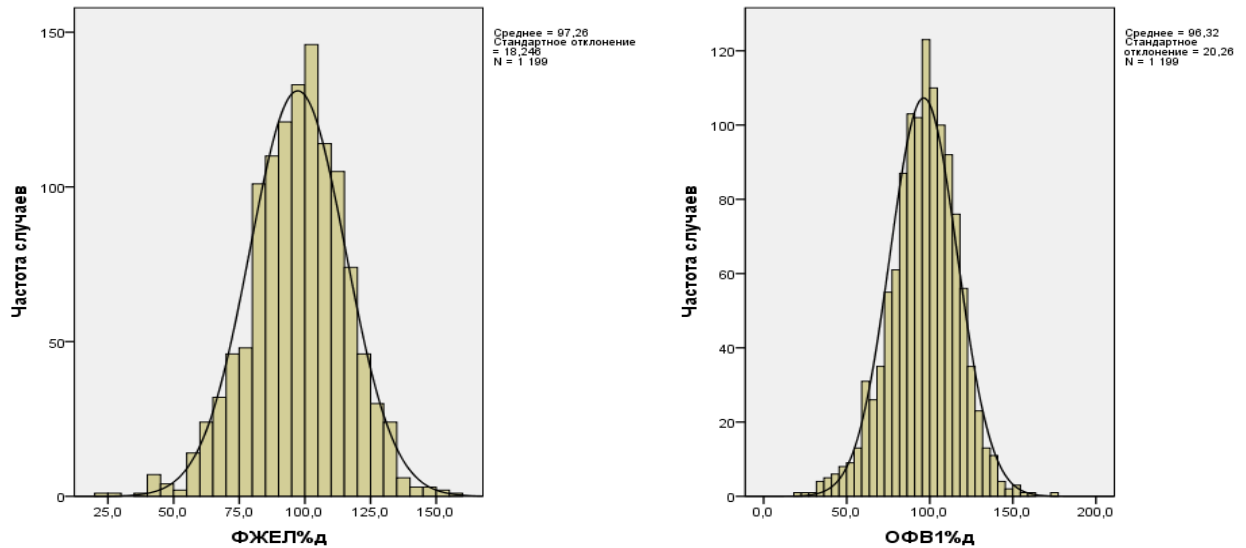


Рисунок 6. Нормальное распределение значений ФЖЕЛ (критерий Колмогорова-Смирнова 1,05; $p > 0,1$) и ОФВ₁ (критерий Колмогорова-Смирнова 1,19; $p > 0,1$) у больных саркоидозом органов дыхания.

Средние величины результатов лабораторных исследований были в пределах нормы, за исключением небольшого увеличения СОЭ и повышения индекса Кребса. Индекс Кребса был низким (в среднем 1,75) при стадии 0 и высоким (2,77) при стадии II. Наибольшие значения этого показателя были у больных с синдромом Лёфгрена ($2,94 \pm 0,09$). Зависимость между индексом Кребса и лучевыми стадиями была также отмечена недавно турецкими исследователями с нарастанием значений от 1,28 до 5,46 [Ocal N. et al., 2016]. Согласно данным литературы индекс Кребса информативен в прогнозировании развития лёгочной гипертензии у больных саркоидозом, если его значения превышали 3,5 (чувствительность 50%, специфичность 78%) [Mirsaeidi M. et al., 2016], а также при дифференциальной диагностике с туберкулёзом [Piiaz S. et al., 2014]. Большинство этих зарубежных работ относится к 2016 году, когда были опубликованы результаты данной диссертационной работы, что доказывает её оригинальность и научную новизну.

Гиперкальциемия, являющаяся критерием плохого прогноза была у 12,9% больных, тогда как гипокальциемия (признак негативного влияния стероидов, старения, возможного остеопороза) была у 30,5%. У больных с синдромом Лёфгрена уровень кальция в сыворотке крови был достоверно ниже, чем без этого синдрома — $2,09 \pm 0,10$ ммоль/л против $2,35 \pm 0,02$ ммоль/л ($p = 0,023$).

Туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ была отрицательной в 91,9%, а проба с туберкулезным рекомбинантным аллергеном — в 97,7%. Ранее было доказано, что анергия к туберкулину является важным фактом в дифференциальной диагностике с туберкулёзом [Smith-Rohrberg D., Sharma S.K., 2006]. В нашей работе этот факт был дополнен тестом с рекомбинантным туберкулезным аллергеном. Таким образом, была решена вторая задача исследования — изучены клинические, функциональные и лабораторные данные больных саркоидозом и проанализирован процесс диагностики саркоидоза в Республике Татарстан.

Особенности течения саркоидоза с острым началом были предметом детального изучения в данной работе. В период с 1969 по 2015 год его частота варьировала от 12,9% до 33,3% без тенденции к нарастанию. Сопряжённость синдрома Лёфгрена с полом подтверждалась высокими значениями критерия Пирсона ($\chi^2=62,7$; d.f.=1; $p<0,001$). Среди случаев семейного саркоидоза синдром Лёфгрена встретился в 30% случаев, тогда как при отсутствии саркоидоза у родственника — только в 19,8% ($p<0,05$). Частота СЛ в популяции больных Татарстана была сопоставима с таковой других регионах России и странах мира — 27,7% в Москве [Борисов С.Е., Купавцева Е.А., 1998], 26% в штате Миннесота США [Ungprasert P. et al., 2016]. СЛ реже встречался в Воронеже — 2,8% [Тюхтин Н.С. и др., 2002], в Омске — 3,73% [Петров Д.В. и др., 2013], в Карелии — 7,9% [Тихонович Э.Л. и др., 2015]. Высокий процент СЛ отмечен в Испании — 45,8% [Fernández González S, López González R., 2011].

Среди никогда не куривших больных частота СЛ составляла 23,8%, а среди куривших 5 лет и более — 7,9% ($p<0,001$). Параметры спирометрии у больных с СЛ были достоверно лучше, чем у остальных пациентов, тогда как по уровню насыщения крови кислородом и диффузионной способности лёгких различий не было.

Были проанализированы данные 324 больных с СЛ (26,9% женщин и 73,1% мужчин), у которых на последнем визите был переход в стадию 0. У 27,8% больных он был достигнут в течение первого года наблюдения или лечения, у 19,6% — к концу второго года, у 19,9% — к концу 3-го года, 8,8% — четвёртого, 9,1% — пятого и у оставшихся 14,8% больных — спустя 5 лет и более. Во всех случаях частота СЛ достоверно снижалась в 6-9 раз. К концу первого года

наблюдения и к концу периода наблюдения во всех группах вне зависимости от особенностей ведения больных (преднизолон, метотрексат, пентоксифиллин с витамином Е, витамин Е или наблюдение без лечения) происходило снижение частоты и выраженности СЛ. Проведённая работа подтвердила, что СЛ не является показанием к активной медикаментозной терапии (за исключением симптоматической), но может расцениваться как положительный прогностический признак только у больных, ранее не получавших системные глюкокортикостероиды. Таким образом, была решена третья задача исследования по оценке течения синдрома Лёфгрена в обследованной популяции пациентов.

Среди обследованных больных саркоидозом 90% не курили на момент выявления, а 74,9% — не курили никогда. В Японской популяции больных саркоидозом среди вновь выявленных пациентов курили 59,6% мужчин и 27,9% женщин [Hattori T. et al., 2013]. В Румынии доля курильщиков составляла 25,9% [Ionita D. et al., 2006]. Среди 89 больных (7,4% от всех обследованных), куривших 5 и более лет, достоверно реже встречалась стадия I, тогда как стадия IV имела место в 10 раз чаще. В этом наши результаты полностью согласовались с данными японских коллег, показавших, что поражение паренхимы лёгких чаще встречается у курящих пациентов [Hattori T. et al., 2013]. Синдром Лёфгрена более, чем в 3 раза чаще встречался среди никогда не куривших, чем у куривших 5 лет и более. У курящих больных саркоидозом были более низкие показатели $ОФВ_1$, $МОС_{25}$ и $СОС_{25-75}$. Румынские пульмонологи отмечали, что вновь выявленные курящие больные саркоидозом имели более низкие значения ФВД, а у злостных курильщиков диагноз ставился поздно, поскольку саркоидоз скрывал другие симптомы [Ionita D. et al., 2006]. Ранее было показано, что курение увеличивает вероятность поражения глаз при саркоидозе [Janot A.C. et al., 2015]. Таким образом, несмотря на то, что в нашем исследовании доля курильщиков была не велика, курение больных саркоидозом можно отнести к плохим прогностическим критериям.

