

Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды

А.А.Визель¹ ✉, С.Н.Авдеев^{2,3}, И.Ю.Визель¹, Г.Р.Шакирова¹, А.Е.Власенко⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁴ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, Проспект Строителей, 5

Резюме

Несмотря на 70 лет исследований саркоидоза, его лечение остается неопределенным. Традиционный подход заключается в назначении глюкокортикостероидов (ГКС) лицам, нуждающимся в лечении. Однако на сегодняшний день строгих схем применения системных ГКС (сГКС) не существует, а при их применении рецидивы происходят чаще, чем в случаях, когда эти препараты не назначались. **Целью** работы явилась оценка течения и исходов саркоидоза легких у пациентов, которым были назначены сГКС. **Методы.** В ретроспективное неинтервенционное исследование были включены пациенты ($n = 1\ 518$) с саркоидозом. При диспансерном наблюдении сГКС получали 493 (32,5 %) пациента, из них были отобраны больные ($n = 333$) с гистологически подтвержденным диагнозом, период наблюдения за которыми составил ≥ 1 года. Сравнивались данные на момент установления диагноза и момент проведения анализа (пациенты в дальнейшем оставались под наблюдением одних и тех же врачей). **Результаты.** Положительный эффект от сГКС (разрешение или стабилизация процесса) при наблюдении за больными в течение ≥ 1 года был достигнут только в 50 % случаев, остальным больным потребовались дополнительные курсы терапии сГКС или применение альтернативных препаратов. Отрицательная динамика чаще наблюдалась при полиорганном поражении, назначении сГКС сразу после установления диагноза без периода наблюдения и при продолжительности 1-го курса гормонотерапии < 7 мес. У 33,6 % пациентов, получавших сГКС, отмечены клинически значимые нежелательные явления, в 13,2 % случаев потребовалась отмена или замена гормонального препарата на альтернативный. Факторами, коррелирующими с развитием фиброза, наряду с пожилым возрастом, являлись повторные курсы сГКС, при этом переход на препараты 2-го ряда не был связан с нарастанием фиброза. **Заключение.** При лечении саркоидоза препаратами 1-й линии остаются сГКС. По результатам проведенной оценки рекомендуется назначать сГКС после периода наблюдения (если это позволяет состояние больного) и в течение ≥ 6 мес. В случае обострения или рецидива саркоидоза после курса сГКС последующая терапия более эффективна препаратами 2-й линии вместо повторного курса сГКС.

Ключевые слова: саркоидоз, системные глюкокортикостероиды, эффективность, фиброз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Визель А.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644

Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids

Alexander A. Vizel¹ ✉, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Irina Yu. Vizel¹, Gulnaz R. Shakirova¹, Anna E. Vlasenko⁴

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

⁴ Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Prospekt Stroiteley 5, Kemerovskaya obl., Novokuznetsk, 654005, Russia

Abstract

The treatment of sarcoidosis remains uncertain despite 70 years of studies. The conventional approach is to initiate corticosteroids in individuals who require treatment. However, to date, there are no strict dosing regimens for systemic corticosteroids (SCS), and patients who were treated with

SCS develop relapses more frequently than those who have not received these drugs. **The aim** of this work was to evaluate the course and outcomes of pulmonary sarcoidosis in patients who were prescribed systemic corticosteroids. **Methods.** The study was retrospective and noninterventional. 493 (32.5%) of 1,518 patients with sarcoidosis were prescribed corticosteroids during follow-up. Only 333 cases were selected because they had histologic confirmation and follow-up of 1 year or more. The data at the time of diagnosis and at the time of analysis were compared (patients remained under the supervision of the same physicians thereafter). **Results.** After at least one year of follow-up, the positive effect of SCS (resolution or stabilization of the process) was achieved only in half of the cases, while the rest of the patients required more courses of SCS or the use of alternative drugs. Worsening was more common when multiple organs were involved, when SCS were administered immediately after diagnosis without a follow-up period, and when the duration of the first course of hormone therapy was less than 7 months. 33.6% of patients treated with SCS had clinically significant adverse events (AEs), and 13.2% had to discontinue or replace one hormonal drug with another. Older age and repeated courses of SCS were associated with the development of fibrosis, whereas transition to second-line drugs was not. **Conclusion.** SCS remain the first-line drugs in the treatment of sarcoidosis. The analysis performed allows us to recommend them after an observation period (if the patient's condition allows it) and for at least 6 months. In case of exacerbation or recurrence of sarcoidosis after treatment with SCS, subsequent therapy with second-line drugs is more effective than a repeated course of SCS.

Key words: sarcoidosis, systemic corticosteroids, efficacy, fibrosis.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interest related to the topic of sarcoidosis.

Funding. The authors declare that this work has not been funded.

