

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ, СТРЕССА И ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ ПРИ ЛЕГОЧНЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗАХ: ГИПЕРПРОКАЛЬЦИТОНИНЕМИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ

© Алексей Владимирович Николаев¹, Тамара Викторовна Федоткина^{1,2}, Леонид Павлович Чурилов^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

Контактная информация: Леонид Павлович Чурилов — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Поступила: 28.01.2021

Одобрена: 11.03.2021

Принята к печати: 23.03.2021

Резюме: При гранулематозных заболеваниях легких иммуноэндокринные взаимодействия приводят к нарушениям гормональной регуляции. Некоторые из них (например, гипервитаминоз D и гиперпролактинемия при саркоидозе легких) известны давно, но кальцитониновая регуляция при этом заболевании совершенно не изучена. Были комплексно обследованы 95 пациентов мужского и женского пола от 22 до 69 лет, из них 53 человека с диагнозом туберкулез легких были включены в 1-ю группу и 42 пациента с саркоидозом легких — во 2-ю группу. Контрольную группу составили 30 практически здоровых доноров. Помимо общеклинического исследования (опрос, физикальное обследование, гемограмма с дополнительным определением лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации) лицам всех групп с помощью твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) проводили исследование сывороточных концентраций: прокальцитонина, кортизола, трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина. По частоте сопутствующих эндокринопатий (сахарный диабет, болезни репродуктивной системы и щитовидной железы) группы больных туберкулезом и саркоидозом легких были сопоставимы ($p > 0,05$). Больные находились в стабильно компенсированном состоянии, но характер как жалоб, так и изменений в анализах крови больных (тенденции к анемии, возрастанию числа лейкоцитов, расчетных индексов интоксикации) указывали на наличие синдрома избыточного системного действия провоспалительных аутоакоидов, более выраженного при туберкулезе, чем при саркоидозе легких. Одновременно при туберкулезе и саркоидозе (в меньшей степени) отметили односторонний эндокринный ответ организма: развитие субклинического гипотиреоза при повышении уровней ТТГ, пролактина и кортизола. Уровни прокальцитонина составили в среднем при туберкулезе легких $2,3 \pm 0,3$ нг/мл, при саркоидозе легких — $1,1 \pm 0,1$ нг/мл (для различий между группами $p < 0,05$). У здоровых лиц данный прогормон в крови отсутствовал ($p < 0,05$ с данными больных). Как при туберкулезе, так и при саркоидозе легких присутствует синдром избыточного системного действия провоспалительных аутоакоидов. Выявленная нами впервые гиперпрокальцитонинемия при саркоидозе легких может истолковываться либо как свидетельство в пользу бактериальной этиологии саркоидоза, либо как аргумент против представлений о маркерной роли гиперпрокальцитонинемии для бактериального воспаления. По нашему мнению, последняя отражает синдром избыточного системного действия провоспалительных аутоакоидов при любой его этиологии.

Ключевые слова: саркоидоз; туберкулез; прокальцитонин; ответ острой фазы; стресс; гипераутоакоидемия; гипотиреоз; гиперпролактинемия.

INTERACTION OF INFLAMMATION, STRESS AND ACUTE PHASE RESPONSE IN PULMONARY GRANULOMATOSES: HYPERPROCALCITONINEMIA IN SARCOIDOSIS

© Alexey V. Nikolaev¹, Tamara V. Fedotkina^{1, 2}, Leonid P. Churilov^{1, 3}.

¹ Saint-Petersburg State University. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation. 191036, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 2–4

Contact information: Leonid P. Churilov — M.D., Ph.D. Associate Professor, Head of the Department of Pathology, Faculty of Medicine.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Received: 28.01.2021

Revised: 11.03.2021

Accepted: 23.03.2021

Abstract: In pulmonary granulomatoses, immunoendocrine interactions lead to hormonal disturbances. Some of them (for example, hypervitaminosis D and hyperprolactinemia in lung sarcoidosis) have been known for a long time, but calcitonin regulation in this disease has not been studied at all. 95 male and female patients from 22 to 69 years old were comprehensively investigated. Among them 53 people were with a diagnosis of lung tuberculosis (1st group) and 42 patients — with lung sarcoidosis (2nd group). The control group consisted of 30 apparently healthy donors. In addition to the general clinical examination (anamnesis, physical examination, clinical blood analysis with additional determination of leukocytic and nuclear indices of intoxication), all persons enrolled in the study underwent serum concentration measurements of: procalcitonin, cortisol, triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄), thyrotropin (TSH) and prolactin by ELISA. In terms of the frequency of concomitant endocrinopathies (diabetes mellitus, diseases of the reproductive system and thyroid gland), the groups of patients with lung tuberculosis either sarcoidosis were comparable ($p > 0.05$). The patients were in a stable compensated status, but the nature of complaints and changes in the blood tests of patients (tendencies towards anemia, an increase in the number of leukocytes, elevated indices of intoxication) indicated the presence of a syndrome of excessive systemic action of proinflammatory autacoids, which was more pronounced in tuberculosis than in sarcoidosis. Simultaneously both in lung tuberculosis and sarcoidosis (to a lesser extent), a unidirectional endocrine response of the body was noted: the development of subclinical hypothyroidism with an increase in TSH, prolactin and cortisol levels. Procalcitonin levels averaged 2.3 ± 0.3 ng/ml in lung tuberculosis and 1.1 ± 0.1 ng/ml — in lung sarcoidosis patients (between groups $p < 0.05$). In healthy individuals this prohormone was absent in the blood in all cases ($p < 0.05$ with groups 1 and 2). In both lung granulomatoses, there is a syndrome of excessive systemic action of proinflammatory autacoids. Hyperprocalcitoninemia in lung sarcoidosis is documented in this study for the first time in the world literature. It can be interpreted either as an evidence in favor of the bacterial aetiology of sarcoidosis, or as an argument against the notion of a marker role of hyperprocalcitoninemia for bacterial inflammation. In our opinion, the latter reflects the syndrome of excessive systemic action of proinflammatory autacoids, regardless of its aetiologies.

Key words: sarcoidosis; tuberculosis; procalcitonin; acute phase response; stress; hyperautacoidemia; hypothyroidism; hyperprolactinemia.