Следующей задачей диссертационной работы была оценка влияния сГКС, назначенных на разные сроки и в разной дозировке, на течение саркоидоза. сГКС применяют при саркоидозе в течение более 50 лет, однако остались открытыми вопросы о том, когда начинать стероидную терапию, какова оптимальная

дозировка и каков оптимальный срок их применения [Judson M.A., 2016; Zhou Y. et al., 2016].

В нашем исследовании как минимум один курс лечения сГКС в течение периода наблюдения получили 245 больных (20,4% от всех обследованных), начальный положительный эффект был достигнут у 90,2% из них, однако в 55,9% случаев после полученной положительной динамики и отмены преднизолона наступили обострение или рецидив. Полная нормализация лучевой картины без остаточных изменений (стадия 0) была у 10,2% больных.

В 15,1% случаев гормональная терапия была прервана вследствие развития серьёзных нежелательных явлений. сГКС в начальной дозе 20-40 мг в сутки и длительностью применения не менее 9 месяцев улучшали лучевую картину в 46,6%, в 56,2% — параметры спирограммы, в 41,8% — клиническую картину. Среди получавших сГКС к концу первого года переход в стадию 0 был достигнут только у 10,1%. Была проанализирована частота лучевых стадий саркоидоза к концу первого года наблюдения у больных с разными исходными стадиями получавших и не получавших сГКС: при исходной стадии I через год она не различалась (25% и 27,7%, соответственно), при исходной стадии II среди не получавших сГКС переход в стадию 0 произошёл в 2 раза чаще, чем среди получавших — 15,2% против 7,9%, а при исходной стадии III — 11,1% против 6,3%. Переход в стадию IV из исходной стадии III произошёл в 18,7% случаев при применении сГКС, и только в 1,2% ($p < 0,05$) среди не получавших гормоны. Спустя 2 года наблюдения при равных исходных стадиях среди не получавших сГКС частота перехода в стадию 0 была достоверно выше. В то же время переход в стадию IV из исходной стадии III произошёл в 22,2% случаев при применении сГКС, а среди не получавших гормоны перехода в фиброз к концу второго года наблюдения не было.

Эта же тенденция сохранилась спустя 3, 4, 5, 6 лет и до 10 лет наблюдения. Этот парадоксальный факт подтвердился и при проведении мультицентрового сравнения больных, наблюдавшихся в течение 10 лет. В то же время применение сГКС положительно влияло на ФЖЕЛ на ранних сроках наблюдения и сопровождалось тенденцией к замедлению снижения этого показателя спустя 10 лет наблюдения. При выравнивании больных без синдрома Лёфгрена по лучевым

стадиям, ФВД, возрасту только применение сГКС приводило к достоверному снижению индекса Кребса, реже всего сопровождалось полной лучевой ремиссией в сравнении с метотрексатом и пентоксифиллином с витамином Е, и чаще всего сопровождалось развитием нежелательных реакций (53,6% против 23,5% и 8,3%, соответственно).

Был оценён эффект лечения больных саркоидозом оральным преднизолоном в течение 9-18 месяцев, при начальной дозе 20-40 мг в сутки с последующим снижением (рисунок 7). Этим критериям соответствовали 147 больных (99 женщин и 48 мужчин), возраст которых составлял $44,27 \pm 0,98$ года (от 15 до 74 лет, медиана 46 лет). Доля больных с ФЖЕЛ ниже 80% от должной уменьшилась с 33,1% до 19,2% ($p < 0,01$). Доля больных с SaO_2 менее 95% имела тенденцию к снижению с 7,5% до 2,7% ($p > 0,05$). Произошло достоверное снижение СОЭ, доля больных с превышением нормального значения этого показателя снизилась с 43,9% до 23,6% (Хи-квадрат = 8,33; d.f.=1; $p < 0,001$). Доля пациентов с лимфопенией уменьшилась с 19,0% до 8,1% ($p < 0,01$), с лимфоцитозом увеличилась — с 9,5% до 22,3% ($p < 0,01$), с нормальным процентом лимфоцитов в лейкоцитарной формуле — достоверно не менялась. Индекса Кребса достоверно снизился.

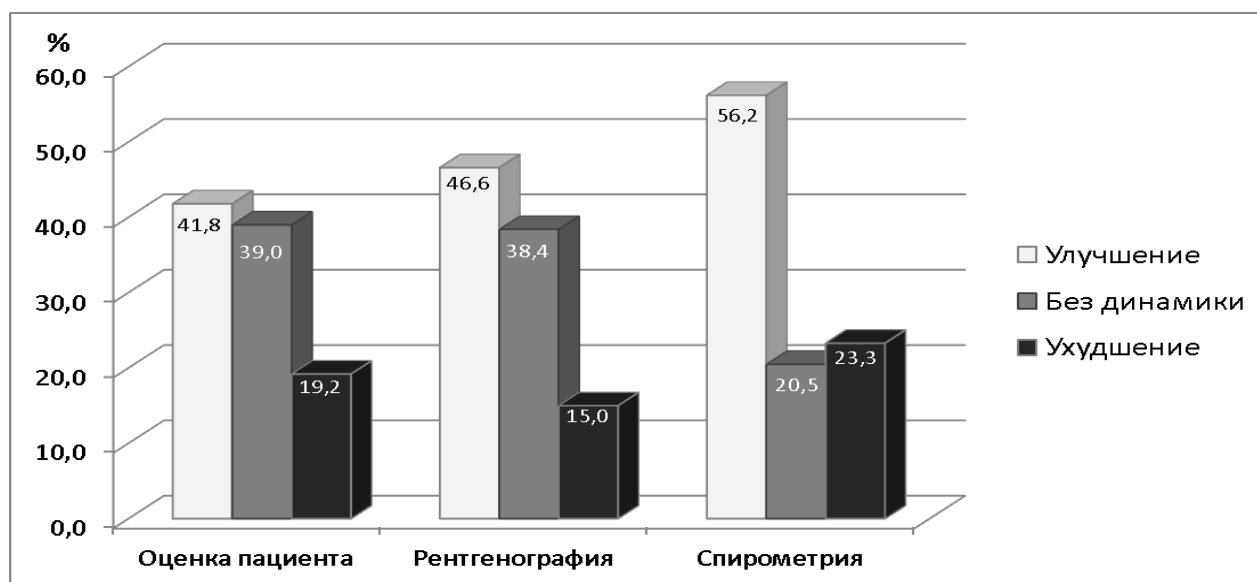
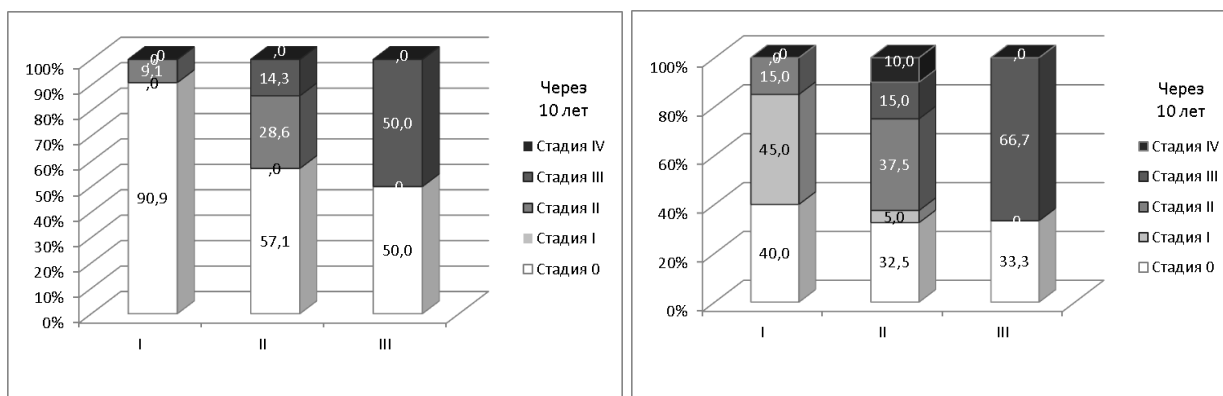


Рисунок 7. Частота изменений общего состояния, лучевой картины и данных спирометрии у больных саркоидозом, получавших курс лечения преднизолоном в течение 9-18 месяцев при начальной дозе 20-40 мг в сутки.

