

DOI: 10.12731/2218-7405-2014-2-4

УДК 616-002.582

АНАЛИЗ УРОВНЯ ПРОГЕСТЕРОНА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Листопадова М.В., Пунин А.А., Кузьменков А.Ю.

Саркоидоз является мультисистемным заболеванием с неизвестными причинами развития. *Цель работы:* исследование уровня прогестерона крови пациентов с саркоидозом органов дыхания. *Материалы и методы:* определён уровень прогестерона сыворотки крови у 71 пациента с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания в возрасте от 20 до 65 лет. *Результаты:* При сравнении показателей прогестерона 31-ого мужчины с саркоидозом органов дыхания и группы контроля был выявлен более высокий уровень прогестерона среди пациентов. В зависимости от показаний к терапии глюкокортикостероидами также были выявлены статистически значимые различия. При анализе показателей прогестерона крови у пациенток с саркоидозом в репродуктивном возрасте есть статистически значимое различие между уровнем прогестерона у женщин, которым рекомендована терапия глюкокортикостероидами, и кому нет. У первой группы он значимо ниже, чем во второй группе, а также снижен по сравнению с группой контроля из здоровых женщин. При изучении уровня прогестерона у пациенток в период менопаузы, которым не рекомендована гормональная терапия, показатели статистически значимо выше в сравнении с группой контроля, состоящей из здоровых женщин постменопаузального возраста ($p < 0,05$). *Заключение:* Доказана необходимость подробного изучения состояния половых гормонов до лечения саркоидоза и на фоне проведения различных схем терапии.

Ключевые слова: саркоидоз, прогестерон.

ANALYSIS OF THE LEVEL OF PROGESTERONE IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED RESPIRATORY SARCOIDOSIS

Listopadova M.V., Punin A.A., Kuzmenkov A.Y.

Sarcoidosis is a multi-system disease of unknown causes development. Aim: study of the level of progesterone blood of patients with sarcoidosis, depending on their gender. *Materials and methods:* a defined level of progesterone blood serum in 71 patients with newly diagnosed with sarcoidosis aged 20 to 65 years. *Results:* comparing indices of progesterone 31st men with respiratory sarcoidosis and the control group was discovered a higher level of progesterone among patients. Depending on the indications to the treatment with glucocorticoids were also found statistically significant differences. The analysis of progesterone blood in patients with sarcoidosis in the reproductive age is statistically significant difference between the level of progesterone in women, which the recommended therapy with glucocorticosteroids, and who is not. The first group he significantly lower than in the second group, as well as reduced as compared with a control group of healthy women. When studying the level of progesterone in the patients in the period of menopause, which is not recommended by hormone therapy, indicators are statistically significantly higher in comparison with the control group, consisting of healthy postmenopausal women age ($p < 0.05$). *Conclusion:* the necessity of detailed studying of the state of sexual hormones to treat sarcoidosis and the background of the different regimens.

Keywords: sarcoidosis, progesterone.

Введение. Саркоидоз - это системный воспалительный процесс, характеризующийся образованием в различных органах и тканях неказеифицирующихся гранулём. В настоящее время он является одним из распространённых интерстициальных заболеваний лёгких неизвестной

этиологии [1]. Имеет место неоднородность проявлений саркоидного процесса в зависимости от этнической и географической принадлежности пациентов, от их возраста, пола.

На данный момент саркоидоз рассматривается, как мультисистемное заболевание с вовлечением в гранулематозный процесс кора надпочечников, гипоталамо-гипофизарной, тиреоидной и пролактинсекретирующей систем [4].

В основном исследовательские работы проводили оценку функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной железы путём определения уровней кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Авторы указывали на различия в исходном гормональном статусе у пациентов с разной клинико-рентгенологической динамикой патологического процесса в ходе комплексной терапии саркоидоза [2].

Вопрос взаимодействия между репродуктивными органами и иммунной системой при саркоидозе остаётся не изучен. Большинство случаев развития заболевания у женщин отмечается в возрасте 20-30 лет и после 40. Так было продемонстрировано, что разрешение процесса у женщин менее вероятно происходит в постменопаузе [1]. Неоднократно отмечалось, что беременность, рождение ребенка влияет на активность заболевания. Сообщалось, что течение саркоидоза улучшается на момент беременности [1].

В литературе появлялись данные, указывающие на то, что дисфункция яичников может влиять на формирование гранулем в легком [6].