ВВЕДЕНИЕ

Частота туберкулеза и саркоидоза легких (ТЛ и СЛ соответственно) в последние годы увеличивается. Оба недуга относятся к диффузным интерстициальным диссеминированным легочным заболеваниям, в основе которых лежит продуктивное воспаление, управляемое медиаторами гиперчувствительности замедленного типа [12]. При схожести этих болезней (клинико-патологические, рентгенологические, патоморфологические признаки), основной этиологи-

ческий фактор при ТЛ известен — это микобактерии, но до сих пор отсутствует ясность в этом вопросе относительно СЛ [39]. В гипотезах, постулирующих при СЛ роль экзогенных инфекционных либо неинфекционных факторов, подчеркивается, что гаптеновые, антигенные и адьювантные воздействия антропогенных и природных факторов (классические и фильтрующиеся формы микобактерий, пропионовокислые бактерии угрей, некоторые грибы, вирусы группы герпеса; химические компоненты с адьювантными свойствами — дым, тяжелые металлы, силикон, красители и пр.) у лиц с генети-



ческой предрасположенностью вызывают как прямое воздействие на клетки организма с их активацией, повреждением, разрушением, так и комплексный ответ в виде реакции иммунонейроэндокринного аппарата организма, с формированием взаимодействующих гиперергических реакций, стресса, ответа острой фазы и синдрома избыточного системного действия аутокидов (ИСДА) — с аутоиммунным или аутовоспалительным компонентами [1, 6, 11, 19]. Клинические проявления при СЛ из-за разнообразия его предполагаемых этиологических факторов (от микобактерий до ксенобиотиков), рассматриваются некоторыми учеными как сходные с аутоиммунным / аутовоспалительным синдромом, вызванным адьювантами или синдромом Шенфельда (ASIA — Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) [44]. Последний, в свою очередь, трактуется в настоящее время, в том числе и самим автором концепции, не как болезнь, а как преморбидное состояние, связанное с гиперстимуляцией иммунной системы, которое на разном перmissивном фоне при различной реактивности индивидов может выливаться в различные аутоиммуннопатии и аутовоспалительные заболевания [7].

При сочетанном протекании в организме местных и системных типовых патологических процессов для конечного патогенного или саногенного результата важно взаимодействие между ними. Барьерные факторы должны разграничивать сферы действия и соотносить изменения, вызываемые местными и системными биорегуляторами, не допуская конфликта автономных клеточных и тканевых защитных программ с системными нейроиммунноэндокринными механизмами, чтобы это не приводило к гипоксии и депривации многих органов и тканей [11].

При ТЛ и СЛ продуктивное воспаление протекает параллельно развитию стресса, острофазного ответа и иммунологических реакций. Это не может не затрагивать параметры эндокринной регуляции. Но далеко не все аспекты данного взаимодействия выяснены. Так, хорошо известно, что ТЛ (даже не затрагивая напрямую очаговыми процессами эндокринных желез) приводит на фоне гиперцитокинемии к увеличению продукции кортизола, тиреоидных гормонов, пролактина и, особенно, соматотропина, причем уровни андрогенов и гонадотропинов, а также витамина D, напротив, зачастую существенно снижаются [23, 28, 50].

При СЛ установлены гиперпродукция активной формы витамина D и гиперпролактинемия, даже без вовлечения гипофиза в гранулематоз [16, 37].

Несмотря на явную вовлеченность регуляторов кальций-фосфатного обмена в патогенез обеих гранулематозов, особенно — СЛ, обмен прокальцитонина при СЛ совершенно не изучен.

Прокальцитонин — предшественник кальцитонина, гормона С-клеток щитовидной железы и диффузных эндокриноцитов разных локализаций, наиболее широко представленных в органах респираторной системы. Кальцитонин понижает уровень кальция и повышает концентрацию фосфат-анионов в крови [4].

В последние десятилетия выявлена роль прокальцитонина как участника ответа острой фазы организма и острофазного реактанта, так как экспрессия его гена в различных, в том числе и не нейроэндокринных клетках, резко повышается в ответ на действие ряда цитокинов, составлявших основу системного действия провоспалительных аутокидов. Повышение уровня этого прогормона, состоящего из 116 аминокислот, в крови характерно для бактериального воспаления, особенно сепсиса, когда болезнетворные микроорганизмы стимулируют выработку его в организме, например, в С-клетках щитовидной железы и иных элементах дисперсной эндокринной системы [51].

Продукция прокальцитонина начинает возрастать уже в первые 2–4 часа после бактериального заражения, и пиковых значений (выше 2 нг/мл) этот показатель достигает спустя 12 часов после инфицирования. Именно поэтому показатель широко используется для диагностики острого воспаления и мониторинга ИСДА, в частности, гиперергического ответа острой фазы и инфекционно-септического шока в виде «прокальцитонинового теста» [21].

Гиперпрокальцитонинемия регистрировалась после пересадки печени, при пиелонефрите, малярии, ТЛ и другой патологии, сопровождаемой ИСДА [26, 29, 32, 38]. При новой коронавирусной инфекции уровень прокальцитонина повышен пропорционально ее тяжести, растет по мере развития цитокинового шторма и служит неблагоприятным прогностическим фактором [27]. Однако, какие-либо сведения о прокальцитонине при саркоидозе в мировой литературе отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать взаимодействие параллельно протекающих местного (воспаление) и системных (ответ острой фазы и стресс) типовых патологических процессов при гранулематозных легочных заболеваниях через концентрации прокальцитонина и ряда других гормонов в крови пациентов с ТЛ и СЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексно обследованы с их добровольного информированного согласия 125 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 22 до 69 лет. Из них 53 человека были с ранее установленным диагнозом ТЛ (1-я группа) и 42 пациента с установленным ранее диагнозом СЛ (2-я группа). Остальные 30 обследованных, практически здоровых добровольцев, составили контрольную группу.

Критериями включения в исследование были:

- возраст в пределах 22–69 лет;
 - документально подтвержденный ранее диагноз ТЛ и СЛ.
- Критериями исключения были:
- возраст моложе 22 лет и старше 69 лет;
 - беременность у женщин;



- наличие у пациентов документально подтвержденной алкогольной, наркотической зависимости либо любой онкологической патологии;
- наличие терминальных форм ТЛ и СЛ.

