

На правах рукописи

ЛИСТОПАДОВА МАРИЯ ВАЛЕНТИНОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ
САРКОИДОЗОМ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО-
СТАЦИОНАРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор
Пунин Александр Алексеевич

Официальные оппоненты:

Степанян Игорь Эмильевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

Терпигоров Станислав Анатольевич, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы

Ведущая организация

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 27 » октября 2015 года 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, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2, cniitramn.ru).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2015 года

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

Введение

Актуальность проблемы: Рост заболеваемости саркоидозом наблюдается практически во всех городах России от 1,6 на 100000 населения до 15,3 на 100000 населения, отмечается более тяжелое течение заболевания с полиорганностью поражения, ростом числа рецидивов и сокращением случаев спонтанных регрессий [Шмелев Е.И., Визель А.А., Дауров Б.И.]. Несмотря на пристальное внимание медицины к этой болезни, до настоящего времени остаются непонятными причины его развития, нет устоявшихся представлений по медикаментозной терапии, отсутствуют прогностические критерии течения саркоидоза, что создает сложности в принятии решения о тактике ведения пациента. Проведенные исследования у больных саркоидозом органов дыхания (СОД) показали заинтересованность нейро-эндокринной системы в развитии и течении заболевания [Дауров Б.И., Хачатрян Е.И.]. Кроме того, большое внимание уделяется изучению процессов перекисидазного окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма при заболеваниях органов дыхания, в том числе и саркоидозе [Зубович Г.Л., Обросова Т.Н.]. Что касается психологического состояния, то в литературе опубликовано много работ, демонстрирующих его изменение у пациентов на фоне развития СОД, однако значимость этих взаимосвязей требует проведения дополнительных исследований.

Цель исследования: Повысить эффективность мониторинга пациентов с саркоидозом органов дыхания на основе оценки состояния гормонального фона, прооксидантной и антиоксидантной систем крови, психологического статуса пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить число выявленных случаев саркоидоза органов дыхания на территории города Смоленска за период 1981-2012 годов.
2. Оценить гормональный статус больных с впервые выявленным саркоидозом по данным уровня кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), прогестерона, тиреотропных гормонов.
3. Изучить состояние антиоксидантной системы больных саркоидозом на основании изучения уровня гидроперекисей липидов и антиокислительной ёмкости крови.

4. Оценить психологический статус больных саркоидозом органов дыхания и его изменения на фоне выбранной тактики ведения пациента.

Научная новизна

В работе впервые:

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

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

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

Обосновано применения антиоксидантов при проведении терапии глюкокортикостероидами.

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

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

Практическая значимость работы

Показано, что оценка уровня кортизола и прогестерона даёт возможность определения риска неблагоприятного течения саркоидоза.

Использование пороговых значений кортизола, прогестерона даёт возможность более точного принятия решения о назначении стероидов у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания.

Больным саркоидозом рекомендовано дополнительное назначение антиоксидантов на фоне приёма системных стероидов в связи с нарастанием степени биорадикального оксидативно-антиоксидантного дисбаланса.

Положения, выносимые на защиту

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

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы апробированы и внедрены в диагностический алгоритм обследования пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска, ОГБУЗ «Смоленский противотуберкулёзный клинический диспансер».

Степень достоверности полученных результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, соответствие поставленным цели и задачам дизайн исследования, обоснованный выбор статистических критериев для обработки полученных данных делают результаты и выводы диссертационного исследования обоснованными и достоверными с точки зрения доказательной медицины.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры факультетской терапии, кафедры госпитальной терапии, кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов, кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии, кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России 27 марта 2015 г.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на на 38-й, 39-й, 40-ой, 41-ой и 42-й конференции молодых ученых СГМА (Смоленск, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014); 65-ая научно-практическая конференция студентов и молодых учёных БГМУ (Республика Беларусь, Минск, 2011), XXI, XXII, XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания (Уфа, 2011, Москва, 2012, Казань, 2013), областной конкурс молодых учёных (Смоленск, 2011, 2012, 2013), всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, «Актуальные проблемы медицинской науки» (Ярославль, 2013), российская научно-практическая конференция молодых учёных с международным участием, посвящённая всемирному дню борьбы с туберкулёзом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулёза взрослых и детей» (Москва, 2014).