Всё вышесказанное говорит о том, что гормональный фон пациента может быть связан с активностью саркоидоза. Было проведено исследование по изучению влияния эстрадиола и прогестерона на гранулематозный процесс в легком, которое продемонстрировало, что оба гормона подавляли гранулематозный процесс. Это позволило авторам предположить, что дефицит овариальных гормонов может быть ответствен за усиление гранулематозного

воспалительного процесса [6]. Влияние половых гормонов на лимфоидную ткань и взаимодействие с цитокинами весьма сложны и изучены плохо.

Выявлена взаимосвязь генерализации саркоидного процесса и уровня гормона передней доли гипофиза - пролактина. Так есть данные демонстрирующие, что при подозрении на нейросаркоидоз исследование уровня пролактина в сыворотке крови может служить дополнительным методом, свидетельствующим о вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы, а соответственно диктует необходимость назначения стероидной терапии [3].

В настоящий момент многие специалисты, вплотную занимающиеся проблемой саркоидоза, высказывают мнение о необходимости выделения фенотипов среди общей массы пациентов. Вычленение фенотипов, связанных с полом и возрастом, подразумевает дополнительное изучение влияния гормонального фона на формирование саркоидозных гранулём [5].

Цель: исследовать уровень прогестерона крови пациентов с саркоидозом органов дыхания.

Материалы и методы: Обследованы 71 пациент с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания I – II стадии по Wurm без явлений интерстициального фиброза в паренхиме лёгких в возрасте от 20 до 65 лет.

Общая когорта пациентов была подразделена в дальнейшем по гендерному признаку с выделением двух подгрупп больных. Первую подгруппу составили пациенты с впервые выявленным саркоидозом, которые по результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования имели критерии неблагоприятного течения заболевания: клинические признаки (наличие кашля и одышки при выявлении, наличие поражения нескольких органов и систем с клиническими признаками, длительный субфебрилитет); лабораторные признаки (лимфопения, палочкоядерный сдвиг; гиперкальциемия, повышение активности ферментов печени); снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) до 70% от должных и ниже на

момент выявления; рентгенологические признаки: рентгенологические стадии II В-Г, III по Wurm; бронхоскопические признаки (стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидные поражениях слизистой бронхов); внелегочные проявления: lupus pernio, задний увеит, тахикардия в течение длительного времени, неврологические признаки без паралича Белла, нефролитиаз, гиперспленизм. В соответствии с клиническими рекомендациями в дальнейшем лежали терапии системными глюкокортикостероидами [1]. Вторую группу составили пациенты с малыми или умеренными проявлениями болезни, не подлежащие лечению системными стероидами согласно существующих клинических рекомендаций по лечению саркоидоза [1]. Им назначалась альтернативная схема лечения альфа-токоферолом, пентоксифиллином и далагиллом при отсутствии вышеперечисленных показаний.

Были сформированы три группы контроля по 15 здоровых человек: мужчины в возрасте от 20 до 46 лет, женщины репродуктивного возраста от 19 до 42 лет и женщины в период менопаузы в возрасте от 43 до 67 лет.

Оценка активности процесса у больных проводилась по результатам общеклинического обследования (жалобы, анамнез, осмотр больного); лабораторных методов исследования: анализы крови, мочи, мокроты, биохимическое исследование крови (билирубины и трансаминазы, общий белок и его фракции, кальций, натрий, калий, холестерин, мочевины, глюкоза), исследование мокроты с целью обнаружения микобактерий туберкулеза, определение туберкулиновой чувствительности (проба Манту с 2 ТЕ и проведением кожного теста на туберкулез DST(диаскинтест)); инструментальных методов исследования (рентгенография, томография, рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки, исследование ФВД, электрокардиография, фибробронхоскопия, фиброгастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы).

Методом иммуноферментного анализа на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Смоленской государственной медицинской академии при помощи стандартных тест-наборов в сыворотке крови, взятой натощак в 9 утра, определялся уровень прогестерона. У женщин продуктивного возраста, учитывалась фаза менструального цикла – кровь забиралась на 20 – 21-ый день цикла.

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, 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Все распределения носили отличный от нормального характер, поэтому для описания центральной тенденции мы использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля).

Для выявления типичности у качественных признаков использовался точный биномиальный критерий Фишера. Проверка гипотезы о существовании статистически значимых различий между двумя несвязанными выборками осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни. При сравнении более чем двух несвязанных выборок использовался критерий Краскелла-Уоллиса, с последующим проведением апостериорного анализа с использованием критерия Данна. Все статистические гипотезы проверялись на уровне значимости $\alpha=0,05$.

Результаты. При сравнении показателей прогестерона 31-ого мужчины с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания и группы контроля, которую составляли 15 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 47 лет, было выявлено статистически значимое различие. У больных с саркоидозом органов дыхания был выявлен более высокий уровень прогестерона (таб.1).

