

А.И. Лощакова², Н.А. Браженко², С.Г. Железняк¹,
О.Н. Браженко², Н.В. Цыган¹, С.Г. Кузьмин¹

Динамика гомеостаза и исход саркоидоза органов дыхания при лечении глюкокортикостероидами

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Исход саркоидоза органов дыхания тесно связан с состоянием гомеостаза и реактивности организма. Мониторинг данных параметров в клинической практике проводится иммунологическими, биохимическими и гормональными исследованиями. Однако в рамках лечебных учреждений общей сети их повторное выполнение не всегда возможно по целому ряду причин. Поэтому и сегодня продолжается активный поиск доступных информативных критериев диагностики состояния гомеостаза и реактивности, начатый в конце XIX в. В этой связи на основе фундаментальных исследований по общему адаптационному синдрому и открытию антистрессорных типов адаптационных реакций организма на кафедре фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова разработаны новые доступные и информативные диагностические критерии оценки состояния гомеостатического равновесия организма, а именно: лейкоцито-лимфоцитарный индекс, типы адаптационных реакций организма, энтропия и избыточность форменных элементов белой крови, степени нарушения гомеостаза, индексы пролиферации и дифференцировки антистрессорных адаптационных реакций, при адекватном типе реактивности организма и нахождении других показателей гомеостаза в границе «зоны нормы». При патологической реактивности организма, особенно при глубоком ее нарушении (гиперреактивные и ареактивные типы), как правило, отмечалось формирование выраженных остаточных саркоидозных изменений, являющихся основой для последующего обострения (рецидива) заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз, гомеостаз, реактивность организма, типы реактивности, исход саркоидоза, глюкокортикостероиды, показатели гомеостаза, общий адаптационный синдром, адаптационные реакции.

Введение. Исход саркоидозного процесса в органах дыхания тесно связан с состоянием динамического гомеостатического равновесия (ГРО) и реактивности организма (РО). В процессе лечения больных с гранулематозной патологией в органах дыхания обычно внимание концентрируется на этиотропной (при туберкулезе) или патогенетической терапии (при саркоидозе). Научными исследованиями установлено, что при такой патологии в результате антигенного воздействия на организм существенно изменяются деятельность его защитных систем, пластические, энергетические ресурсы и функциональные резервы. Наиболее эффективным лечение бывает в тех случаях, когда защитные системы обеспечивают динамический гомеостаз организма в границах «зоны нормы». «Зона нормы» гомеостаза диагностируется иммунологическими, гормональными и биохимическими исследованиями. В полном объеме и с частым повторением в клинике такие методики не всегда могут быть реализованы в рамках лечебных учреждений общей сети по разным причинам: это связано со сложностью указанных методик, их дороговизной, необходимостью использования специальной аппаратуры и др. Поиск доступных, информативных, интегральных критериев оценки динамического ГРО и РО, начавшийся в конце

XIX в., продолжается и до настоящего времени. Необходимость таких критериев в ежедневной клинической работе велика. Они необходимы для мониторинга течения заболевания и проведения рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения «точного (индивидуального) лечения» с применением современной этиопатогенетической терапии в интересах улучшения исхода заболеваний и профилактики обострений (рецидивов).

Материалы и методы. На кафедрах фтизиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова были разработаны и апробированы в течение последних 40 лет новые диагностические критерии оценки гомеостаза у больных с туберкулезом и саркоидозом [1–3, 10–12]. В настоящем исследовании они применены у 50 здоровых лиц (ГС) и у 71 больного активным саркоидозом органов дыхания (ГН), лечившихся с применением глюкокортикостероидных препаратов (ГКСП). Состояние и динамика гомеостаза в ГС и ГН оценивались по характеристике форменных элементов белой крови (ФЭБК) согласно результатам клинических анализов и учету лейкоцито-лимфоцитарного

индекса (ЛЛИ), типов адаптационных реакций (АР) организма, показателей энтропии (Н) и избыточности (R) ФЭБК, степеней нарушения ГРО, типов РО и индексов пролиферации и дифференцировки (ИП, ИД) моноцитогаммы [4–9].