Помимо общеклинического обследования (сбор анамнеза, физикальное обследование, клинические анализы крови), пациентам всех групп определяли по гемограммам лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) [3] как неспецифические показатели гиперурикемии и ответа острой фазы [5]. У всех обследованных измеряли с помощью твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) сывороточные концентрации следующих биорегуляторов: прокальцитонина, кортизола, свободного трийодтиронина (T_3), свободного тироксина (T_4), тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина. Применялись наборы реактивов для ELISA производства «ИФА-БЕСТ» (Vector Best Baltica, Россия), а для определения пролактина — производства Monobind Inc. (США). Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с применением программного обеспечения STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США) и Excel (Microsoft, США). Для выявления статистически значимых различий между группами по количественным показателям использовали параметрический критерий Стьюдента для несвязанных выборок с нормальным распределением признака. При отсутствии нормального распределения значений признака статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестические показатели. В момент обследования пациенты в группах с ТЛ и СЛ были в стабильно компенсированном состоянии, средние показатели возраста, частоты сопутствующей соматической патологии и курения в исследуемых группах были практически одинаковыми, но ТЛ чаще ($p < 0,05$) встречался у мужчин, а СЛ — у женщин ($p > 0,05$). Жалобы на кашель, отхаркивание мокроты, на боли в грудной клетке, кровохарканье у больных ТЛ были в 45,3±6,8; 18,9±5,4; 18,9±5,4 и 7,6±3,7% наблюдений, что было в 1,7; 3,9; 2,7 и 7,6 раза соответственно чаще ($p > 0,05$ – $p < 0,05$), чем у пациентов с СЛ. Наоборот, при СЛ в 1,4 раза чаще, чем у при ТЛ, регистрировались жалобы на одышку (23,8±6,6 и 17,0±5,2% соответственно; $p > 0,05$).

Анамнестически в 1-й и во 2-й группах больные сравнительно часто жаловались на слабость, недомогание (у 30,2±6,3 и 42,9±7,6% соответственно), у каждого третьего в группах отмечались эпизоды повышения температуры тела, раздражительность, нарушение сна (без статистически значимых межгрупповых отличий, $p > 0,05$).

Гематологические показатели. В клинических анализах крови средние показатели были в пределах нормальных ин-

тервалов, но достоверно хуже ($p < 0,05$), чем у здоровых доноров, особенно при ТЛ. Характерными были тенденции к анемии, возрастанию числа лейкоцитов, показателей ЛИИ по А.Л. Костюченко — А.А. Соколову, нарастанию скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и ЯИИ по Г.А. Даштаянцу. У больных ТЛ два последних показателя гемограмм были достоверно больше изменены по сравнению с больными СЛ ($p < 0,05$).

Вышеуказанные жалобы и изменения в гемограммах больных косвенно указывали на гиперурикемию и могли трактоваться как проявления ИСДА (по классической старой терминологии — «эндогенной интоксикации») [11].

Эндокринологические данные. Эндокринопатии (сахарный диабет, болезни репродуктивной системы и щитовидной железы) несколько чаще (в 1,2 раза) встречались среди пациентов 1-й группы (у 17 из 53 человек — 32,1±6,4%; у одного из них — в сочетаниях), нежели во 2-й группе (у 11 из 42 — 26,2±6,8%, причем у троих — в сочетаниях; $p > 0,05$). Средние концентрации прокальцитонина, пролактина, кортизола, тиреоидных гормонов, ТТГ и пролактина в сыворотке крови обследуемых из всех групп представлены в таблице 1.

Средняя концентрация прокальцитонина у больных ТЛ ($2,3 \pm 0,3$ нг/мл) была выше, чем при СЛ ($1,1 \pm 0,1$ нг/мл; $p < 0,05$) и в обеих группах пациентов с легочными гранулематозами оказалась достоверно ($p < 0,05$) повышена по сравнению со здоровыми донорами, у которых данный прогормон в периферической крови ни в одном случае обнаружен вообще не был.

Средний сывороточный уровень кортизола у больных ТЛ составил $942,3 \pm 36,5$ нмоль/л, незначительно выше ($p > 0,05$), чем у пациентов с СЛ — $895,4 \pm 42,6$ нмоль/л. В то же время средние концентрации кортизола в крови больных обеих групп были существенно выше (в 1,7 и в 1,6 раза соответственно), чем у практически здоровых людей, у которых уровень этого гормона был лишь $543,2 \pm 45,5$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Средняя концентрация T_3 в группах больных ТЛ и СЛ была практически одинаковой ($1,3 \pm 0,1$ нмоль/л и $1,2 \pm 0,1$ нмоль/л соответственно; $p > 0,05$), но в обеих группах пациентов

Таблица 1

Параметры эндокринной регуляции
в сыворотке крови у обследованных (М±м)

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная группа (n=38)
Прокальцитонин, нг/мл	$2,3 \pm 0,2^*$	$1,1 \pm 0,1^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
Кортизол, нмоль/л	$942,3 \pm 36,5^*$	$895,4 \pm 42,6^*$	$543,2 \pm 45,5$
T_3 , нмоль/л	$1,3 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,1^*$	$1,7 \pm 0,1$
T_4 , нмоль/л	$78,2 \pm 4,6^*$	$67,2 \pm 8,2^*$	$97,0 \pm 1,7$
ТТГ, мЕд/л	$4,7 \pm 0,7^*$	$3,6 \pm 0,5^*$	$2,2 \pm 0,6$
Пролактин, нг/мл	$11,2 \pm 2,5^*$	$9,5 \pm 1,1^*$	$6,9 \pm 1,3$

* Различия показателей в 1-й и во 2-й группах достоверны в сравнении с данными группы контроля ($p < 0,05$ – $0,001$).

Различия показателей между 1-й и 2-й группами достоверны ($p < 0,05$).

с легочными гранулематозами оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе ($1,7 \pm 0,1$ нмоль/л; $p < 0,05$).