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, карта клинического исследования. Им лично проведено рекрутирование больных, клинический мониторинг и оценка эффективности терапии. Автором лично проведена статистическая обработка материала, опубликованы материалы исследования и написана диссертация.

Публикации

По материалам проведённых исследований опубликовано 17 печатных работ (статей – 12, тезисов – 5, в центральной печати – 10, в местной печати – 7), в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК. Имеется 2 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов проведённых исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 62 рисунками и документирована 30 таблицами. Библиографический указатель содержит 182 источника литературы (75 работ отечественных и 107 работы зарубежных авторов).

Материалы и методы исследования

Аналізу подвергнуты 205 случаев саркоидоза на территории Смоленской области за период с 1981 по 2012 год. Обработаны 101 амбулаторная карта пациентов Смоленского областного противотуберкулёзного диспансера и 104 истории болезни пациентов пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1». В клиническую часть работы были включены 65 больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания.

Дизайн исследования. Исследование было проведено в два этапа.

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

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

На первом визите анализировались особенности дебюта заболевания: начало процесса, наличие клинических проявлений, системность поражения, функциональные нарушения, изменения лабораторных показателей у пациентов СОД в момент его выявления, рентгенологическая картина. Гормональный фон оценивался на основании результатов определения гормонов щитовидной железы (свободная фракция трийодтиронина (Т3), тироксин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ)), кортизола, АКТГ, прогестерона. Состояние антиоксидантной системы изучено по уровню ГПЛ и АОЕ сыворотки крови. Выполнялось анкетирование пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). После обследования принималось решение о назначении терапии.

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

На третьем визите через 12 месяцев определяли эффективность проведенной терапии во время повторного стационарного обследования, а также исследовали уровень Т3, Т4, ТТГ, кортизола, АКТГ, прогестерона, ГПЛ и АОЕ сыворотки крови. Выполнялось третье анкетирование пациентов по госпитальной шкале

тревоги и депрессии.

Методы исследования

1. *Общеклинические методы исследования* (жалобы, анамнез, осмотр и физикальное обследование больного)
2. *Лабораторные методы исследования* включали в себя определение клинических анализов крови, мочи, мокроты, биохимическое исследование крови, исследование мокроты на микобактерии туберкулеза, проба Манту с 2 ТЕ и DST (диаскинтест).
3. *Инструментальные методы*: рентгенография, томография, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), электрокардиография, фибробронхоскопия, фиброэзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы.
4. *Консультация смежных специалистов* при необходимости: окулиста, невролога, эндокринолога, дерматолога.
5. *Методом иммуноферментного анализа* при помощи стандартных тест – наборов в сыворотке крови, взятой натощак в 9 утра, определялся уровень ТТГ, Т3, Т4, кортизола, АКТГ, прогестерона в сыворотке крови. У женщин продуктивного возраста, учитывалась фаза менструального цикла – кровь забиралась на 20 – 21-ый день цикла.
6. *Метод активированной родамином Ж хемилюминесценции (ХЛ)* для определения гидроперекисей липидов (ГПЛ) и суммарной антиокислительной ёмкости (АОЕ) использовался в присутствии двухвалентного железа. Исследование выполнялось на хемилюминометре BRR-02.
7. *Анкетирование* для выявления и оценки уровня депрессии и тревоги с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, разработанной Zigmond A.S. и Snaitth R.P. (HADS).

Обследованные больные с СОД были распределены на две клинические группы в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания (табл. 1).