Согласно результатам мультицентрового исследования, лучевая стадия I была наиболее благоприятной по исходам, а применение сГКС при изолированной внутригрудной лимфаденопатии в последующем снижало вероятность полного исчезновения изменений на рентгенограммах. Негативное влияние сГКС на прогноз ремиссии спустя 10 лет при стадиях II и III было выражено в меньшей степени (рисунок 8).

Полученные в данной работе результаты подтвердили высокую эффективность первого в течение болезни курса применения сГКС при применении адекватной дозы (не менее 0,5 мг/кг) и длительности (не менее 9 месяцев), и отрицательное влияние на прогноз течения и исход применения сГКС без показаний, при неадекватных дозах и продолжительности. Это согласуется с результатами обследования молодых военнослужащих с впервые выявленным саркоидозом, у которых при отсутствии динамики при наблюдении без лечения и применении антиоксидантов, сГКС были высокоэффективны [Зайцев А.А. и др., 2012].



А.

Б.

Рисунок 8. Распределение рентгенологических стадий саркоидоза (в %) спустя 10 лет среди пациентов с различными стадиями саркоидоза при его первичном выявлении (I-III), не получавших ни разу сГКС (А, n=20) и получавших препараты этой группы (Б, n = 63).

Ранее было отмечено, что применение сГКС у бессимптомных больных с I лучевой стадией по эффективности не отличалось от плацебо, а при применении сГКС в течение 18 месяцев у больных со стадией II и выше улучшало 5-летний прогноз по лучевой динамике [Vaughman R.P. et al., 2013]. Больные саркоидозом, получавшие большие дозы сГКС, имеют большее количество внеплановых визитов в отделения неотложной помощи как в связи с саркоидозом, так и

вследствие инфекционных осложнений и сердечно-сосудистой патологии [Ligon C.B., Judson M.A., 2011]. Одним из факторов риска, связанных с повышением частоты рецидивов саркоидоза является предшествующее применение сГКС [Rodrigues S.C. et al., 2011].

К «рефрактерному саркоидозу» предложено относить больных с прогрессирующим заболеванием, несмотря на применение сГКС в эквиваленте преднизолона в дозе 10 мг и более в течение не менее 3 месяцев, токсичности препаратов или их непереносимости, когда назначение иного лечения необходимо ввиду выраженного нарушения качества жизни вследствие прогрессирования лёгочных симптомов [Korsten P. et al., 2016]. В нашем исследовании доля таких пациентов была невелика — в 5 случаях (2%) саркоидоз прогрессировал на фоне применения сГКС, ещё в 19 случаях (7,8%) динамика на фоне лечения отсутствовала. Таким образом, была решена четвёртая задача по оценке эффективности и безопасности применения сГКС при саркоидозе в обследованной популяции пациентов.

Предметом наших дальнейших изысканий стало изучение альтернативных сГКС вариантов лечения саркоидоза. Метотрексат (МТТ) в настоящее время считается вторым препаратом после сГКС в лечении саркоидоза, а при наличии противопоказаний к гормонам — препаратом первой линии [Cremers J.P. et al., 2013]. При прямом сравнении с азатиоприном МТТ реже вызывал серьёзные нежелательные явления [Vorselaars A.D. et al., 2013]. В нашем исследовании среди 78 больных (6,5% от всех обследованных), которым был назначен МТТ, у 16 длительность применения цитостатика составила 3 месяца (20,5%), у 21 (26,9%) — 6 месяцев, у 10 (12,8%) — 9 месяцев, у 21 (28,9%) — 12 месяцев и у 10 (12,9%) — более 1 года. Только в 14,1% случаев МТТ был назначен, как препарат первой линии, остальные пациенты ранее получали сГКС и у них развился рецидив. Среди всех получавших МТТ улучшение или стабилизация лучевой картины была достигнута у 95,3% больных, данных спирометрии — 83,6% и субъективной оценки состояния — у 91%. В то же время переход в стадию 0 был отмечен только у 5,1% пациентов. При сравнении средних значений отмечался достоверный прирост ФЖЕЛ, тогда как сатурация и диффузионная способность лёгких улучшались незначительно. Частота рецидивов после завершения курса

МТТ составляла 37,2%. Вероятными негативными прогностическими факторами рецидива после курса лечения МТТ были женский пол, рецидив после предшествующего курса сГКС, длительность курса МТТ менее 12 месяцев, сохранение суставного синдрома после курса МТТ, ухудшение параметров спирограммы после первого курса МТТ. 46,0% больных перенесли лечение хорошо, без отрицательной динамики в субъективной оценке своего состояния или лабораторных данных. У 25,7% были незначительные нежелательные явления, не требовавшие изменений в лечении, у 10,4% была снижена доза метотрексата в связи с изменениями в лабораторных показателях и в 17,9% препарат был отменен в связи с развитием значительных нежелательных явлений в течение первых 6 месяцев применения МТТ. Наиболее частыми были жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (23,1%) и увеличение АлАТ (21,8%). Результаты нашей работы были близки с оценкой применением МТТ у 50 больных в Польше [Goljan-Geremek A. et al., 2014]. Результаты были сопоставимыми — улучшение всех параметров было в 55% случаев (в нашем исследовании — 54%), отмена вследствие нежелательных явлений в 22% (в нашем исследовании — 17,9%). Публикации 2016-го года свидетельствуют о том, что МТТ расценивается как ведущий альтернативный вариант терапии саркоидоза [Frye V.C. et al., 2016; Saketkoo L.A., Vaughan R.P., 2016], в том числе с экстраторакальными проявлениями саркоидоза в гинекологии [Şahin N. et al., 2016], в кардиологии и дерматологии [Akyol L. et al., 2015], в травматологии [Ahmanna-Chakir F. et al., 2016]. Таким образом, мы ответили на вопрос, поставленный в пятой задаче по изучению метотрексата при саркоидозе.

Следующим разделом исследования была ретроспективная оценка применения пентоксифиллина с витамином Е, который был назначен 411 больным саркоидозом сроком от 3 месяцев до 3 лет (34,3% от всех обследованных). В этот период пациенты не получали сГКС или цитостатики, но 94,2% из них одновременно получали внутрь витамин Е в дозе 200-400 мг в сутки. ПТФ в суточной дозе 0,3-0,6 г per os улучшал лучевую картину в 42,4% случаев, в 42,3% — параметры спирограммы, в 39,8% — клиническую картину. Эффект ПТФ нарастал с увеличением срока его применения. Так переход в стадию 0 через 3 месяца составлял 3,0%, через 9 месяцев — 8,9%, а 12 месяцев и более — 31%.

69% больных имели стойкую ремиссию и стабилизацию процесса по окончании этого вида лечения. У 31% больных ПТФ не контролировал течение саркоидоза, и были назначены сГКС или МТТ (в 71,4% случаев переход к более интенсивной терапии произошёл в первые 6 месяцев). В отличие от больных с положительным эффектом, у этих больных ПТФ не снижал значений индекса Кребса, в 2 раза чаще снижались параметры спирограммы, только 14% пациентов оценили динамику своего состояния, как улучшение.