Аналогичные изменения наблюдались при сравнении средней концентрации T_4 в крови: в контрольной группе значение этого показателя составило $97,0 \pm 1,7$ нмоль/л, а в группах больных ТЛ и СЛ этот показатель был достоверно ($p < 0,05$) ниже — $78,2 \pm 4,6$ нмоль/л и $67,2 \pm 8,2$ нмоль/л, соответственно. Межгрупповые различия по данному параметру у пациентов с разными легочными гранулематозами оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$).

Средние уровни ТТГ в группах больных ТЛ и СЛ составили $4,7 \pm 0,7$ и $3,6 \pm 0,5$ нмоль/л соответственно ($p > 0,05$) и были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе — $2,2 \pm 0,6$ нмоль/л.

Средняя концентрация пролактина у больных достоверно выше, чем в контрольной группе ($6,9 \pm 1,3$ нг/мл; $p < 0,05$), при ТЛ она лишь незначительно превышала таковую при СЛ ($11,2 \pm 2,5$ нг/мл и $9,5 \pm 1,7$ нг/мл, соответственно, при $p > 0,05$).

Таким образом, у больных гранулематозами, особенно ТЛ, в сравнении со здоровыми донорами обнаружались признаки формирующегося, но компенсированного гипотиреоза: снижение уровней гормонов щитовидной железы при повышении уровней ТТГ и пролактина [8], а также была выявлена гиперпрокальцитонинемия и повышение концентрации кортизола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперпрокальцитонинемия имеет параллелизм со степенью ИСДА и тяжестью сопутствующих токсико-септических нарушений. Прокальцитонин, генерируемый при этом, не подвергается протеолизу в дефинитивный гормон и служит маркером воспаления, в особенности органов респираторной системы, и коррелятом степени ИСДА, причем в основном он характеризует наличие именно бактериального воспаления и нарушение барьерности последнего, так как его концентрации не повышаются сколько-нибудь значительно при большинстве вирусных и асептических, например аутоиммунных воспалений, если нет бактериальной ко-инфекции или провокации процесса бактериями [13, 42].

Наличие гиперпрокальцитонинемии при туберкулезе ранее отмечалось в ряде исследований, этому параметру при ТЛ и туберкулезном менингите некоторые авторы даже придают прогностическое значение коррелята тяжелого течения и летального исхода [31, 38].

Впрочем, при нетуберкулезных внебольничных пневмониях бактериальной этиологии и инфекционных осложнениях хронической обструктивной болезни легких в крови обнаруживались еще более высокие уровни прокальцитонина [49]. Именно поэтому данный симптом нельзя считать специфическим для туберкулезной инфекции, более того, и для дифференцировки от нетуберкулезных бронхолегочных инфекций, при которых уровни прокальцитонина, как правило, бывают еще выше. Данный маркер не все авторы считают пригодным

(хотя попытки использовать его и делались), ибо уровень этого реактанта острой фазы больше зависит от тяжести бактериального воспалительного процесса и от нарушения его локальности, чем от его конкретной этиологии [14, 18].

Даже при COVID-19 гиперпрокальцитонинемия, как упоминалось выше, отмечалась и служила неблагоприятным прогностическим фактором, хотя это и вирусное заболевание, так как была связана со степенью ИСДА и бактериальных осложнений острого респираторного дистресс-синдрома [27, 30].

Результаты нашего исследования, представленные выше, согласуются с известными сведениями об обмене прокальцитонина при ТЛ.

Вопрос об уровне прокальцитонина при СЛ в целях дифференциальной диагностики инфекционных и неинфекционных бронхолегочных заболеваний уже давно поставлен в литературе [33], но до сих пор никто на него конкретного ответа не дал, так как исследования уровня прокальцитонина при СЛ отсутствовали.

Наше исследование *впервые демонстрирует, что и при СЛ тоже имеется гиперпрокальцитонинемия*, что подкрепляет точку зрения тех авторов, которые не считают этот тест значимым в дифференциальной диагностике ТЛ.

Интерпретация этих данных может быть еще более широкой и, притом, двоякой: либо надо признать, что гиперпрокальцитонинемия — еще одно свидетельство в пользу инфекционной этиологии СЛ (см. выше), либо надо полагать несостоятельной точку зрения тех авторов, которые придают тесту на прокальцитонин исключительное значение в дифференцировке инфекционных и асептических случаев воспалений и сопутствующих им острофазных ответов [10]. Поскольку при саркоидозе часто бывает гиперкальциемия и даже применяют кальцитонин как средство терапии таких его случаев [40], не исключено, по нашему мнению, что прокальцитонин при СЛ частично имеет нейроэндокринное происхождение, и, таким образом, гиперпрокальцитонинемия при нем служит проявлением компенсаторной реакции организма против свойственного СЛ усиления активации витамина D и нарушения кальциевого-фосфатного обмена.

При системных проявлениях острого и хронического воспаления происходит параллельное осуществление других патологических процессов, в частности, ответа острой фазы и стресса. Эти процессы перераспределяют ресурсы в организме в пользу разных потребителей и различных компенсаторно-приспособительных реакций. Ответ острой фазы и стресс способствуют энергетической и пластической депривации ряда мезенхимальных клеток и соединительнотканых структур, в частности, покровов тела, опорно-двигательного аппарата [11].

Но если ответ острой фазы и системное действие цитокинов направляют эти ресурсы клеткам иммунной системы, то стресс стоит на страже метаболических интересов органов и тканей, располагающих только или преимущественно инсулинонезависимыми транспортерами глюкозы, жизненно

важных при адаптации к острой гипоксии (миокард, центральная нервная система, диафрагмальная мышца, сетчатка, печень, гонады, почки, надпочечники). Иммунокомпетентные клетки стресс также депривирует в энергетическом и пластическом отношении, как и другие соединительнотканые элементы [4, 11].

На гиперпродукцию кортизола как фактор саногенетического нейроэндокринного влияния в патогенезе туберкулеза указывалось ранее [23].

Мы интерпретируем тенденцию к гиперкортицизму при СЛ и ТЛ как результат защитного сдерживающего влияния механизмов стресса на потенциально шокогенный ответ острой фазы и проявления ИСДА. При ТЛ проявления последнего, в частности, симптомы ИСДА, были более выражены (см. выше), соответственно, выше был и уровень стрессорного, балансирующего эти провоспалительные эффекты кортизолового влияния.