Критерии распределения пациентов с саркоидозом органов дыхания по
клиническим группам

Первая группа	Вторая группа
<p>1. Клинические признаки: наличие кашля и одышки при выявлении, наличие поражения нескольких органов и систем с клиническими признаками, длительный субфебрилитет;</p> <p>2. Лабораторные признаки: лимфопения, палочкоядерный сдвиг; гиперкальциемия, повышение активности ферментов;</p> <p>3. ФВД: снижение ОФВ1 и ЖЕЛ до 70% от должных и ниже на момент выявления;</p> <p>4. Рентгенологические признаки: рентгенологические стадии II C-D по Wurm;</p> <p>5. Бронхоскопические признаки: стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидное поражение слизистой бронхов;</p> <p>6. Внелегочные проявления: lupus pernio, задний увеит, тахикардия в течение длительного времени, неврологические признаки без паралича Белла, нефролитиаз, гиперспленизм.</p>	<p>1. Клинические признаки: бессимптомность болезни, острое или подострое начало с высокой температурой тела, синдром Лефгрена, отсутствие внелегочных поражений;</p> <p>2. Лабораторные признаки: общие анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме, сохранение туберкулиновой чувствительности;</p> <p>3. ФВД: показатели в норме;</p> <p>4. Рентгенологические признаки: рентгенологическая стадия I, реже – II A-B по Wurm;</p> <p>5. Бронхоскопические признаки: без патологии;</p> <p>6. Внелегочные проявления: erythema nodosum.</p>

Лечение

Первая группа пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями в дальнейшем подлежала терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) per os ежедневно с начальной дозы 0,5 мг/кг/сутки с дальнейшим постепенным снижением по 5 мг в 6-8 недель сроком не менее 12 месяцев.

Второй группе не требовалось проведение терапии ГКС и назначались альтернативные схемы ведения пациентов: витамин Е 600 мг 1 раз в день в сочетании с пентоксифиллином 200 мг 3 раза в день не менее 12 месяцев; витамин Е 600 мг 1 раз в сутки не менее 12 месяцев; динамическое наблюдение пациента без назначения лечения.

Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась в оригинальной базе данных с использованием программы Microsoft Excel 2003. Для описания качественных показателей использованы следующие характеристики: количество (n), абсолютные и относительные (%) частоты, доверительный интервал (ДИ). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий согласия χ^2 (Пирсона). Для описания центральной тенденции мы использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля). Были использованы следующие критерии: точный биномиальный критерий Фишера, Манна-Уитни, Краскелла - Уоллиса с последующим применением критерия Данна, критерий Уилкоксона, Ньюмена – Кейлсла, Колмогорова – Смирнова. Все статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $\alpha=0,05$.

Основные результаты работы

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

При анализе структуры заболеваемости по полу установлено, что подавляющее большинство заболевших – женщины (144 человека, 70%). Возрастное распределение среди пациентов выглядит следующим образом: пик заболеваемости у мужчин отмечается в возрасте 24-39 лет (Me (Q1-Q3) – 30 (24–39)); у женщин - в возрастной группе 30-49 лет (Me (Q1-U3) – 39 (30–49)).

Соотношение рентгенологических стадий саркоидоза у мужчин и женщин было одинаковым. При разделении по возрастному критерию наблюдалось преобладание в группе до 40 лет рентгенологической I стадии. В возрастной группе старше 41 года увеличивалась доля II стадии СОД.

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

Мы оценили частоту встречаемости больных СОД с острым дебютом заболевания, по типу синдрома Лефгрена (лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней легких, полиартралгия и узловатая эритема), в общей когорте выявленных пациентов. Процентная доля их составила 27% (56 пациентов из 205).

Нами была проанализирована организация процесса обследования больных с подозрением на саркоидоз органов дыхания. При анализе историй болезни пациентов с 2004 года было выявлено, что процент направленных участковыми терапевтами составил всего лишь 19% от общей массы госпитализаций в пульмонологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1».

Анализ уровня кортизола у пациентов саркоидозом органов дыхания

С целью изучения глюкокортикоидного статуса у больных с саркоидозом органов дыхания и его изменений на фоне выбранной терапии нами был оценен базальный уровень кортизола в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа при помощи стандартных тестов. Всего у 65 пациентов с впервые выявленным СОД медиана уровня кортизола составила 428 нмоль/л с межквартильным размахом 321 - 535,25 нмоль/л.