В отличие от сГКС и МТТ, пентоксифиллин в сочетании с витамином Е не вызвал серьёзных нежелательных явлений, сопоставимых по угрозе здоровью с прогрессированием болезни. Однако только 60% пациентов не отметили побочного эффекта ПТФ. В 25,1% случаев препарат был отменен до завершения курса лечения (53,1% отмен пришлось на первый месяц терапии). В 10,3% нежелательные явления были выражены слабо и повлияли на терапию, в 2,3% была снижена доза препарата, в 2,3% — смена торговой марки препарата устранила нежелательные симптомы. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота и рвота, которые преобладали в течение первого месяца терапии. С нарастанием срока лечения доля больных с нежелательными явлениями снижалась. 75% отмен ввиду развития нежелательных явлений происходила в первый месяц лечения, и только в 4,2% спустя год терапии.

Место ПТФ в лечении саркоидоза остаётся неопределённым, опыт его применения при саркоидозе ограничен [Doherty C.B., Rosen T., 2008]. Его эффект связывают с влиянием на ФНО-альфа [Koenig M. et al., 2006; Crommelin H.A. et al., 2014], он не рекомендуется для лечения «рефрактерного саркоидоза». Его применение описано у вновь выявленных пациентов [Baradzina H.L. et al., 2003], при первичной терапии саркоидоза в сочетании с витамином Е [Nasretdinova G.R. et al., 2002] или в сочетании с сГКС для снижения стероидной нагрузки [Tolokh O.S., Ladnyu A.Y., 2006; Park M.K. et al., 2009]. Наше исследование подтвердило целесообразность назначения ПТФ в сочетании с витамином Е больным с вновь выявленным саркоидозом, у которых не было спонтанной ремиссии в течение первых 3-6 месяцев наблюдения, но и не было выраженного прогрессирования лучевых изменений и снижения функции лёгких (то есть не было показаний к применению сГКС).

Анализ литературы показывает, что сочетание ПТФ и альфа-токоферола оказывает антифибротическое действие при различных состояниях — лучевом фиброзе [Westbury C.B., Yarnold J.R., 2012; Jacobson G. et al., 2013; Delanian S. et al., 2011; Patel V. et al., 2016]. В нашем исследовании среди получавших эту терапию частота перехода в стадию IV при наблюдении более 1 года составляла 4,2% случаев. В отличие от саркоидоза, антиоксидант N-ацетилцистеин в сочетании с сГКС не был эффективен при экзогенном аллергическом альвеолите [Макарьянц Н.Н. и др., 2013].

В данном исследовании витамин E (альфа-токоферол) в виде капсул с масляным раствором был назначен 1180 больным саркоидозом (как монотерапия и в комплексе). Только в 7 случаях (0,59%) развились кожные аллергические высыпания в виде крапивницы, ставшие причиной отмены препарата. Монотерапию витамином E получали 158 больных саркоидозом (13,2% от всех обследованных), и им не потребовалась иная медикаментозная терапия. Это были больные с лёгкой или умеренной выраженностью симптомов, без угрожающих поражений органов и систем, у которых преобладали стадии I и II (51,3% и 45,6%, соответственно). К завершению курса применения витамина E переход в лучевую стадию 0 произошёл у 41% пациентов. Проведённый анализ литературы не обнаружил контролируемых рандомизированных исследований монотерапии витамином E, хотя его применение в комплексной терапии в клинической практике встречается часто.

Среди 42 больных, которые не получали лечения, в 46,7% произошёл переход в стадию 0, отрицательная лучевая динамика была в 7,1% случаев. Если в течение первого года наблюдения у большинства пациентов преобладала положительная клиническая и функциональная динамика, то после 2-х лет наблюдения в 64,3% случаев спирометрические показатели ухудшились. Считается, что в 2/3 случаев возможна спонтанная ремиссия саркоидоза [Prosch N. et al., 2016], однако эти заключения строятся на эмпирических наблюдениях, многоцентровых исследований, доказывающих этот факт в литературе не встретилось. Отечественные фтизиатры, имевшие до 2003 года систему наблюдения в противотуберкулёзных диспансерах, излечением считали 10 лет стабильного состояния, и у многих пациентов описывали постсаркоидозный

пневмосклероз [Озерова Л.В. и др., 1999]. По данным фтизиатров из Нижнего Новгорода частота спонтанной регрессии составила 4,3%, а лечебные мероприятия совсем не проводились только в 2,6% случаев [Борисова С.Б. и др., 2011]. Таким образом была решена шестая задача данного исследования, была доказана возможность и достаточная безопасность применения пентоксифиллина и витамина Е у больных с относительно доброкачественным течением саркоидоза.

При заключительном ретроспективном анализе результатов многолетнего наблюдения был проведён сравнительный анализ разных вариантов ведения больных и поиск факторов, влияющих как на прогноз течения саркоидоза, так и на эффективность терапии (рисунок 9). Лучевая стадия 0 в 48,6% случаев была достигнута при наблюдении без лечения, в 48,4% — при применении только витамина Е, в 18,9% — при применении пентоксифиллина с витамином Е, в 6,5% — при применении метотрексата (у большинства — после сГКС с рецидивом) и в 10,2% — при применении сГКС. В то же время переход в стадию IV произошёл в 2,7%, 1,4%, 2,3%, 8,1%, 8,8%, соответственно.

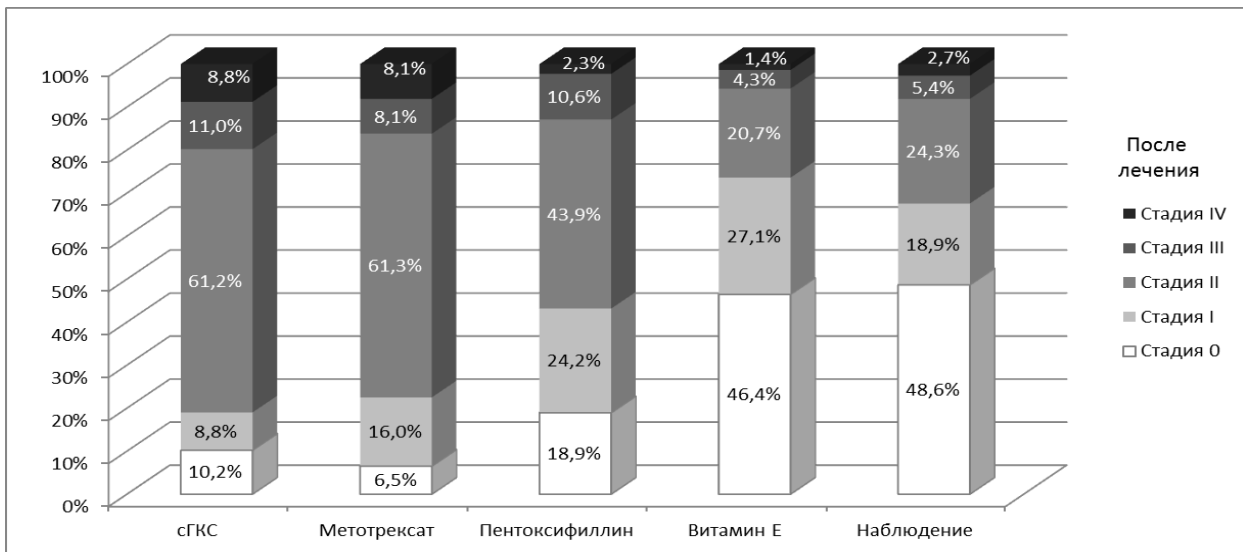


Рисунок 9. Частота распределения лучевых стадий саркоидоза у больных в исходном состоянии и после применения сГКС, метотрексата, пентоксифиллина с витамином Е, витамина Е и при активном наблюдении без лечения.

После выравнивания больных по исходному состоянию с гистологически подтверждённым саркоидозом, второй лучевой стадией без синдрома Лёфгрена, возрастом от 18 до 65 лет и ФЖЕЛ выше 50% от должного значения результаты 12-месячной терапии сГКС, метотрексатом и сочетанием пентоксифиллина с витамином Е оказались различными, что отражено таблице 1.

Каждый пятый больной, получавший пентоксифиллин, к концу года имел 0 стадию, тогда как получавшие гормоны и метотрексат — только каждый десятый пациент. В то же время, только среди получавших пентоксифиллин с витамином Е к концу первого года лечения в 2,8% случаев был переход в стадию IV, а среди получавших сГКС и метотрексат таковых не было. Во всех трёх группах средние значения ФЖЕЛ имели недостоверную тенденцию к увеличению, и снижалась доля больных со снижением ФЖЕЛ ниже 80% от должного значения.