Результаты и их обсуждение. ВГС, отражающей гомеостаз в «зоне нормы», показатели были следующими: ЛЛИ \leq 4,0; АР: полноценные РТ, РА: Н ФЭБК \leq 1,5; R ФЭБК \geq 35%; ГРО по ЛЛИ, типам АР, показателям Н и R ФЭБК не нарушено; тип РО адекватный; в моноцитогамме ИП=0,44 и ИД=0,56.

Состояние и динамика типов АР у больных саркоидозом органов дыхания (СОД) за 4 мес. лечения ГКСП представлены в таблице 1. По данным таблицы, неполноценные (напряженные) типы АР (РТН, РАН, РП, РС) до назначения лечения определены у 54 (76%)

больных, через 1 мес. – у 51 (71,8%), через 2 мес. – у 46 (63,4%) и через 4 мес. – у 45 (64,8%) больных. За указанный период времени частота полноценных (гармоничных) типов АР увеличилась с 24% до 35,2%, а напряженных – снизилась на 11,2%. При этом частота крайних типов напряженных АР (РП, РС) снизилась на 22,6%.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в процессе лечения больных восстановление ГРО проявилось увеличением частоты гармоничных типов АР и положительной динамикой напряженных АР. Установлено, что у больных саркоидозом имеется существенная зависимость между типами АР организма и такими клиническими характеристиками, как острота начала заболевания и степень выраженности интоксикационного синдрома (табл. 2).

Таблица 1

Динамика типов АР на фоне лечения ГКСП на госпитальном этапе

Тип АР	Этап лечения больных							
	поступление		через 1 мес.		через 2 мес.		через 4 мес.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
РТ	5	7,1	7	9,9	10	14,1	12	16,9
РА	12	16,9	13	18,3	15	21,1	14	19,7
РТН	16	22,5	17	23,9	16	22,5	19	26,8
РАН	19	26,7	22	31,0	21	29,6	23	32,4
РП	7	9,9	3	4,2	4	5,6	1	1,4
РС	12	16,9	9	12,7	5	7,1	2	2,8

Таблица 2

Значимость различий зависимости типов АР у больных саркоидозом от клинических характеристик заболевания до назначения ГКСП

Показатель	Частота различных типов АР у больных саркоидозом, %			
	гармоничные	напряженные	t	p
Возраст больных:				
До 50 лет	22,3	77,7	0,37	>0,05
Старше 50 лет	26,9	73,1		
Пол больных:				
Мужской	26,9	73,1	0,61	>0,05
Женский	21,3	78,7		
Характер начала заболевания:				
Бессимптомное	50,0	50,0	1,58 3,00	>0,05 <0,01
Подострое	21,1	78,9		
Острое	-	100,0		
Состояние интоксикационного синдрома:				
Интоксикации нет	52,9	47,1	1,45 2,70	>0,05 <0,01
Умеренный	24,1	75,9		
Выраженный	4,0	96,0		
Объем внутригрудного поражения саркоидозным процессом:				
1-я стадия	28,1	71,9	0,64	>0,05
2-я стадия	20,5	79,5		

Среди больных саркоидозом при поступлении на лечение показатель ЛЛИ за пределами границы «зоны нормы» (ЛЛИ>4) определен у 50 (70,4%) человек, высокая энтропия (Н>1,5) – у 54 (76,1%), низкая избыточность (R≤35%) – у 53 (74,6%) человек, таблица 3.

При изучении взаимосвязи типов АР с показателями ЛЛИ, Н и R ФЭБК установлено, что среди 50 больных с ЛЛИ>4 у 47 (94%) выявлены напряженные типы АР. При Н>1,5 у. е., установленной у 51 (94,4%) больного, определены напряженные типы АР. Такие же типы АР были и при R≤35%, выявленной у 50 (94,3%) больных. Сравнение частоты гармоничных и напряженных типов АР у 50 больных саркоидозом с ЛЛИ>4 у. е. (t₁), у 54 больных с Н>1,5 у. е. (t₂) и у 53 больных с R≤35 (t₃) выявило высокое достоверное различие (t₁=5,85; p<0,001; t₂=6,36; p<0,001; t₃= 6,45; p<0,001), свидетельствующее о преобладании при ЛЛИ>4 у.е., Н>1,5 у.е. и R≤35% напряженных типов АР. Это дает основание считать показатели ЛЛИ, Н и R ФЭБК, так же как и типы АР, надежными, доступными, информативными критериями оценки ГРО в ежедневной клинической работе.