При формировании групп с неблагоприятным течением саркоидоза и без, было выявлено, что уровень кортизола сыворотки крови до лечения статистически значимо ниже у мужчин и женщин, которым показана терапия ГКС. При этом не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами женщин и мужчин, с неблагоприятными прогностическими признаками, и между подгруппами с благоприятным течением процесса, что позволило объединить данные подгруппы для дальнейшего статистического анализа и выделения порогового значения уровня кортизола (табл. 2).

В результате проведенного статистического анализа было выявлено пороговое значение уровня кортизола равное 405 нмоль/л, которое даёт возможность

ориентироваться в выборе дальнейшей тактики лечения пациентов с саркоидозом органов дыхания. При уровне кортизола ниже 405 нмоль/л рекомендовано при сопоставлении неблагоприятных клинико-лабораторно-рентгенологических критериев активности саркоидного процесса назначение терапии системными глюкокортикостероидами. Если же уровень кортизола превышает 405 нмоль/л, возможна выжидательная тактика ведения пациентов СОД и использование альтернативных схем.

Таблица 2.

Уровень кортизола у общей когорты пациентов с впервые выявленным СОД

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

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

Для анализа качества бинарного классификатора мы использовали ROC-анализ. Площадь под кривой составила $AUC=0,94513$ (стандартная ошибка=0,02545; 95% доверительный интервал: нижняя граница 0,86598, верхняя 0,97809), что соответствует отличному качеству классификатора. При этом чувствительность составила 83%, специфичность 80%.

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

Анализ уровня АКТГ у пациентов с саркоидозом органов дыхания

Методом иммуноферментного анализа у 65 пациентов с впервые выявленным СОД был определен уровень АКТГ сыворотки крови при поступлении и через 12 месяцев проведения терапии. До лечения медиана уровня АКТГ составила 13,8 пг/мл с межквартильным размахом 8,6-29,5 пг/мл. При разделении по половому признаку пациентов с впервые выявленным саркоидозом, а также группировке по признаку наличия неблагоприятных факторов течения заболевания, статистически значимых результатов при анализе уровня АКТГ

получено не было. Мы оценили уровень АКТГ в динамике на фоне проводимой терапии через 12 месяцев, но статистически значимых различий в подгруппах также выявлено не было.

Анализ уровня гормонов щитовидной железы у пациентов СОД

Оценка функционального состояния щитовидной железы проводилась нами в группах больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания методом иммуноферментного анализа при помощи стандартных тестов. Всего было обследовано 60 пациентов. В их общей массе были выявлены следующие цифры медианы и межквартильного размаха: уровень Т3 - 2,1(1,8-2,5) нмоль/л, Т4 - 16,8(11,8-18,97) нмоль/л, ТТГ - 1,85(1,33- 3,3) нмоль/л. Значимого отличия от принятых норм лаборатории не было. При подразделении по половому признаку и в зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза статистически значимых различий выявлено не было как до лечения, так и через 12 месяцев наблюдения.

Анализ уровня прогестерона у мужчин с саркоидозом

Для того чтобы оценить диагностическую возможность исследования уровня прогестерона у мужчин с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, был выполнен метод иммуноферментного анализа сыворотки крови у 31 пациента. Разделив мужчин с саркоидозом на подгруппы с неблагоприятными прогностическими факторами и без, во второй подгруппе пациентов был определен статистически более высокий уровень прогестерона (табл. 3).

Таблица 3.

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

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

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

Через 12 месяцев нами повторно был определен прогестерон и отмечен достоверно более высокий его уровень у группы пациентов СОД на альтернативных вариантах лечения, чем у тех, кому были назначены ГКС. Также было выявлено, что у пациентов, которые получали терапию системными глюкокортикостероидами, не было достоверной динамики показателей через 12 месяцев лечения.