В нашем исследовании у 27,8% больных переход в стадию 0 был достигнут в течение первого года наблюдения или лечения, у 19,6% — к концу второго года, у 19,9% — к концу 3-го года, 8,8% — четвёртого, 9,1% — пятого и у оставшихся 14,8% больных — спустя 5 лет и более. Среди этих больных синдром Лёфгрена был в 3 раза чаще, чем у больных с исходом в стадию 4. Переход в стадию 0 встречался достоверно чаще у мужчин, у более молодых пациентов.

Одышка при нагрузке на момент выявления почти в 2 раза чаще встречалась у больных с исходом в стадию IV в сравнении с переходом в стадию 0. Данные литературы также свидетельствовали о том, что одышка при выявлении — плохой прогностический признак и предиктор потребности в хронической терапии в последующем [Vaughman R.P. et al., 2006]. Изменения физикальных данных и, в частности, жёсткое дыхание при выявлении было в 2,5 раза чаще у пациентов с последующим формированием лёгочного фиброза.

Факторы лечения заметно различались у больных с исходами в стадию IV и в стадию 0. На этапе первичной диагностики «пробный» курс противотуберкулёзной терапии был проведён 22% больных с конечной стадией IV, против 11,1% — с конечной стадией 0.

Этот обобщённый анализ вновь подтвердил, что среди больных с начальной терапией сГКС без периода наблюдения, при коротких первичных курсах стероидной терапии достоверно реже наступала нормализация лучевой картины как во всей выборке, так и в выравненных по тяжести течения выборках. Это согласуется с данными других исследователей, в которых назначение сГКС сразу после установления диагноза, повышало вероятность последующей стероидной терапии в течение 2-х лет [Vaughman R.P. et al., 2006].

Таблица 1

Сопоставление исходных и конечных параметров у больных с гистологически верифицированным саркоидозом при лечении сГКС, метотрексатом и ПТФ с витамином Е

Параметры	сГКС	Метотрексат	ПТФ+вит.Е
Сопоставление исходного состояния			
Больных	28	17	36
Возраст	45,0±1,7	43,7±2,8	45,6±1,6
Мужчин	28,6%	29,4%	36,1
Женщин	71,4%	70,6%	63,6
ФЖЕЛ%д	91,1±3,9	91,6±3,6	93,1±2,3
Сопоставление динамики после 12 месяцев лечения			
Параметры	сГКС	Метотрексат	ПТФ+вит.Е
Оценка состояния пациентом			
Улучшение	42,9%	47,1%	36,1%
Без динамики	32,1%	47,1%	61,1%
Ухудшение	25,0%	5,9%	2,8%
Оценка лучевой динамики			
Улучшение	42,9%	70,6%	41,7%
Без динамики	32,1%	23,5%	52,7%
Ухудшение	25,0%	5,9%	5,6%
Оценка динамики спирограммы			
Улучшение	35,7%	76,5%	52,8%
Без динамики	28,6%	17,6%	13,9%
Ухудшение	35,7%	5,9%	33,3%
Лучевые стадии			
Стадия 0	10,7%	11,8%	22,2%
Стадия I	3,6%	5,9%	2,8%
Стадия II	85,7%	76,5%	58,3%
Стадия III	0	5,9%	13,9%
Стадия IV	0	0	2,8%
Частота нежелательных реакций			
	53,6%	23,5%	8,3%

Было доказано, что одним из факторов риска, связанных с повышением частоты рецидивов саркоидоза является предшествующее применение сГКС [Gottlieb J.E. et al., 1997; Rodrigues S.C. et al., 2011]. В нашей работе больные с исходом болезни в фиброз имели достоверно большее число рецидивов с повторными курсами сГКС (в среднем 1,64 против 1,31 у больных с переходом в стадию 0), среди которых преобладали пациенты с нерациональной начальной терапией. При применении пентоксифиллина с витамином Е в качестве стартовой

терапии частота исходов в фиброз была ниже. Среди больных с исходом в стадию 0 пентоксифиллин с витамином Е был назначен в 2 раза чаще, чем при переходе в стадию IV. Сходное соотношение частоты применения пентоксифиллина с витамином Е в течение всего срока наблюдения было как в комплексной терапии, так и при отсутствии одновременного применения сГКС или метотрексата.

Значимость изучения параметров, характеризующих функцию дыхания у больных саркоидозом, и особенно — оценка ФЖЕЛ и DLco при динамическом наблюдении за больными и в процессе лечения была отмечена ещё в 1980 году [Евфимьевский В.П. и др., 1982; Winterbauer R.H., Hutchinson J.F., 1980]. В нашей работе была установлена сильная сопряжённость и достоверное значение отношения шансов наступления исхода между снижением ФЖЕЛ относительно должных величин и исходами в 0 и IV стадии саркоидоза (ХИ-квадрат = 57,5; d.f.=1; $p < 0,001$; ОШ=11,02; ДИ 95% 5,38-22,56).

Было установлено, что среди пациентов с переходом в стадию 0 в конечной точке наблюдения нормальные значения диффузионной способности лёгких при выявлении встречались в 2,5 раза чаще, чем у пациентов с исходом процесса в фиброз. У больных саркоидозом с нормальными значениями DLco при выявлении вероятность нормализации рентгенограммы была в 8,5 раз выше, чем у пациентов с исходно сниженной диффузионной способностью лёгких (ХИ-квадрат = 21,4; d.f.=1; $p < 0,001$; ОШ=8,5; ДИ 95% 3,07-23,68). Среди больных с последующим переходом в стадию 0 частота одновременного снижения ФЖЕЛ и DLco ниже 80% была 3,3%, а с переходом в стадию IV — 52,4%.

Негативное влияние снижения ФЖЕЛ и DLco при выявлении на последующую динамику лучевой картины не нивелировалось применением сГКС, что позволяет предположить, что функциональные показатели опережали лучевые в оценке необратимых изменений в лёгких. Этот факт согласуется с данными французских исследователей, отмечавших, что эти параметры являются наиболее точными критериями степени поражения лёгких при саркоидозе, даже при отсутствии изменений в лёгких при лучевом исследовании [Valeyre D. et al., 2015]. Отечественные авторы отмечали, что оценка диффузионной способности особенно информативна при саркоидозе, при котором даже ранние нарушения связаны с изменениями альвеолярно-капиллярной мембраны [Любченко П.Н. и

др., 2007] и рекомендовали применение комплексной оценки функции лёгких в качестве прогностического критерия [Терпигорев С.А., Ильченко В.А., 2014]. Было установлено, что увеличение количества миофибробластов в лёгочном интерстиции и их появление в межальвеолярных перегородках позволяет прогнозировать прогрессирующее течение саркоидоза и резистентность к ГКС-терапии до появления рентгенологических признаков лёгочного фиброза и снижения диффузионной способности лёгких [Терпигорев С.А. и др., 2013]. С другой стороны, высокая степень корреляции между РКТ и ФВД и регулярная оценка функционального состояния лёгких позволяют уменьшить количество проводимых РКТ в период динамического наблюдения и снизить лучевую нагрузку [Sileo C. et al., 2014]. Всё это позволяет считать оценку ФЖЕЛ и DLco обязательными компонентами обследования больных саркоидозом, а их значения при выявлении и на фоне лечения — отнести к важнейшим прогностическим критериям.

Значимость изучения уровня кальция в крови и моче больных саркоидозом установлены достаточно давно. У отдельных больных избыток кальция приводил к нефролитиазу и формированию почечной недостаточности [Hishida E. et al., 2016]. По данным других авторов нарушения обмена кальция встречалась у 20% больных и проявлялись гиперкальциемией и бессимптомной гиперкальциемией [Khurana A. et al., 2016].