Среди больных саркоидозом органов дыхания при поступлении на лечение состояние ГРО в зоне нормы было определено у 9 человек (12,7%), а через 4 мес. лечения – у 19 (26,8%) человек. Начальные и умеренные нарушения его (1-я и 2-я степени) при поступлении на лечение определены у 37 (52%) человек: 1-я степень – у 17 (23,9%), 2-я – у 20 (28,2%). Выра-

женные и глубокие нарушения ГРО (3-я и 4-я степени) в этот период времени были определены у 25 больных (35,2%): 3-я степень – у 17 (23,9%), 4-я – у 8 (11,3%). Через 4 мес. лечения ГКСП глубина нарушения ГРО у больных СОД изменилась. Это проявилось увеличением количества лиц без нарушения ГРО до 19 (26,8%) человек, увеличением числа лиц с 1-й и 2-й степенями нарушения ГРО до 48 человек (67,6%) и снижением числа лиц 3-й и 4-й степенями нарушения до 4 (5,6%) человек, таблица 4.

Динамическое наблюдение за типами АР в процессе лечения позволило выделить 5 типов РО. До назначения лечения адекватная реактивность организма определялась у 9 (12,7%) больных. Патологическая РО проявилась гиперреактивным типом у 14 (19,7%), парадоксальным – у 13 (18,3%), гипореактивным – у 30 (42,3%) и ареактивным – у 5 (7%) больных, таблица 5.

При сравнении частоты адекватных и патологических типов РО у больных саркоидозом в начале лечения выявлено высокое достоверное различие (t=6,28; p<0,001), свидетельствующее о преобладании у них патологических типов РО. Выраженное и глубокое нарушение РО было определено у 35 (49,3%) больных. Оно проявилось гипореактивными и ареактивными типами.

Через 4 мес. лечения ГКСП типы РО у больных СОД изменились: частота адекватной РО возросла на 23,9%, в положительную сторону изменилась динамика типов патологической РО: частота гиперреак-

Таблица 3

Состояние показателей ЛЛИ, Н и R ФЭБК, отражающих нарушение ГРО у больных саркоидозом при поступлении на лечение

Показатель	Этап лечения гормональными препаратами					
	поступление		через 1 мес.		через 4 мес.	
ЛЛИ≤4, у. е.	25	35,2	26	36,6	28	39,4
ЛЛИ>4, у. е.	46	64,8	45	63,4	43	60,6
Н ФЭБК≤1,5, у. е.	19	26,8	21	29,6	24	33,8
Н ФЭБК>1,5, у. е.	52	73,2	50	70,4	47	66,2
R ФЭБК>35%	18	25,4	20	28,2	25	35,2
R ФЭБК≤35%	53	74,6	51	71,8	46	64,8

Таблица 4

Динамика степеней глубины нарушения ГРО у больных саркоидозом органов дыхания за 4 мес. лечения глюкокортикостероидами

Степень нарушения ГРО	Количество обследованных больных			
	поступление		через 4 мес.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я	17	23,9	22	31,0
2-я	20	28,2	26	36,6
3-я	17	23,9	3	4,2
4-я	8	11,3	1	1,4
Нарушения нет	9	12,7	19	26,8

Таблица 5

Динамика типов РО у больных саркоидозом за период лечения в течение 4 мес. ГКСП

Тип РО	Этап лечения обследованных больных			
	поступление		через 4 мес.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Адекватный	9	12,7	17	23,9
Гиперреактивный	14	19,7	21	29,6
Парадоксальный	13	18,3	19	26,8
Гипореактивный	30	42,3	13	18,3
Ареактивный	5	7,0	1	1,4

тивных типов увеличилась на 9,9%, парадоксальных – на 8,5%, а частота гипореактивных и ареактивных типов снизилась на 29,6%. Улучшение показателей РО, характеризующееся увеличением частоты адекватных типов РО и снижением патологической РО, сопровождалось увеличением частоты ГРО в «зоне нормы» и уменьшением глубокого его нарушения (3-й и 4-й степеней).