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

В результате проведенного статистического исследования был определен пороговый интервал 4,7 – 5 нмоль/л для прогестерона у мужчин с саркоидозом органов дыхания. При значении ниже 4,7 нмоль/л в сочетании с соответствующей клинико-лабораторной и рентгенологической картиной гранулематозного процесса рекомендовано приступать к терапии ГКС. Если уровень прогестерона выше 5 нмоль/л у мужчин с СОД, то возможно применение альтернативных схем терапии.

Для анализа качества бинарного классификатора мы использовали ROC-анализ. Площадь под кривой составила $AUC = 0,86591$ (стандартная ошибка = 0,06849; 95% доверительный интервал: нижняя граница 0,65270, верхняя 0,95203), что соответствует хорошему качеству классификатора. При этом чувствительность составила 83%, специфичность 71%.

Анализ уровня прогестерона у женщин с саркоидозом органов дыхания

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

При анализе показателей прогестерона крови у пациенток с впервые выявленным саркоидозом в репродуктивном возрасте обращает на себя внимание статистически значимое различие между уровнем прогестерона у женщин с

неблагоприятными прогностическими факторами и без них. У первой подгруппы пациенток уровень прогестерона статистически значимо ниже, чем во второй подгруппе ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4.

Уровень прогестерона у женщин с впервые выявленным СОД репродуктивного возраста

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

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

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

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

Для анализа качества бинарного классификатора мы использовали ROC-анализ. Площадь под кривой составила $AUC = 0,98148$ (стандартная ошибка = 0,02220; 95% доверительный интервал: нижняя граница 0,81791, верхняя 0,99826), что соответствует отличному качеству классификатора. При этом чувствительность составила 87%, специфичность 93%.

При изучении уровня прогестерона у группы женщин в период менопаузы с СОД при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания было выявлено повышение его показателей по сравнению с группой с

неблагоприятными факторами. Судить о статистически значимом различии между пациентками, не представляется возможным в связи с малым объёмом выборки первой группы больных (n=4). До лечения и после 12 месяцев терапии статистически значимой динамики показателей прогестерона отмечено не было.

Состояние антиоксидантной системы у пациентов с саркоидозом

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

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

При рассмотрении состояния прооксидантной и антиоксидантной систем крови у пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания до лечения статистически значимых различий между показателями ГПЛ и АОЕ в группах, выделенных по гендерному признаку и в зависимости от стадии процесса, выявлено не было. Мы объединили мужчин и женщин, подразделив их по критерию наличия неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания и необходимости дальнейшего назначения ГКС или возможности проведения альтернативной схемы терапии.

Как представлено в сводной таблице 5 у пациентов, которым исходя из клинико-лабораторной и инструментальной картины показано назначение ГКС, отмечается умеренный дисбаланс состояния оксидативно-антиоксидантной системы за счёт незначительного повышения количества гидроперекисей липидов и снижения антиокислительной емкости.

Таблица 5.

Уровень ГПЛ и АОЕ у пациентов с саркоидозом до лечения и на фоне проводимой терапии глюкокортикостероидами

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

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

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

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

Для коррекции изменений пациентам СОД к приему ГКС был добавлен альфа-токоферол 600 мг в сутки. Через 6 месяцев повторно исследовали уровень

оксидативно-антиоксидантной системы. В результате на фоне добавления антиоксидантов к терапии выявлено статистически значимое снижение ГПЛ и повышение АОЕ по сравнению с предыдущими показателями.

Значения коэффициента К отражали наличие биорадикального оксидативно-антиоксидантного дисбаланса в данной группе пациентов как до лечения, так и через 6 месяцев лечения ГКС. Но к 12-ому месяцу терапии с добавлением альфа-токоферола дисбаланса в состоянии антиоксидантной системы отмечено не было.

При анализе динамики состояния оксидативно-антиоксидантной системы до начала терапии у пациентов, которым не показаны по тяжести состояния ГКС, и на фоне альтернативных вариантов терапии через 6 и 12 месяцев значения коэффициента К демонстрировали отсутствие биорадикального дисбаланса в данной группе пациентов как до лечения, так и на его фоне. При рассмотрении изменений показателей ГПЛ в динамике у данной группы пациентов было выявлено статистически значимое снижение их уровня на фоне проводимой терапии через 6 и 12 месяцев.