Выявленное снижение уровня T_3 в крови легочных больных расценивается нами как проявление характерного для кахектических состояний (как инфекционной, так и неинфекционной этиологии) и для хронического избыточного системного эффекта провоспалительных медиаторов синдрома «низкого трийодтиронина». В условиях гиперцитокинемии и более того — ИСДА, а также дефицита ресурсов, перенаправляемых ответом острой фазы и стрессом от соматического сектора организма к органам и тканям, перечисленным выше, происходит торможение дейодирования тироксина и уменьшение эффектов наиболее активного из тироидных гормонов — трийодтиронина, дабы не усугублять депривацию и относительный энергодефицит. Подобное явление отмечено в эксперименте при действии провоспалительных аутокинов на крыс и в клинике, например, у истощенных больных и у лиц, находящихся на диализе в связи с эндогенными интоксикациями. Доказано, что более высокий уровень провоспалительных цитокинов, большая интенсивность ответа острой фазы и ИСДА коррелируют с более низкими концентрациями T_3 . При этих условиях организм как бы «не торопится» жить, снижая концентрации наиболее сильного стимулятора основного обмена — T_3 [4, 20, 35].

Отметим в связи с этим, что сходные изменения, в частности, низкий уровень трийодтиронина при эутиреозе, характерны и для некоторых аутоиммунных хронических заболеваний, например, синдрома хронической усталости/фибромиалгического энцефаломиелита [41]. И последний, и саркоидоз увязываются с наличием ASIA-синдрома как результата перенапряжения иммунной системы [7].

Повышение концентрации ТТГ при ТЛ и СЛ может свидетельствовать о том, что эутиреоз в этих группах пациентов поддерживался ценой большего напряжения компенсаторных гипоталамо-гипофизарных механизмов. Это характерно для начальных субклинических стадий тиреоидных нарушений, происходящих, в частности, при аутоиммунном тиреоидите Хасимото, и в дальнейшем часто переходит в субклинический гипотиреоз, типичный для этого заболевания [8], нередко сочетающегося с обоими изучавшимися легочными

гранулематозами [43, 47]. Зарегистрированные в группах больных ТЛ и СЛ уровни ТТГ в свете новых, основанных на популяционных когортных исследованиях, рекомендаций по сужению нормального диапазона концентраций тиреотропина до 0,3–2,5 мЕд/мл, соответствуют уровню умеренного субклинического гипотиреоза [25].

Повышение уровня пролактина в группах больных объяснялось, с нашей точки зрения, наблюдавшейся у них тенденцией к субклиническому гипотиреозу (см. выше). Повышенный уровень продукции ТТГ в этих группах, очевидно, достигался путем усиленной гипоталамической стимуляции выработки ТТГ. Тиролиберин, ответственный за усиление секреции ТТГ при компенсации гипотиреоидных состояний, является в то же самое время и выраженным пролактолиберинном, поэтому тенденция к гиперпролактинемии на фоне компенсации гипотиреоза типична [8, 15].

Характерное сочетание повышения уровня ТТГ при снижении уровней T_3 и T_4 с высоким уровнем пролактина при саркоидозе отмечали ранее и другие авторы, хотя и не связывали это с вышеописанным механизмом, малоизвестным в тот период [2].

Обнаруженная тенденция к гиперпролактинемии при легочных хронических гранулематозах, скорее всего, важна патогенетически. С одной стороны, пролактин — иммуностимулятор, причем его действие вовлекает натуральные киллеры — участники хронического гранулематозного воспаления, чья роль существенна в противоинфекционной и противоопухолевой защите. Но, с другой стороны, пролактин — активатор аутоиммунных процессов и может усиливать при хроническом гранулематозном воспалении (в том числе СЛ и ТЛ) проявления аутоиммунитета [22, 48].

Повышение уровня пролактина и ранее отмечалось при ТЛ и считалось элементом нейроиммуноэндокринных взаимодействий при этом недуге [23, 24].

Более того, белки микобактерий в эксперименте сильно стимулируют паракринную продукцию пролактина в макрофагальных клетках, что может вносить вклад в патогенез гиперпролактинемии при микобактериозах [34].

Пролактин существенно модулирует цитокиновый ответ при ТЛ, усиливая воспалительную активацию макрофагов и способствуя апоптотическим процессам в гранулемах, причем этот биорегулятор оказывает сдерживающее влияние на продукцию ряда провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-12), но способствует выработке фиброгенного ИЛ-10 [34, 36].

При саркоидозе гиперпролактинемия тоже нередка, причем далеко не всегда она сопровождается именно нейросаркоидозом с прямым вовлечением промежуточного мозга и гипофиза, СЛ без вовлечения центральной нервной системы также может протекать с гиперпролактинемией [2, 37, 45]. Очевидно, и здесь актуален вышеозначенный механизм, связанный с компенсацией гипотиреоза.

Пролактин стимулирует активацию кальцифедиола в кальцитриол [46], поэтому выявленная гиперпродукция про-

лактина носит компенсаторный характер из-за дефицита неактивной формы витамина D, характерного для ТЛ и СЛ [17].

Данное исследование подтверждает валидность гематологических показателей для оценки тяжести ИСДА, что уже отмечали ранее на модели экспериментального стеатогепатита [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное исследование пациентов с ТЛ и СЛ показало наличие синдрома избыточного системного действия провоспалительных аутокинов, более выраженного при ТЛ. При этом гранулематозное воспаление, стресс и ответ острой фазы противоречиво взаимодействуют, обмениваясь эндокринными и паракринными сигналами. Формируются субклинический гипотиреоз и гиперпролактинемия, а также повышение продукции кортизола. Повышение уровня прокальцитонина в крови отражает ИСДА. Гиперпрокальцитонинемия при СЛ выявлена впервые нами. Факт ее обнаружения при СЛ может истолковываться как свидетельство в пользу бактериальной этиологии саркоидоза. С другой стороны, он позволяет подвергнуть сомнению представление о прокальцитонине крови как маркере именно бактериального воспаления. Скорее, гиперпрокальцитонинемия — это симптом ИСДА.