В нашей работе у больных с гистологически подтверждённым саркоидозом гиперкальциемия была у 12,9%, а у 30,5% — уровень кальция крови был ниже нормы (достоверно чаще у женщин). Отклонения от нормы общего кальция сыворотки крови (как в сторону повышения, так и понижения) были более частыми у больных с исходом процесса в фиброз. Доля больных с нормальными величинами кальция сыворотки крови составляла 50,8% при последующем переходе в стадию 0 и 33,3% — в стадию IV. При этом гиперкальциемия в 2 раза чаще встретилась у пациентов с последующим переходом в стадию IV (23,8% против 10,7%), была более характерна для больных с внелёгочными проявлениями саркоидоза (17,1% против 10,7%).

Сложности в оценке факторов риска и в выявлении достоверных различий даже у больных с выравненными исходными параметрами могли иметь

генетическую причину. Доказана связь конкретных хромосом и их локусов с восприимчивостью людей к саркоидозу [Hofmann S. et al., 2011; Spagnolo P., Grunewald J., 2013], с вероятностью изначально острого течения саркоидоза [Darlington P. et al., 2011; Rivera N.V. et al., 2016], хронического течения [Pabst S. et al., 2006], формирования фиброза [Heron M. et al., 2011] и спонтанной ремиссии [Grunewald J. et al., 2009]. В пользу предопределённости течения саркоидоза свидетельствует исследование, в котором показано, что больные с фиброзом и без него имели в плазме крови различный уровень метаболитов, участвующих в обмене коллагена, особенно связанных с аргинином-пролином [Mirsaeidi M. et al., 2016].

В нашей работе мы не располагали генетическими методами, но проведённая работа создаёт предпосылки к последующим исследованиям влияния наследственности на выявленные факторы риска в общей популяции больных, с детализацией их значимости у лиц с разным генотипом.

Таким образом была решена последняя задача исследования. Факторами благоприятного течения саркоидоза на момент обращения к пульмонологу были молодой возраст, отсутствие курения в анамнезе, синдром Лёфгрена, отсутствие изменений при физикальном обследовании, нормальные значения ФЖЕЛ, DLco, уровня кальция крови, отсутствие в анамнезе применения сГКС и противотуберкулёзной терапии. Динамическими признаками благоприятного исхода являются положительный ответ на любой вариант терапии или спонтанное улучшение в первые 6 месяцев, отсутствие рецидива после первого курса лечения, снижение индекса Кребса и повышение содержания лимфоцитов периферической крови.

В проведённой диссертационной работе проанализированы особенности оказания помощи больным саркоидозом в Республике Татарстан, дана клиническая характеристика локальной популяции этих больных, оценены начальные и отдалённые эффекты различных режимов ведения этих больных, определены наиболее доступные для рутинной практики показатели, определяющие прогноз течения саркоидоза. Всё это позволило сформулировать выводы и практические рекомендации, приведённые в следующем разделе работы.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Татарстан к концу 2014 года заболеваемость саркоидозом составляла 2,72 на 100 тысяч населения, а распространённость 51,35 на 100 тысяч населения (71,2% составляли женщины). Создание регистра больных показало, что в период с 1994 по 2014 год отмечен рост выявления саркоидоза в крупных городах РТ (с 49 до 105 лучаев в год). Доля женщин снизилась с 79,6% в 1994 году до 63,8% — в 2014, за счет увеличения доли мужчин с 20,4% до 36,2%. При выявлении средний возраст женщин был выше, чем мужчин. Преобладали пациенты с I и II лучевыми стадиями (47,3% и 41,9%, соответственно). Доля верифицированных больных саркоидозом в Республике Татарстан с 2003 к 2014 году увеличилась с 29,2% до 58,2% ($p < 0,001$).

2. Установлены следующие особенности диагностики саркоидоза в Татарстане: около 50,5% больных были выявлены при профилактической флюорографии, первичный диагноз саркоидоз был установлен фтизиатром в 45,2%, терапевтом в 20,3%, пульмонологом в 13,8% случаев и в остальных случаях узкими специалистами. Чаще всего первичное обследование больные проходили в многопрофильных ЛПУ (45,3%), а верификацию — в торакальном отделении онкологического диспансера (61,7%). Ведущей жалобой при выявлении (54,2%) была слабость, потеря сил. ФЖЕЛ при выявлении была ниже нормы только у 18,9% больных, сатурация — у 5,8%, а диффузионная способность — у 35,5%. Гиперкальциемия была у 12,9%. Наиболее частым методом верификации (59,4%) была биопсия во время ВТС.

3. Установлено, что синдром Лёфгрена среди вновь выявленных больных встречается с частотой от 14,2% по данным регистра до 20,0% в клинической базе, в 3,9 раз чаще у женщин, чем у мужчин, на 30% чаще среди пациентов с семейным саркоидозом. К концу первого года наблюдения и к концу периода наблюдения в 10 лет и более частота и выраженность СЛ снижаются, вне зависимости от особенностей ведения больных (преднизолон, метотрексат, пентоксифиллин с витамином Е, витамин Е или наблюдение без лечения).

4. Системные ГКС при их первичном применении обеспечивают положительный эффект у 90,2% больных саркоидозом, но в 55,9% случаев после полученной положительной динамики, снижения дозы и/или отмены

преднизолона наступили обострение или рецидив. Полная нормализация лучевой картины без остаточных изменений (стадия 0) была у 10,2% больных. В 15,1% случаев гормональная терапия была прервана вследствие развития серьёзных нежелательных явлений. СГКС в начальной дозе 20-40 мг в сутки и длительностью применения не менее 9 месяцев улучшали лучевую картину в 46,6%, в 56,2% — параметры спирограммы, в 41,8% — клиническую картину. Эффективность и отдаленные прогнозы после применения сГКС были связаны с адекватностью и длительностью их назначения. При равной исходной тяжести саркоидоза необоснованное и краткосрочное назначение сГКС сразу после выявления снижало вероятность полной ремиссии на отдалённых сроках наблюдения.

5. Метотрексат в дозе 10-15 мг в неделю у больных саркоидозом улучшал лучевую картину в 56,4%, в 55,1% — параметры спирограммы, в 49,3% — клиническую картину. В 12,2% случаев препарат был отменен ввиду развития серьёзных нежелательных явлений. У 37,2% больных в течение года после отмены МТТ развился рецидив.

6. Применение пентоксифиллина и витамина Е целесообразно при малосимптомном течении саркоидоза. Пентоксифиллин в суточной дозе 0,3-0,6 г с витамином Е улучшал лучевую картину в 42,4% случаев, в 42,3% — параметры спирограммы, в 39,8% — клиническую картину. Отмена препарата ввиду развития нежелательных явлений в 75% случаев происходила в первый месяц лечения, и только в 4,2% спустя год терапии. У 31% больных применение пентоксифиллина с витамином Е не контролировало течение саркоидоза, и были назначены сГКС или МТТ. Приём витамина Е улучшал лучевую картину в 70,9% случаев, в 48,1% — параметры спирограммы, в 71,5% — клиническую картину. Только в 0,59% развились кожные аллергические высыпания, ставшие причиной отмены препарата. В целом только 13,4% больных получали только витамин Е, а 3,5% наблюдавшихся больных имели ремиссию без какой-либо терапии.

7. Факторами благоприятного течения саркоидоза являются следующие признаки на момент обращения к пульмонологу: молодой возраст, синдром Лёфгрена, отсутствие изменений при физикальном обследовании, нормальные значения ФЖЕЛ, DLco, уровня кальция крови, отсутствие в анамнезе применения

сГКС и противотуберкулёзной терапии. Динамическими признаками благоприятного исхода являются положительный ответ на любой вариант терапии или спонтанное улучшение в первые 6 месяцев, отсутствие рецидива после первого курса лечения, снижение индекса Кребса и повышение содержания лимфоцитов периферической крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Системные ГКС при саркоидозе показаны только больным с признаками прогрессирования саркоидоза любой локализации, при рецидивах и обострениях. Курс их применения в режиме от начальной дозы до минимальной должен быть не менее 12 месяцев. Необоснованное назначение сГКС и короткие курсы (менее 4 месяцев) способствуют учащению обострений и рецидивов.