Полученные данные говорят о необходимости постоянного контроля уровня, как гидроперекисей липидов, так и антиокислительной емкости крови, для своевременной коррекции выбранной тактики лечения больных СОД.

Психологический статус больных с саркоидозом органов дыхания

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

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

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

При распределении результатов анкетирования по половому признаку обращает на себя внимание, что статистически значимо выше уровень и тревоги, и депрессии у женщин (табл. 6). При разделении пациентов на две возрастные группы до 40 лет и старше, есть основания утверждать, что в группе старше 40 лет (n=32) типичный уровень признака «Депрессия» статистически больше, чем типичный уровень этого признака в группе с возрастом до 40 лет (n=32). Показатели признака «Тревога» в изучаемых статистических распределениях значимо не различаются (табл. 6).

Таблица 6.

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

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

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

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

При изучении результатов анкетирования через 6 и 12 месяцев на двух вариантах ведения пациентов выявлено, что показатели «Депрессия» и «Тревога» статистически значимо различаются в группах больных, получавших системные глюкокортикостероиды и проходивших альтернативное лечение. Как представлено в таблице 7 в группе «Лечение СГК» (n=25), типичные уровни признака «Депрессия» и «Тревога» были статистически выше, чем эти же показатели у пациентов на альтернативной схеме терапии (n=39).

Таблица 7.

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

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

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

Нами было решено оценить результативность проведения разъяснительных бесед с пациентами по поводу их заболевания, терапии, тактики их ведения и т.д. Для этого выделили группу пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, которые были проанкетированы до лечения и затем через 3 месяца проводимой терапии. Особенностью ведения данной группы больных было то, что помимо основных этапов наблюдения, которые включали в себя основной лабораторно-инструментальный перечень обследования, с ними проводились на протяжении трёх месяцев постоянные разъяснительные беседы, направленные на объяснение им особенностей заболевания, описание вариантов течения процесса, информирование в плане возможных методик лечения СОД, необходимости той или иной терапии и т.д. При сравнении результатов анкетирования данной группы пациентов до и через 3 месяца лечения, на фоне проводимой постоянной

разъяснительной работы с больными, типичные уровни признаков «Тревога» и «Депрессия» становятся статистически значимо ниже, чем до начала терапии.

Выводы

1. В г. Смоленске за период с 1981 года по 2012 год наблюдается рост числа случаев регистрации саркоидоза органов дыхания с 0,63 до 5,4 на 100000 населения. В структуре выявленных случаев на долю саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов приходится - 53% случаев, у 43,3% пациентов выявляется II стадия заболевания. Выявляемость по обращаемости составляет 86,3%, по результатам профилактических осмотров - 13,7%.

2. При саркоидозе органов дыхания наблюдаются изменения в гормональном статусе пациентов: при наличии общепринятых неблагоприятных факторов течения заболевания определяется более низкий уровень кортизола крови (257 (155,75-286,75) нмоль/л), значимо ниже уровень прогестерона у пациенток репродуктивного возраста - 13,35 (7,6-22,9) нмоль/л, и у мужчин – 2 (1,3-5,7) нмоль/л.

3. При наличии неблагоприятных факторов течения саркоидоза выявляется дисбаланс показателей оксидативной и антиоксидантной систем за счёт повышение уровня гидроперекисей липидов (67 (58-91) отн.ед.) и снижения антиокислительной ёмкости (30 (26-40) отн.ед.). При лечении системными стероидами степень дисбаланса нарастает в 1,6 раза, а добавление альфа-токоферола в дозе 600 мг в сутки снижает уровень ГПЛ на 25% (ДИ 17,54 – 34,3) и на 26% (ДИ 18,4 – 35,37) повышается АОЕ крови.