Уведомление: Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, контракт 14.W03.31.0009

Funding: The work was supported by the grant of the Government of Russian Federation for state support of scientific research carried out under the supervision of leading scientists, agreement 14.W03.31.0009

ЛИТЕРАТУРА

- Беляева И.В., Чурилов Л.П., Михайлова Л.Р. и др. Исследование аутоантител к 24 антигенам при разных формах туберкулеза и саркоидозе на фоне недостаточности витамина D. *Russian Biomedical Research*. 2019; 4(1): 9–19.
- Борисова Н.К., Аметов А.С., Хачатрян Е.И. Состояние щитовидной железы у больных саркоидозом. *Пробл. туберк.* 1994; 2: 35–7.
- Даштамянц Г.А. Клиническая гематология. 4-е изд. Киев: Здоров'я; 1978.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. Изд. 3. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007.
- Костюченко А.Л., Соколов А.А. Острый эндотоксикоз. В кн.: Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. СПб.; 2001: 34–357.
- Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этиоэпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления. *Педиатр.* 2020; 11(5): 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50.
- Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний. *Вестник РАМН.* 2020; 75(3): 204–13. DOI: 10.15690/vramn1276.
- Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность. В кн. *Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики.* Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова СПб.: Медкнига-ЭлБИ; 2017: 325–39.
- Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Динамика показателей красной крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени и возможности ее коррекции. *Клиническая патофизиология.* 2017; 23(3): 66–72.
- Цогоева Л.М., Снопков Ю.П., Лаврова Е.В., Павлова Е.А. Лихорадка неясного генеза (в помощь практикующему врачу). *Медицина неотложных состояний.* 2014; 5 (60): 40–5.
- Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Изд. 5-е. СПб.: Медиздат-СПб.; 2020.
- Яблонский П.К. (ред.) Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- Abedini A., Kiani A., Emami H., Touhidi M.H. Serum Procalcitonin Level as a Predictor of Bacterial Infection in Patients with COPD Exacerbation. *Tanaffos.* 2019; 18(2): 112–7.
- Aggarwal D., Mohapatra P.R., Aggarwal P. Serum procalcitonin level: clinical significance. *Eur Respir J.* 2011; 37(3): 723. DOI: 10.1183/09031936.00132310.
- Ansari M., Almalki M.H. Primary Hypothyroidism with Markedly High Prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016; 7: 35. DOI: 10.3389/fendo.2016.00035.
- Bell N.H. Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991; 20(3): 645–54.
- Belyaeva I.V., Churilov L.P., Mikhailova L.R. et al. Vitamin D, Cathelicidin, Prolactin, Autoantibodies, and cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis versus sarcoidosis. *Israel Medical Association Journal.* 2017; 19(8): 499–505.
- Ben Amar J., Zaibi H., Bouzid K. et al. Role of procalcitonin and C-reactive protein levels: a diagnostic tool in lower respiratory tract infections. *Tunis Med.* 2016; 94(3): 176–80.
- Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(3-4): 197–202.
- Boelen A., Kwakkel J., Wiersinga W.M., Fliers E. Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake. *J Endocrinol.* 2006; 191(3): 707–14. DOI: 10.1677/joe.1.07056.
- Bohuon C.A. Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: S146–7.
- Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018; 9: 73. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00073.
- Bottasso O., Bay M., Besedovsky H., del Rey A. Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as an integrated view of disease pathology. *Neuroimmunomodulation.* 2009; 16(2): 68–77. DOI: 10.1159/000180261.

24. Bottasso O., Bay M., Besedovsky H., del Rey A. The immunoendocrine component in the pathogenesis of tuberculosis. *Scand J Immunol.* 2007; 66(2-3): 166–75. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01962.x.
25. Brabant G. Neue TSH-Normalbereiche — ab wann therapieren? *Dtsch Med Wochenschr.* 2009; 134(49): 2510–3. DOI: 10.1055/s-0029-1243054.
26. Davis T., Assicot M., Bohuon C. et al. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1994; 88: 670–1.
27. Del Sole F., Farcomeni A., Loffredo L. et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020; e13378. DOI: 10.1111/eci.13378.
28. Garg K., Saini V., Kaur J. et al. Hormonal changes and reproductive health issues in females with tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020; 67(1): 3–7. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.01.010.
29. Gerard Y., Hober D., Petitjean S. et al. High Serum Procalcitonin Level in a 4 Year old Liver Transplant Recipient with a Disseminated Candidiasis. *Infections* 23: 310-310, 19.
30. Hu R., Han C., Pei S. et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(2): 106051. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
31. Kim J., Kim S.E., Park B.S. et al. Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Factor for Tuberculosis Meningitis. *J Clin Neurol.* 2016; 12(3): 332–9. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.332.
32. Koufadaki A.M., Karavanaki K.A., Soldatou A. et al. Clinical and laboratory indices of severe renal lesions in children with febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2014; 103(9): e404–9. DOI: 10.1111/apa.12706.
33. Limper M., de Kruijff M.D., Duits A.J. et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010; 60(6): 409–16. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.03.016.
34. López-Rincón G., Mancilla R., Pereira-Suárez A.L. et al. Expression of autocrine prolactin and the short isoform of prolactin receptor are associated with inflammatory response and apoptosis in monocytes stimulated with *Mycobacterium bovis* proteins. *Exp Mol Pathol.* 2015; 98(3): 517–26.
35. Mancini A., Di Segni C., Raimondo S. et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016; 6757154. DOI: 10.1155/2016/6757154.
36. Martínez-Neri P.A., López-Rincón G., Mancilla-Jiménez R. et al. Prolactin modulates cytokine production induced by culture filtrate proteins of *M. bovis* through different signaling mechanisms in THP1 cells. *Cytokine.* 2015; 71(1): 38–44. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.08.006.
37. Munt P.W., Marshall R.N., Underwood L.E. Hyperprolactinemia in sarcoidosis: incidence and utility in predicting hypothalamic involvement. *Am Rev Respir Dis.* 1975; 112(2): 269–72. DOI: 10.1164/arrd.1975.112.2.
38. Osawa T., Watanabe M., Morimoto K. et al. Serum procalcitonin levels predict mortality risk in patients with pulmonary tuberculosis: a single-center prospective observational study. *J Infect Dis.* 2020.
39. Pokorski M. (ed.) *Clinical Research Involving Pulmonary Disorders.* Springer, 2018.
40. Rúa-Figueroa I., Gantes M. A., Erausquin C. et al. Vertebral sarcoidosis: clinical and imaging findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 31(5): 346–52. DOI: 10.1053/sarh.2002.31553.
41. Ruiz-Núñez B., Tarasse R., Vogelaar E. F. et al. Higher Prevalence of “Low T3 Syndrome” in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 97.
42. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011; 9: 107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107.
43. Semiz H., Yalcin M., Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and Hashimoto thyroiditis. *Reumatismo.* 2018; 70(2): 106–10. DOI: 10.4081/reumatismo.
44. Starshinova A., Zinchenko Y., Filatov M. et al. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunol Res.* 2018; 66(6): 737–43. DOI: 10.1007/s12026-018-9052-1.
45. Studdy P.R., Bird R., Neville E., James D.G. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol.* 1980; 33(6): 528–33. DOI: 10.1136/jcp.33.6.528.
46. Subramanian P., Chinthalapalli H., Krishnan M. et al. Pregnancy and sarcoidosis: an insight into the pathogenesis of hypercalciuria. *Chest.* 2004; 126(3): 995–8. DOI: 10.1378/chest.126.3.995.
47. Takasu N., Kinjou Y., Kouki T. et al. Rifampin-induced hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(7): 645–9. DOI: 10.1007/BF03344165.
48. Triggianese P., Perricone C., Perricone R., De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 73(1): 56–65. DOI: 10.1111/aji.12335.
49. Ugajin M., Miwa S., Shirai M. et al. Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2011; 37(2): 371–5. DOI: 10.1183/09031936.00011910.
50. Wang Q., Liu Y., Ma Y. et al. Severe hypovitaminosis D in active tuberculosis patients and its predictors. *Clin Nutr.* 2018; 37(3): 1034–40. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.04.018.
51. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38: 483–93.