Таб. 1. Уровень прогестерона у мужчин с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания (СОД)

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

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

Разделив мужчин с саркоидозом на подгруппы с неблагоприятными прогностическими факторами и без, во второй подгруппе пациентов был определен статистически более высокий уровень прогестерона (таб.2).

Таб. 2. Уровень прогестерона у мужчин с впервые выявленным СОД в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических факторов течения саркоидоза

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

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

При анализе показателей прогестерона крови у пациенток с впервые выявленным саркоидозом в репродуктивном возрасте обращает на себя внимание статистически значимое различие между уровнем прогестерона у женщин, с неблагоприятными прогностическими факторами и без них. У первой подгруппы пациенток уровень прогестерона статистически значимо

ниже, чем во второй подгруппе ($p < 0,05$), а также снижен по сравнению с группой контроля (таб.3).

Таб. 3. Уровень прогестерона у женщин с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания репродуктивного возраста

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

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

При изучении уровня прогестерона у группы пациенток в период менопаузы, у которых не было неблагоприятных прогностических факторов течения саркоидоза, выявлено статистически значимое повышение его цифр по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (таб.4).

Таб. 4. Уровень прогестерона у женщин с впервые выявленным СОД в постменопаузе

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

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

Судить о статистически значимом различии между пациентками с неблагоприятными прогностическими факторами и без них не представляется возможным в связи с малым объёмом выборки первой подгруппы больных (n=4).

4. Обсуждение. Если предположить, что прогестерон влияет на гранулематозный процесс, подавляя его, то на основании результатов проведенной работы мы можем согласиться с мнением учёных, предполагающих, что дефицит овариальных гормонов ответственен за усиление гранулематозного воспалительного процесса [6].

В нашей исследовательской работе было выявлено, что изменения в уровне прогестерона у пациентов с впервые выявленным саркоидозом имели различный характер. С одной стороны у пациентов-мужчин определялся статистически значимо высокий уровень прогестерона, чем у группы здоровых людей. С другой стороны у пациенток репродуктивного возраста с наличием неблагоприятных прогностических факторов уровень прогестерона был статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Рассматривая полученные данные, мы можем предположить, что у пациентов с саркоидозом, у которых тяжесть состояния обуславливалась системностью, прогрессированием процесса, преобладанием компонента фиброза, был отмечен более низкий уровень гормона.

Для наглядного описания вышесказанного представляем следующие клинические случаи.

Клинический пример 1

Больной Ш, 39 лет, находился на обследовании в пульмонологическом отделении Клинической больницы №1 г. Смоленска. Изменения в лёгких выявлены при флюорографическом обследовании. При поступлении состояние больного удовлетворительное, жалобы на небольшую слабость. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, пульс ритмичный, 76 в минуту.

Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Грудная клетка обычной формы. Перкуторно - лёгочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 14 в минуту. Язык чистый, живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края рёберной дуги. Общий анализ крови, биохимические показатели крови в пределах нормальных значений. Общий анализ мочи без патологии. В мокроте микобактерии туберкулёза не найдены. На компьютерной томографии: двусторонний диссеминированный процесс в нижних отделах лёгких, внутригрудная лимфаденопатия до 26 мм. ФВД, ФБС, ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы без патологии. По результатам гистологического исследования был выставлен диагноз саркоидоз ВГЛУ и лёгких, II Б стадия.

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

Назначено лечение пентоксифиллином 600 мг, плаквенил 200 мг, витамин Е 600 мг ежедневно. Длительность приёма составила 6 месяцев. У данного больного отмечают положительную клиническую, лабораторную и рентгенологическую динамика, что включало в себя отсутствие жалоб, нормальные показатели общего анализа крови и биохимических показателей крови, нормальное ФВД и отсутствие внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации в паренхиме лёгких при контрольном рентгенологическом обследовании.

Как видно, в представленном примере у пациента с впервые выявленным саркоидозом, не имеющего по результатам обследования показаний к назначению СГК, изначально выявлен повышенный уровень прогестерона крови по сравнению нормой, предоставленной лабораторией.

Клинический пример 2

Больная И., 35 лет, обратилась после проведения биопсии в ОГБУЗ СООД, где ей был гистологически верифицирован диагноз саркоидоз легких, II

В стадия. На момент поступления пациентка предъявляла жалобы на одышку, общую слабость. По итогам комплексного обследования патологии со стороны других органов и систем не выявлено. На компьютерной томографии: двусторонний диссеминированный процесс в нижних и средних отделах лёгких.