4. У 72% пациентов с саркоидозом органов дыхания наблюдается высокий уровень тревоги (ДИ 66,56 - 86,49), у 45, 3% - депрессии (ДИ 32,29 – 55,91). Особенно подвержены тревоге женщины старше 40 лет со второй стадией заболевания. Проведение лечения с использованием системных стероидов более значимо повышает уровень тревоги и депрессии, чем нестероидная терапия. Динамические разъяснительные беседы с пациентами снижают уровень тревоги на 36% (ДИ 27,27 – 45,76), депрессии - на 54,5% (ДИ 45,24 – 64,38).

Практические рекомендации

1. С целью определения риска неблагоприятного течения саркоидоза органов дыхания рекомендуется, помимо стандартного обследования пациентов, дополнительно определять в сыворотке крови уровень кортизола и прогестерона до назначения терапии: уровень кортизола сыворотки крови ниже 405 нмоль/л, уровень прогестерона у мужчин ниже 4,7 нмоль/л и у женщин репродуктивного возраста ниже 21 нмоль/л рекомендовано расценивать, как неблагоприятные факторы дальнейшего течения процесса.
2. Целесообразно при лечении СОД системными стероидами, когда нарастает степень биорадикального оксидативно-антиоксидантного дисбаланса, дополнительно назначать к схеме лечения антиоксиданты и контролировать уровень ГПЛ и АОЕ крови 1 раз в 3 месяца во время всего курса терапии.
3. Рекомендовано использовать скрининговое анкетирование с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии с периодичностью 1 раз в 3 месяца во время проведения медикаментозной терапии с целью своевременного выявления и коррекции нарушения психологического статуса у пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Листопадова, М.В. Окислительный стресс у больных саркоидозом [Текст] / М.В. Листопадова, А.В. Иванова // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010.- №3. – С.102 – 103.
2. Листопадова, М.В. Оценка выраженности проявления тревоги и депрессии у пациентов с саркоидозом [Текст] / М.В. Листопадова // Сборник трудов конгресса: XXI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2011. – С. 241.
3. Листопадова, М.В. Диагностический центр гранулематозных заболеваний лёгких [Текст] / М.В. Листопадова // Конкурс молодых учёных: сборник материалов. – Смоленск: Изд-во К 64 «Смоленская городская типография», 2011.- С. 211-213.
4. Листопадова, М.В. Взаимосвязь биорадикального дисбаланса и стадийности саркоидоза [Текст] / М.В. Листопадова, А.В. Иванова // Материалы седьмой национальной научно-практической конференции с международным участием: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. – Смоленск, 2011. - С. 159 – 161.