REFERENCES

1. Belyaeva I.V., Churilov L.P., Mihajlova L.R. i dr. Issledovanie autoantitel k 24 antigenam pri raznyh formah tuberkuleza i sarkoidoze na fone nedostatochnosti vitamina D [Study of autoantibodies to 24 antigens in different forms of tuberculosis and sarcoidosis against the background of vitamin D deficiency]. *Russian Biomedical Research.* 2019; 4(1): 9–19. (in Russian)
2. Borisova N.K., Ametov A.S., Hachatrjan E.I. i dr. Sostojanie shhitovidnoj zhelezy u bol'nyh sarkoidozom [Status of thyroid gland in sarcoidosis patients]. *Probl. Tuberk.* 1994; (2): 35–7. (in Russian)
3. Dashtayants G.A. *Klinicheskaya gematologiya.* [Clinical hematology]. 4th Edition. Kyiv: Zdorov'ya; 1978. (in Russian)
4. Zaichik A.Sh., Churilov L.P. *Patohimija. Jendokrino-metabolicheskie narushenija. Izd-e 3-e, dopoln.* [Pathochemistry. Endocrine

- and metabolic disorders. 3rd Edition, amended]. St. Petersburg ELBI-SPb Publishers, 2007. (in Russian)
5. Kostyuchenko A.L., Sokolov A.A. Ostryy endotoksikoz [Acute endotoxemia]. V kn.: Meditsinskaya laboratornaya diagnostika. Programmy i algoritmy. St. Petersburg; 2001: 34–357. (in Russian)
 6. Nikolaev A.V., Utekhin V.I., Churilov L.P. Sravnitel'naya etio-epidemiologicheskaya karakteristika tuberkuleza i sarkoidoza legkih: klassicheskie i novye predstavleniya [Comparative etio-epidemiological characteristics of tuberculosis and lung sarcoidosis: classical and new ideas]. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020; 11(5): 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50 (in Russian)
 7. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shenfeld I. Giperstimulyatsiya immunnogo sistema kak prichina avtoimmunnykh zabolevaniy [Overstimulation of the immune system as a cause of autoimmune diseases]. *Vestnik RAMN*. 2020; 75(3): 204–13. DOI: 10.15690/vramn1276.
 8. Stroeve Yu.I., Churilov L.P. Autoimmunnyy tiroidit Hasimoto, ego posledstviya i komorbidnost' [Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Its consequences and comorbidity] In: *Rukovodstvo po avtoimmunnym zabolevaniyam dlja vrachej obshhej praktiki*. Eds: Y. Shoenfeld, P.L. Meroni, L.P. Churilov, St. Petersburg: Medkniga-ELBI Publishers, 2017: 325–39. (in Russian)
 9. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. Dinamika pokazatelej krasnoj krovi u krys pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni i vozmozhnosti ih korrektsii. [Dynamics of indicators of red blood in rats with non-alcoholic fatty liver disease and the possibility of its correction]. *Clinical Pathophysiology*. 2017; 23(3): 66–72. (In Russian)
 10. Tsogoeva L.M., Snopkov Ju.P., Lavrova E.V., Pavlova E.A. Lihoradka nejasnogo geneza (v pomoshh' praktikujushemu vrachu) [Fever of unclear genesis. For help to general practitioner]. *Meditsina neotlozhnyh sostojanij*. 2014; 5(60): 40–5. (in Russian)
 11. Churilov L.P. Obshhaja patofiziologija s osnovami immunopatologii. Izdanie 5-e. [General Pathophysiology with Fundamentals of Immunopathology. 5th edition]. St. Petersburg: Medizdat-SPb Publisher, 2020. (in Russian)
 12. Yablonskii P.K. (Ed.) Ftiziatrija. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii [Phthysiology. National Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media Publishers, 2016. (in Russian)
 13. Abedini A., Kiani A., Emami H., Touhidi M.H. Serum Procalcitonin Level as a Predictor of Bacterial Infection in Patients with COPD Exacerbation. *Tanaffos*. 2019; 18(2): 112–7.
 14. Aggarwal D., Mohapatra P.R., Aggarwal P. Serum procalcitonin level: clinical significance. *Eur Respir J*. 2011; 37(3): 723. DOI: 10.1183/09031936.00132310.
 15. Ansari M., Almalki M.H. Primary Hypothyroidism with Markedly High Prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 35. DOI: 10.3389/fendo.2016.00035.
 16. Bell N.H. Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991; 20(3): 645–54.
 17. Belyaeva I.V., Churilov L.P., Mikhailova L.R. et al. Vitamin D, Cathelicidin, Prolactin, Autoantibodies, and cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis versus sarcoidosis. *Israel Medical Association Journal*. 2017; 19(8): 499–505.
 18. Ben Amar J., Zaibi H., Bouzid K. et al. Role of procalcitonin and C-reactive protein levels: a diagnostic tool in lower respiratory tract infections. *Tunis Med*. 2016; 94(3): 176–80.
 19. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. *Isr Med Assoc J*. 2016; 18(3-4): 197–202.
 20. Boelen A., Kwakkel J., Wiersinga W.M., Fliers E. Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake. *J Endocrinol*. 2006; 191(3): 707–14. DOI: 10.1677/joe.1.07056.
 21. Bohuon C. A. Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: S146–7.
 22. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018; 9: 73. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00073.
 23. Bottasso O., Bay M., Besedovsky H., del Rey A. Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as an integrated view of disease pathology. *Neuroimmunomodulation*. 2009; 16(2): 68–77. DOI: 10.1159/000180261.
 24. Bottasso O., Bay M., Besedovsky H., del Rey A. The immunoendocrine component in the pathogenesis of tuberculosis. *Scand J Immunol*. 2007; 66(2-3): 166–75. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01962.x.
 25. Brabant G. Neue TSH-Normalbereiche--ab wann therapieren? *Dtsch Med Wochenschr*. 2009; 134(49): 2510–3. DOI: 10.1055/s-0029-1243054.
 26. Davis T., Assicot M., Bohuon C. et al. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994; 88: 670–1.
 27. Del Sole F., Farcomeni A., Loffredo L. et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020; e13378. DOI: 10.1111/eci.13378.
 28. Garg K., Saini V., Kaur J. et al. Hormonal changes and reproductive health issues in females with tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2020; 67(1): 3–7. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.01.010.
 29. Gerard Y., Hober D., Petitjean S. et al. High Serum Procalcitonin Level in a 4 Year old Liver Transplant Recipient with a Disseminated Candidiasis. *Infections* 23: 310–310, 19.
 30. Hu R., Han C., Pei S. et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(2): 106051. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
 31. Kim J., Kim S.E., Park B.S. et al. Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Factor for Tuberculosis Meningitis. *J Clin Neurol*. 2016; 12(3): 332–9. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.332.
 32. Koufakaki A.M., Karavanaki K.A., Soldatou A. et al. Clinical and laboratory indices of severe renal lesions in children with febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr*. 2014; 103(9): e404–9. DOI: 10.1111/apa.12706.
 33. Limper M., de Kruif M.D., Duits A.J. et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010; 60(6): 409–16. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.03.016.