Малые остаточные саркоидозные изменения (ОСИ) в легких через 4 мес. лечения ГКСП при проведении контрольных рентгенологических исследований определены у 21 (29,6%) больного, умеренные ОСИ – у 28 (39,5%), выраженные ОСИ – у 22 (30,9%) больных, таблица 6. Эти данные свидетельствуют о том, что у 70,4% больных саркоидозом в конце основного курса лечения в легких сформировались умеренные и выраженные ОСИ – основа для обострения (рецидива) саркоидоза в будущем.

Малые ОСИ в 2 раза чаще наблюдались у больных саркоидозом верхнегрудных легочных узлов (ВГЛУ), умеренные и выраженные ОСИ – в 1,8 раза чаще при

саркоидозе ВГЛУ и легких. Такая недостаточная эффективность лечения больных связана с недостаточным восстановлением ГРО в «зоне нормы» и адекватной РО. У больных саркоидозом ВГЛУ и легких в конце основного курса лечения ГКСП адекватный тип РО был определен у 17 (23,9%) человек, а патологические – у 54 (76,1%), таблица 7.

Исход заболевания у больных с патологической РО существенно отличался от такового у больных с адекватной РО. Малые ОСИ в 88,2% случаев определялись у больных с адекватной реактивностью, а выраженные ОСИ – в 90% у больных с гипореактивным и ареактивными типами ее.

Приведенные данные по состоянию и динамике основных показателей ГРО (типы AP, ЛЛИ, Н и R ФЭБК, степени нарушения ГРО) и типы РО у больных саркоидозом в процессе лечения ГКСП свидетельствуют о том, что положительные сдвиги в течении патологии тесно связаны с состоянием ГРО и РО, зависящих от выраженности интоксикационного синдрома, угнетающего активность надсегментарных регуляторных аппаратов вегетативной нервной системы (ВНС). Оценка ГРО является необходимой составной мониторинга за течением заболевания и восстановлением нарушенного гомеостаза в интересах повышения эффективности лечения и профилактики.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что при гранулематозной патологии органов дыхания исход зависит от состояния активности защитных систем организма больных. В современных условиях улучшить исход патологического процесса в органах дыхания можно путем восстановления нарушенных

Таблица 6

Количественная и качественная характеристика ОСИ в органах дыхания через 4 мес. лечения ГКСП

ОСИ	Частота ОСИ у обследованных больных	
	абс. ч.	%
Малые	21	29,6
Умеренные	28	39,5
Выраженные	22	30,9

Таблица 7

Взаимосвязь исхода саркоидоза органов дыхания с типами РО

Тип РО	Малые ОСИ		Умеренные ОСИ		Выраженные ОСИ	
	абс. ч	%	абс. ч	%	абс. ч	%
Адекватный	15	88,2	2	–	–	–
Гиперреактивный	5	23,8	15	71,4	1	4,8
Парадоксальный	1	5,3	11	57,9	7	77,8
Гипореактивный	–	–	–	–	13	100
Ареактивный	–	–	–	–	1	100

показателей ГРО и РО через персонифицированное воздействие на надсегментарные регуляторные аппараты ВНС, расположенные в гипоталамическом отделе головного мозга и регулирующие вегетативное обеспечение организма. Этому может способствовать персонифицированное назначение активаторов РО, в том числе физических факторов (ультразвук, ультразвуково-высокочастотная индуктотермия, переменное магнитное поле) на места проекции вилочковой железы, красного костного мозга и гипоталамуса.