2. Метотрексат в дозе 10-15 мг в неделю, согласно эффективности и безопасности, может быть рекомендован как препарат второй линии для лечения больных с прогрессирующим и/или полиорганым саркоидозом при предшествующей недостаточной эффективности сГКС или развитии рецидивов, а при наличии противопоказаний к стартовой гормональной терапии — как препарат первой линии у больных с признаками прогрессирования саркоидоза любой локализации.

3. Применение пентоксифиллина с витамином Е и витамина Е показано больным с малосимптомным течением саркоидоза I-III стадий без функциональных нарушений, у которых не происходит спонтанной регрессии лучевой картины в течение 3-6 месяцев, либо нарастание изменений в лёгких при ФЖЕЛ и DLco выше 80% от должных.

4. Расчёт индекса Кребса (отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов) может быть рекомендован для оценки состояния больных саркоидозом в динамике, эффективности проводимой терапии или естественного течения заболевания, а его применение целесообразно включить в стандарты и клинические рекомендации по оказанию помощи больным саркоидозом.

5. Оценка функции дыхания должна быть обязательным компонентом обследования больных саркоидозом при выявлении и при динамическом наблюдении. Наиболее информативными показателями являются ФЖЕЛ и DLco.

Их измерение должно войти в стандарты и клинические рекомендации по диагностике и оказанию помощи больным саркоидозом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Индивидуальное применения персонального компьютера в практике пульмонолога: опыт 12-летнего мониторинга [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю., Визель Е.А. // Тер. архив. — 2007. — Том 79, № 3. — С. 55–57.
2. Внутригрудной саркоидоз: возрастной аспект [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю., Визель Е.А. // Клиническая геронтология. — 2009. — № 6-7. — С. 36-39.
3. Семейный саркоидоз у пожилого пациента [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Клиническая геронтология. — 2010. — Том 16, № 7-8. — С.42-47.
4. Роль Российского респираторного общества в развитии учения о саркоидозе [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Пульмонология. — 2010. — № 4. — С.15-18.
5. Итоги годовичного наблюдения больных с гистологически верифицированным саркоидозом [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Казанский мед.ж. — 2010. — Том ХСІ, № 6. — С. 724-729.
6. Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Пульмонология. — 2010. — № 6. — С. 104-108.
7. Саркоидоз, как патология крови, кроветворных органов и иммунной системы: от данных литературы к собственным наблюдениям [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2011. — №2. — С. 18-23.
8. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулёматоза [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Практическая медицина. — 2011. — № 3(51). — С. 35-38.
9. Отдалённый прогноз течения саркоидоза: анализ литературы и собственный опыт [Текст] / Визель И.Ю. // Казанский мед. ж. — 2012. — Том 93, № 2. — С. 167-172.
10. Саркоидоз: возможность спонтанной ремиссии [Текст] / Визель И.Ю. // Вестник современной клинической медицины. — 2012. — Том 5, № 2. — С. 54-60.
11. Состояние больных саркоидозом в исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровой анализ) [Текст] / Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П., Барламов П.Н., Бородина Г.Л., Денисова О.А.,

Добин В.Л., Кулбаисов А.М., Купаев В.И., Листопадова М.В., Овсянников Н.В., Оськин Д.Н., Петров Д.В., Соловьев К.И., Шульженко Л.В., Визель А.А. // Пульмонология. — 2012. — № 4. — С. 29-33.

12. Саркоидоз: в поисках оптимальной терапии [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Фарматека, 2012. — № 11(244). — С. 8-12.

13. Анализ клинической диагностики саркоидоза в новых организационных условиях [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Практическая медицина, 2013. — № 5 (74). — С.68-71.

14. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XXIII-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания [Текст] / Визель И.Ю. // Пульмонология. — 2013. — № 5. — С.115-118.

15. Мультицентровой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения [Текст] / Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П., Барламов П.Н., Бородина Г.Л., Денисова О.А., Добин В.Л., Кулбаисов А.М., Купаев В.И., Листопадова М.В., Овсянников Н.В., Оськин Д.Н., Петров Д.В., Соловьев К.И., Шульженко Л.В., Визель А.А. // Клиническая медицина. — 2014. — № 6. — С.28-34.

16. Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества в 2014 году [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Пульмонология. — 2014. — № 5. — С. 123-128.

17. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования) [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Клиническая медицина — 2015. — Том 93., № 1. — С. 41-46.

18. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А., Шаймуратов Р.И.// Тер. архив. — 2015. — Том 87, № 3. — С.48-52.

19. Случай хронически текущего саркоидоза: вопросы терапии [Текст] / Визель И.Ю. // Пульмонология. — 2015. — Том 25, № 2. — С. 232-238.

20. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Том 8, № 5. — С. 18-26.

21. Сравнительный анализ эффективности лечения саркоидоза в условиях клинической практики [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Казанский мед. ж. 2016. — № 3. — С.317-323.

22. Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Пульмонология. — 2016. — № 3. — Р. 316-322.

Монографии, руководства

1. Саркоидоз детского и подросткового возраста [Текст]. — В кн.: Саркоидоз: от гипотезы к практике / Визель А.А., Визель И.Ю. / Под ред. А.А.Визеля. — Казань: Издательство «Фэн» Академии наук РТ, 2004. — С.255–266.
2. Саркоидоз: Монография [Текст] / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). — М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с. (соавтор глав).
3. Поражение лёгких при саркоидозе у детей и подростков [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. / В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. «Орфанные заболевания лёгких у детей», М.:ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. — С. 158-169.
4. Вакцинация больных саркоидозом [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. / В кн. «Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине» / Под ред. М.П.Костинова, А.Г.Чучалина. — АТМО, Москва, 2016. — С. 94-99.

Европейские конгрессы

1. Peculiarities of the articular syndrome in sarcoidosis patients with hystologically verified intrathoracic sarcoidosis [Текст] / Vizel I., Vizel E., Vizel A. // Europ.Resp.J. — 2009. — Vol. 34, Suppl. 53. — Ref. P3530.
2. Methotrexate as a single agent for the treatment of patients with progressive pulmonary sarcoidosis [Текст] / Vizel I., Vizel A. // Europ. Resp. J. — 2015. — Vol. 46, Suppl. 59. — PA843.
3. Combination of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of sarcoidosis: Retrospective analysis [Текст] / Vizel A., Vizel I. // Europ Resp. J., 2016. — Vol.48, Suppl N 60. — OA1770.

Тезисы Российских конгрессов и конференций

1. Особенности состояния кардио-респираторной системы у больных внутригрудным саркоидозом [Текст] / Визель А.А., Мингалеев Ф.А., Исламова Л.В., Визель Е.А., Визель И.Ю. // Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2009. — Тез. 252. — С.223.
2. Инвазивная диагностика лёгочных лимфаденопатий и диссеминаций в условиях онкологического стационара [Текст] / Потанин А.В., Потанин В.П., Визель А.А., Визель И.Ю. // Сборник трудов конгресса. XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2010. — Тез. 373. — С.281.
3. Функция внешнего дыхания у больных с впервые выявленным гистологически подтверждённым саркоидозом [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю., Потанин А.В., Скрипина А.Г., Визель Е.А. // Сборник трудов конгресса. XX

Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2010. — Тез. 374. — С.282.

4. Оценка эффективности терапии больных саркоидозом в течение первого года наблюдения [Текст] / Визель И.Ю., Визель А. А., Скрипина А.Г. // Сборник трудов конгресса. XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2010. — Тез. 379. — С.285.

5. Популяция больных саркоидозом в Республике Татарстан [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю., Скрипина А.Г., Шерпутовский В.Г., Насретдинова Г.Р., Сафин И.Н. // Сборник трудов конгресса. XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. А.Г.Чучалина – М.:ДизайнПресс, 2011. — Тез.295. — С.249.

6. Оценка состояния больных саркоидозом в течение 10-летнего наблюдения [Текст] / Визель И.Ю. // Сборник трудов конгресса. XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. А.Г.Чучалина – М.:ДизайнПресс, 2011. — Тез.302. — С.254.

7. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации [Текст] / Потанин А.В., Визель А.А., Потанин В.П., Визель И.Ю. // Сборник трудов конгресса. XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. А.Г.Чучалина – М.:ДизайнПресс, 2011. — Тез.445. — С.366.