34. López-Rincón G., Mancilla R., Pereira-Suárez A.L. et al. Expression of autocrine prolactin and the short isoform of prolactin receptor are associated with inflammatory response and apoptosis in monocytes stimulated with *Mycobacterium bovis* proteins. *Exp Mol Pathol*. 2015; 98(3): 517–26.
35. Mancini A., Di Segni C., Raimondo S. et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016; 6757154. DOI: 10.1155/2016/6757154.
36. Martínez-Neri P.A., López-Rincón G., Mancilla-Jiménez R. et al. Prolactin modulates cytokine production induced by culture filtrate proteins of *M. bovis* through different signaling mechanisms in THP1 cells. *Cytokine*. 2015; 71(1): 38–44. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.08.006.
37. Munt P.W., Marshall R.N., Underwood L.E. Hyperprolactinemia in sarcoidosis: incidence and utility in predicting hypothalamic involvement. *Am Rev Respir Dis*. 1975; 112(2): 269–72. DOI: 10.1164/arrd.1975.112.2.
38. Osawa T., Watanabe M., Morimoto K. et al. Serum procalcitonin levels predict mortality risk in patients with pulmonary tuberculosis: a single-center prospective observational study. *J Infect Dis*. 2020.
39. Pokorski M. (ed.) *Clinical Research Involving Pulmonary Disorders*. Springer, 2018.
40. Rúa-Figueroa I., Gantes M. A., Erausquin C. et al. Vertebral sarcoidosis: clinical and imaging findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 31(5): 346–52. DOI: 10.1053/sarh.2002.31553.
41. Ruiz-Núñez B., Tarasse R., Vogelaar E. F. et al. Higher Prevalence of “Low T3 Syndrome” in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 97.
42. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine*. 2011; 9: 107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107.
43. Semiz H., Yalcin M., Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and Hashimoto thyroiditis. *Reumatismo*. 2018; 70(2): 106–10. DOI: 10.4081/reumatismo.
44. Starshinova A., Zinchenko Y., Filatov M. et al. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunol Res*. 2018; 66(6): 737–43. DOI: 10.1007/s12026-018-9052-1.
45. Studdy P.R., Bird R., Neville E., James D.G. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol*. 1980; 33(6): 528–33. DOI: 10.1136/jcp.33.6.528.
46. Subramanian P., Chinthalapalli H., Krishnan M. et al. Pregnancy and sarcoidosis: an insight into the pathogenesis of hypercalciuria. *Chest*. 2004; 126(3): 995–8. DOI: 10.1378/chest.126.3.995.
47. Takasu N., Kinjou Y., Kouki T. et al. Rifampin-induced hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29(7): 645–9. DOI: 10.1007/BF03344165.
48. Triggianese P., Perricone C., Perricone R., De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73(1): 56–65. DOI: 10.1111/aji.12335.
49. Ugajin M., Miwa S., Shirai M. et al. Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011; 37(2): 371–5. DOI: 10.1183/09031936.00011910.
50. Wang Q., Liu Y., Ma Y. et al. Severe hypovitaminosis D in active tuberculosis patients and its predictors. *Clin Nutr*. 2018; 37(3): 1034–40. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.04.018.
51. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem*. 2001; 38: 483–93.