Заключение. Новые диагностические критерии оценки нарушения гомеостаза организма являются доступными и информативными в клинической работе. Они необходимы для мониторинга динамики течения саркоидоза органов дыхания, организации и проведения персонифицированного лечения больных, контроля за эффективностью лечения, прогноза исхода саркоидозного процесса и профилактики осложнений (рецидивов) заболевания. Возможность повышения эффективности лечения больных тесно связана с активацией защитных систем организма.

Литература

1. Браженко, Н.А. Методы оценки состояния защитных систем организма в клинике туберкулеза органов дыхания / Н.А. Браженко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 69–70.
2. Браженко, О.Н. Значение гомеостаза в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания / О.Н. Браженко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – Т. XVII, № 4. – С. 68–72.
3. Браженко, О.Н. Взаимосвязь типов адаптационных реакций организма у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с другими показателями гомеостатического равновесия организма / О.Н. Браженко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 70–71.
4. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Д: Изд. Рост. ун-та, 1990. – 224 с.
5. Горизонтов, П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни / П.Д. Горизонтов // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1981. – С. 539–573.
6. Григорова, О.П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма / О.П. Григорова. – М.: Медгиз, 1958. – 106 с.
7. Кассиль, Г.Н. Внутренняя среда организма / Г.Н. Кассиль. – М., 1983. – 224 с.
8. Колб, В.Г. Использование теории информации в вопросах реактивности / В.Г. Колб // Биофизические аспекты реактивности организма при туберкулезе. – Минск: Беларусь, 1974. – С. 20–39.
9. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М., 1960. – 254 с.
10. Щепетильникова, А.Д. Состояние гомеостаза у больных туберкулезом легких на санаторном и амбулаторном этапах лечения / А.Д. Щепетильникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 243–244.
11. Cannon, W. Organization for physiological homeostasis / W. Cannon // *Physiol. Revs.* – 1929. – Vol. 9, № 3. – P. 399–431.
12. Selye, H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication / H. Selye // *Brit. J. Exper. Path.* – 1936. – № 17. – P. 234–248.

A.I. Loshakova, N.A. Brazhenko, S.G. Zheleznyak, O.N. Brazhenko, N.V. Tsygan, S.G. Kuzmin

Dynamics of homeostasis and the outcome of sarcoidosis of the respiratory system in the treatment of corticosteroids

Abstract. *The outcome of sarcoidosis of the respiratory system is closely linked to the state of homeostasis and reactivity. Monitoring their status is possible through immunological, biochemical and hormonal studies. Within common medical institutions re-executing these studies is not always possible for a number of reasons. Therefore, the research for the availability and informative criteria of homeostasis and reactivity state was initiated at the end of XIXth century and continues until now. At the Department of Phthisiopulmonology of the First St.-Petersburg state medical University Academy I. P. Pavlov. University, new accessible and informative diagnostic criteria for estimation the state of homeostatic balance of the organism are developed. They are based on research of the general adaptation syndrome and the discovery of antistress types of adaptive reactions of the organism. In this regard, based on the leukogram evaluation following diagnostic criteria were developed and tested: leukocyte-lymphocytic index, types of adaptive reactions, entropy and redundancy of formed elements of white blood cells, extent of disturbance of homeostasis, indices of proliferation and differentiation of monocytes and reactivity types. Unfortunately, in the pulmonology clinics, they are used today only in single cases. The monitoring of homeostasis and reactivity indicators in patients with respiratory system sarcoidosis had a high working performance. It is established that in sarcoidosis the best treatment effect with corticosteroids with minimal residual changes of respiratory system took place in patients with the appropriate type of reactivity and normal range of other indicators. Pathological reactivity of an organism, especially hyporeactive and areactive types, are always accompanied by formation of pronounced residual sarcoidosis changes in the respiratory tract, which is the basis for the subsequent exacerbation (recurrence) of sarcoidosis.*

Key words: *sarcoidosis, homeostasis, reactivity, type of reactivity, the outcome of sarcoidosis, corticosteroids, homeostasis, and General adaptation syndrome, the adaptation of the reaction.*

Контактный телефон: 8-911-180-18-76; e-mail: spbmubrazhenko@mail.ru