8. Популяция больных саркоидозом в Республике Татарстан: 2012 год [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Сборник трудов конгресса. XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. А.Г.Чучалина – М.:ДизайнПресс, 2012. — Тез.277. — С.236.

9. Значимость инвазивной верификации саркоидоза при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации [Текст] / Потанин А.В., Визель И.Ю., Потанин В.П., Визель А.А. // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2013. — Тез.№ 280. — С.231.

10. Применение метотрексата при лечении саркоидоза в амбулаторных условиях [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2014. — Тез. 279. — С. 234.

11. Рентгенологические, функциональные и лучевые параллели при внутригрудном саркоидозе [Текст] / Визель И.Ю., Шаймуратов Р.И., Визель А.А., Исламова Л.В. // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2014. — Тез. 291. — С. 243.

12. Характеристика популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А., Шерпутовский В.Г., Сафин И.Н., Кудрявцева Э.З., Воробьёва Н.Б. // Сборник трудов конгресса. XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2015. — Тез. 234. — С. 199-200.

13. Характеристика больных с вновь выявленным гистологически верифицированным саркоидозом [Текст] / Визель И.Ю. // Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные проблемы в терапевтической практике». Сб. научн. трудов под ред. акад. В.Т.Ивашкина, Р.Г.Сайфутдинова, Н.Б.Амирова. — Казань, 2010г. — Вестник современной клинической медицины. 2010. — Том 3, Приложение 1. — С. 35-36.

14. Распространённость саркоидоза в Республике Татарстан [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А., Скрипина А.Г., Потанин А.В. // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы диагностики и лечения болезней органов дыхания». — Оренбург, 2011. — С.29-32.

15. Саркоидоз: состояние проблемы и перспективы [Текст] // XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Диагностика и лечение в терапевтической клинике. Актуальные вопросы антимикробной химиотерапии / Визель А.А., Визель И.Ю. / Под ред. А.Г.Чучалина. — М., 2013. — С. 258–271.

16. Саркоидоз 2013: что нового? [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. / Под ред. А.Г.Чучалина. — М., 2014. — С. 254–261.

Учебные пособия

1. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования [Текст] / Под ред. А.Г.Чучалина, научные редакторы: А.А. Визель, Н.Б. Амиров. — Казань: 2010. — с. 58.

2. Визель И.Ю., Шмелёв Е.И. Саркоидоз в общемедицинской практике. [Текст] / Учебно-методическое пособие для врачей. — Казань, КГМА, 2013. — 54 с.

Публикации по теме работы в других изданиях

1. Клинический пример ведения больного с прогрессирующим внутригрудным саркоидозом [Текст] / Визель А.А., Визель Е.А., Визель И.Ю. // Consilium Medicum. — 2008. — Том 10, № 3. — С. 15–19.

2. Саркоидоподобные состояния [Текст] / Визель А.А., Потанин А.В., Визель И.Ю., Потанин В.П., Визель Е.А. // Consilium Medicum. — 2009. — Приложение: Болезни органов дыхания. — С.67-69.

3. Клинический пример ведения больного с прогрессирующим нутригрудным саркоидозом [Текст] / Визель А.А., Визель Е.А., Визель И.Ю. // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 9. — С. 30-34.
4. Роль инфекции в патогенезе саркоидоза [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Практическая медицина. — 2010. — № 1(40). — С. 14-17.
5. Саркоидоз: состояние проблемы и нерешенные задачи [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Атмосфера: Аллергические и респираторные заболевания, 2010. — № 1 (36). — С. 2–6.
6. Саркоидоз и курение: от литературных данных к собственным исследованиям [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Том 3, № 4. — С. 6–8.
7. Саркоидоз глазами участников Российского респираторного конгресса [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 1. — С. 34-36.
8. Саркоидоз [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Медицинская газета. — 2011. — № 34 (11.05.2011) — С. 8-9.
9. Саркоидоз [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Медицинская газета. — 2011. — № 35 (13.05.2011) — С. 8-9.
10. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации [Текст] / Потанин А.В., Визель И.Ю., Потанин В.П., Визель А.А. // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Том 4. — № 3. — С.56-60.
11. Фактор некроза опухоли альфа при саркоидозе: от патогенеза к лечению [Текст] / Скрипина А.Г., Визель И.Ю. // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Том 4. — № 3. — С.24-28.
12. Оказание медицинской помощи больным саркоидозом в Республике Татарстан [Текст] / Визель А.А., Созинов А.С., Фаррахов А.З., Туишев Р.И., Потанин В.П., миров Н.Б., Гусякова Р.П., Сафин И.Н., Визель И.Ю., Потанин А.В. // Эффективная фармакотерапия: Пульмонология и оториноларингология. — 2011. — № 4. — С. 6-11.
13. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Consilium medicum. — 2012. — Том 14. № 3. — С.86-88.
14. Поражения кожи при саркоидозе [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012; 4: 28-30.
15. Азбука саркоидоза. Беседа первая. Нозология [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2012. — № 4. — С.38-40.

16. Азбука саркоидоза. Беседа вторая. Саркоидоз — редкая болезнь [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2013. — № 1. — С.50-54.

17. Азбука саркоидоза. Беседа третья. Саркоидоз: многогранность клинических проявлений «великого имитатора» [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2013. — № 2. — С.46-50.

18. Азбука саркоидоза. Беседа четвёртая. Саркоидоз: что и как мы лечим [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2013. — № 3. — С.63-65.

19. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных саркоидозом: от данных литературы к пилотному исследованию [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А., Шаймуратов Р.И. // Эффективная фармакотерапия, 2013 (Пульмонология и оториноларингология № 2). — N 21. — С.4-7.

20. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Русский медицинский журнал, 2014. — № 5. — С.356-360.

21. Характеристика больных саркоидозом, обратившихся к пульмонологу: анализ повседневной практики [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Практическая пульмонология. — 2015. — № 1. — С. 32-37.

22. Саркоидоз: что нужно знать врачу общей практики [Текст] / Визель А.А., Визель И.Ю. // Эффективная фармакотерапия: пульмонология и оториноларингология — 2015. — № 1. — С. 32-37.

23. Особенности состояния больных саркоидозом с синдромом Лёфгрена при выявлении и при различных вариантах лечения и наблюдения [Текст] / Визель И.Ю., Визель А.А. // Практическая пульмонология. — 2016. — № 1. — С. 44-49.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ — аланинаминотрансфераза

АсАТ — аспартатаминотрансфераза

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж

ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы

ГИНК — гидразид изоникотиновой кислоты

ГКС — глюкокортикостероиды

ДГФ — дигидрофолатредуктаза

ДД — диастолическое артериальное давление

ДДБА — длительно действующие бета₂-адреномиметики

ДИ — доверительный интервал (95%)

ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды

ИК — индекс Кребса

ИЛ — интерлейкин
ИЛФ — идиопатический лёгочный фиброз
ИМТ — индекс массы тела
КГМУ — Казанский государственный медицинский университет
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ — мгновенные объёмные скорости на уровне 25%, 50% и 75% от начала кривой ФЖЕЛ
МТТ — метотрексат
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 секунду
ОШ — отношение шансов
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПСВ — пиковая скорость выдоха
ПТФ — пентоксифиллин
РКТ — рентгеновская компьютерная томография
РКТвр — рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения
РТ — Республика Татарстан
сГКС — системные глюкокортикостероиды
СД — систолическое артериальное давление
СЛ — синдром Лёфгрена
СОС₂₅₋₇₅ — средняя объёмная скорость на уровне 25-75% от начала кривой ФЖЕЛ
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
УЭ — узловатая эритема
ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФНО — фактор некроза опухоли
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭМЛ — экстракорпоральная модификация лимфоцитов
СРБ — С-реактивный белок
d.f. — степень свободы при оценке сопряжённости событий
DL_{co} — диффузионная способность лёгких
p — степень достоверности согласно критерию Стьюдента
PPD-Л — очищенный туберкулин Линниковой
SaO₂ — насыщение крови кислородом, сатурация
TLR — толл-подобные рецепторы
%д — процент от должных величин