5. Листопадова, М.В. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровый анализ) расстройствами [Текст] / И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, О.П. Баранова, П.Н. Барламов, Г.Л. Бородина, О.А. Денисова, В.Л. Добин, А.М. Кулбаисов, В.И. Купаев, М.В. Листопадова, Н.В. Овсянников, Д.Н. Оськин, Д.В. Петров, К.И. Соловьев, Л.В. Шульженко, А.А. Визель // Пульмонология. – 2012. - № 4. – С. 29 – 33.
6. Листопадова, М.В. Анализ состояния больных саркоидозом спустя 10 лет после выявления (мультицентровой анализ) [Текст] / И.Ю. Визель, Е.И. Шмелёв, О.П. Баранова, Г.Л. Бородина, О.А. Денисова, В.Л. Добин, А.М. Кулбаисов, В.И. Купаев, М.В. Листопадова, Н.В. Овсянников, Д.Н. Оськин, Д.В. Петров, К.И. Соловьев, Л.В. Шульженко, А.А. Визель // Сборник трудов конгресса: XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2012. – С. 224.
7. Листопадова, М.В. Усовершенствование диагностического подхода в обследовании пациентов с диссеминированным процессом в лёгких и внутригрудной лимфаденопатией [Текст] / М.В. Листопадова, А.Ю. Кузьменков // Сборник материалов областного конкурса молодых учёных 2012 года. – Смоленск: ГАУ ДПОС «СОИРО», 2012.- С. 183 - 186.
8. Листопадова, М.В. Анализ уровня прогестерона у мужчин больных саркоидозом органов дыхания I-II стадии [Текст] / М.В. Листопадова, А.Ю. Кузьменков // Сборник трудов конгресса: XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2013. – С. 224.
9. Листопадова, М.В. Способ дифференциальной диагностики туберкулёза и саркоидоза органов дыхания с применением искусственной нейронной системы [Текст] / А.Ю. Кузьменков, М.В. Листопадова // Материалы областного конкурса молодых учёных 2013 года. – Смоленск: ОГБОУ СПО СПЭК, 2013.- С. 163 - 166.
10. Листопадова, М.В. Применение искусственной нейронной сети с целью дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулёза органов дыхания у мужчин [Текст] / А.Ю. Кузьменков, М.В. Листопадова // Тенденции формирования науки нового времени: сборник статей Т 33 международной научно-практической конференции. 27-28 декабря 2013г.: в 4 ч. Ч.3 / отв. ред. А.А. Сукиасян. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2014. С. 259 – 262.
11. Листопадова, М.В. Изменения состояния антиоксидантной системы на фоне терапии саркоидоза органов дыхания [Текст] / М.В. Листопадова // Вестник Смоленской медицинской академии (Спецвыпуск). – 2014. – С. 37 – 39.
12. Листопадова, М.В. Способ дифференциальной диагностики саркоидоза органов дыхания и туберкулёза у мужчин [Текст] / М.В. Листопадова, А.Ю. Кузьменков // Сборник работ российской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием, посвящённая всемирному дню борьбы с туберкулёзом «Новые технологии в

- эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулёза взрослых и детей». - Москва, 2014. С. 105 – 108.
13. Листопадова, М.В. Анализ психологического состояния больных с саркоидозом [Текст] / М.В. Листопадова, А.А. Пунин, А.Ю. Кузьменков, С.В. Ерченко // Врач-аспирант. – 2014. - № 2.1 (63). – С. 151 – 154.
 14. Листопадова, М.В. Анализ уровня прогестерона у больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания [Текст] / М.В. Листопадова, А.А. Пунин, А.Ю. Кузьменков // Современные исследования социальных проблем – 2014. - № 2 (34) (электронный журнал). – <http://dx.doi.org/10.12731/2218-7405-2014-2-4>.
 15. Листопадова, М.В. Клинический пример эффективности антибактериальной терапии при саркоидозе кожи [Текст] / М.В. Листопадова, А.А. Пунин, А.Ю. Кузьменков // Вестник современной клинической медицины. – 2014. - № 2 (7). – С. 66 – 69.
 16. Листопадова, М.В. Лазерная доплерография как метод динамического наблюдения и прогнозирования течения саркоидоза [Текст] / И.Е. Торшина, Т.М. Бусько, Т.Д. Гельт, М.В. Листопадова, А.В. Борсуков, А.А. Пунин, А.А. Белявская, Э.А. Фроленкова, Е.П. Цыганкова, А.Ю. Кузьменков // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – М., 2014. - № 29 (8-9). – С. 12 – 19.
 17. Листопадова, М.В. Мультицентровой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения [Текст] / Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П., Барламов П.Н., Бородин 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.
 18. Пат.2530652 Российская Федерация, МПК (51) G01N 33/48 (2006.01). Приемопередающее устройство / Листопадова М.В., Кузьменков А.Ю., Пунин А.А., Федоров Г.Н., Чистякова Н.Г., заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России. – №2013135896/15. заявл. 30.07.2013, опубл. 10.10.2014, Бюл. №28. – 7 с.
 19. Пат.2530623 Российская Федерация, МПК (51) G01N 33/48 (2006.01). Приемопередающее устройство / Листопадова М.В., Кузьменков А.Ю., Пунин А.А., Федоров Г.Н., заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России. – №2013120568/15. заявл. 06.05.2013, опубл. 10.10.2014, Бюл. №28. – 5 с.