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

Пациентке было назначено лечение преднизолоном в дозе 30 мг ежедневно с последующим снижением дозы. На фоне проводимого лечения на рентгенограммах через 3, 6 месяцев от начала лечения уменьшился объем диссеминации.

Данный клинический случай нам демонстрирует изначально сниженный уровень прогестерона крови у пациентки с впервые выявленным саркоидозом репродуктивного возраста.

Выше представленные примеры подтверждают, что изучение уровня прогестерона у пациентов с саркоидозом до лечения и контроль его в динамике позволяет определиться с тактикой дальнейшего лечения, наблюдения пациентов.

Полученные данные подтверждают мнение многих авторов о необходимости выделения фенотипов среди общей массы пациентов СОД. Требуется дополнительное изучение влияния гормонального фона на формирование саркоидозных гранулём

5. Заключение. Результаты нашего исследования гормонального фона у пациентов с саркоидозом органов дыхания доказывают необходимость подробного изучения состояния половых гормонов до лечения и на фоне проведения различных схем терапии.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или

юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

Список литературы

1. Визель А.А. Саркоидоз. М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010.
2. Показатели гомеостаза у больных с саркоидозом органов дыхания / Зубович Г.Л., Абрамовская А.К., Камышников В.С., Лаптева И.М., Суркова Л.К., Шпаковская Н.С., Дюсьмикеева М.И., Шашкова Т.И. // Пульмонология. 1996. № 6. С. 23-26.
3. Пролактин в диагностике нейросаркоидоза / Хачатрян Е.И., Борисова Н.К., Аметов А.С., Дауров Б.И., Кистенев Б.А., Максимова М.Ю. // Сборник научных работ Российского съезда фтизиатров. Саранск, 1997. С. 356-357.
4. Хачатрян Е.И. Функциональное состояние гипоталамус-гипофиз-надпочечники и гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у больных саркоидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 23 с.
5. Черников А.Ю., Землянских Л.Г. Фенотипы саркоидоза // Пульмонология. 2012. № 5. С. 53-55.
6. Successful treatment of hepatic sarcoidosis with hormone replacement in a postmenopausal woman / K. Chida, M. Shirai, M. Sato, J. Sato, H. Nakamura // EurRespir J. 1995. № 8. С. 272–277.

References

1. Vizeľ A.A. *Sarkoidoz* [Sarcoidosis]. Moscow: Publishing Holding "Atmosphere", 2010.
2. Khachatryan E.I. *Funktsional'noe sostoyanie gipotalamus-gipofiz-nadpochechniki i gipotalamus-gipofiz-shchitovidnaya zheleza u bol'nykh sarkoidozom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Functional state of the hypothalamus-

pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary- thyroid gland in patients with sarcoidosis: PhD thesis]. Moscow, 1994. 23 p.

3. Zubovich G.L., Abramovskaya A.K., Kamyshnikov V.S., Lapteva I.M., Cupkova L.K., Shpakovskaya N.S., Dyuc'mikeeva M.I., Shashkova T.I. *Pul'monologiya* [Pulmonary Medicine], no.6(1996): 23-26.

4. Chida K., Shirai M., Sato M., Sato J., Nakamura H. Successful treatment of hepatic sarcoidosis with hormone replacement in a postmenopausal woman. *EurRespir J*, no. 8(1995): 272–277.

5. Khachatryan E.I., Borisova N.K., Ametov A.S, Daurov B.I., Kistenev B.A., Maksimova M.Yu. *Sbornik nauchnikh rabot Rossiyskogo siezda ftiziatrov* [Collection of scientific works of the Russian Congress of TB specialists]. Saransk, 1997. Pp: 356-357.

6. Chernikov A.Yu., Zemlyanskikh L.G. *Pul'monologiya* [Pulmonary Medicine], no. 5(2012): 53-55.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Листопадова Мария Валентиновна, ассистент кафедры
фтизиопульмонологии

Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ

ул. Крупской, 28, г. Смоленск, 214019, Россия

listopadovamasha@mail.ru

Пунин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
факультетской терапии

Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ

ул. Крупской, 28, г. Смоленск, 214019, Россия

Кузьменков Алексей Юрьевич, студент

Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ

ул. Крупской, 28, г. Смоленск, 214019, Россия

DATA ABOUT THE AUTHORS

Listopadova Maria Valentinovna, assistant professor of Phthisiopneumology
Department

Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

28, ul. Krupskoy, Smolensk, 214019, Russia

listopadovamasha@mail.ru

Puning Alexander Alexeevich, doctor of medical sciences, professor, head of
faculty therapy

Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

28, ul. Krupskoy, Smolensk, 214019, Russia

Kuzmenkov Alexey Yurievich, student

Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

28, ul. Krupskoy, Smolensk, 214019, Russia