© Vigel A.A. et al., 2023

For citation: Vigel A.A., Avdeev S.N., Vigel I.Yu., Shakirova G.R., Vlasenko A.E. The course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 634–644 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мульти-системным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. Саркоидоз может поражать любой орган, но внутригрудное поражение встречается у 90 % пациентов с симметричной двусторонней внутригрудной лимфаденопатией и / или диффузными легочными поражениями [2]. Распространенность саркоидоза колеблется от 2 до 160 случаев на 100 000 населения разных стран, при этом может быть поражен практически любой орган, у > 10 % пациентов развивается прогрессирующее заболевание легких [3]. Причина прогрессирования и формирования фиброза, а также роль проводимой терапии остаются неясными. Лечение саркоидоза также остается проблемой, т. к. уровень доказательности в рекомендациях недостаточен, а спонтанная ремиссия наступает в > 50 % случаев [4]. Системные глюкокортикостероиды (сГКС) остаются терапией 1-й линии при прогрессирующем саркоидозе, за исключением случаев связанной с саркоидозом усталости, когда рекомендуются программа физической реабилитации или нейростимуляторы [5]. Однако при снижении дозы сГКС и / или завершении курса возникают обострения и рецидивы, а ретроспективные наблюдения свидетельствуют о том, что только у 20 % больных наблюдается полное разрешение процесса, у 50 % стабилизируются проявления генерализованного саркоидоза [6]. Даже при полиорганном заболевании, включая кардиальный саркоидоз, когда активная терапия не вызывает возражений, не всегда ясно, кто получит пользу от терапии или когда начинать лечение. При этом рандомизированные контролируемые исследования или крупные проспективные наблюдения, по данным которых можно было бы определить, какие препараты, в каких дозах и как долго следует применять, отсутствуют [7].

Актуальность изучения применения сГКС при саркоидозе подчеркивается по результатам недав-

но опубликованного анализа случаев саркоидоза ($n = 9\,795$) в Дании, при этом отмечена значительно более высокая смертность среди пациентов, получавших сГКС, по сравнению с таковой среди пациентов, не получавших лечения. Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту, полу, социальному положению и индексу коморбидности [8]. Решение о том, когда начинать лечение саркоидоза с помощью сГКС и / или препаратов 2-й линии, зависит от двух основных факторов – риска органной недостаточности и / или смерти и ухудшения качества жизни. Важно учитывать возможность развития нежелательных явлений (НЯ) в ответ на назначенное лечение при саркоидозе, особенно если клиническая ситуация ухудшается несмотря на лечение, при снижении дозы или завершении курса [9]. Однако в реальной практике преобладает чрезмерное и раннее назначение сГКС и недостаточная продолжительность курса, что делает актуальным дальнейшее изучение эффективности сГКС при саркоидозе. В связи с этим проведен ретроспективный анализ данных клинических наблюдений у больных саркоидозом, получавших сГКС.

Целью работы явилась оценка течения и исходов саркоидоза легких у пациентов, которым хотя бы однократно за период наблюдения были назначены сГКС.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное неинтервенционное исследование с участием пациентов ($n = 1\,518$) с саркоидозом. При включении в исследование проводились общее клиническое обследование, лабораторная диагностика (общий анализ крови, определение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинина сыворотки крови, общего кальция сыворотки крови и кальция суточной мочи), ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и селезенки, компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, спирометрия, пульсоксиметрия, гистологическое исследование. Больные постоянно находились под

наблюдением пульмонолога. В анализ включались данные, полученные на момент исследования (наблюдение не прекращалось).

В ретроспективный анализ были включены данные пациентов ($n = 1\,518$) с саркоидозом, которые наблюдались 3 пульмонологами – специалистами клинических баз Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период наблюдения сГКС получали 493 (32,5 %) пациента, из них были отобраны больные ($n = 333$), у которых имелись гистологическое подтверждение саркоидоза и данные наблюдения в течение ≥ 1 года. Сопоставлялись данные на момент установления диагноза и последней точки на момент анализа (пациенты в дальнейшем оставались под наблюдением тех же врачей).

Критерии включения в анализ:

- гистологическое подтверждение диагноза;
- наличие в анамнезе хотя бы 1 курса сГКС.

Все больные были распределены на 2 группы: 1-ю ($n = 164$) составили лица с благоприятной динамикой, 2-ю ($n = 169$) – с неблагоприятной динамикой на момент исследования. Динамика считалась положительной при полном разрешении заболевания или достижении стойкой ремиссии без изменений в течение 1 года. Кроме того, сравнивались полярные исходы – полное разрешение ($n = 79$) и фиброз ($n = 44$).

Обезличенная информация о пациентах вводилась в базу данных, созданную с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения вариационного ряда по статистике Колмогорова–Смирнова (Z_{K-C}), при нормальном распределении – расчет среднего арифметического и стандартного отклонения

$M(SD)$, в случае отличия от нормального распределения – медиана (Me) и межквартильный интервал ($Me(Q1; Q4)$). Критерий сопряженности Пирсона χ^2 и отношение шансов (ОШ) рассчитаны с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для небольших выборок (ожидаемое значение < 5) рассчитан точный критерий Фишера. Для многомерного анализа использовалась логистическая регрессия. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что среди больных саркоидозом ($n = 333$: 213 (64 %) женщин, 120 (36 %) мужчин; средний возраст – $47,02 \pm 12,7$ (15–81) года; $Z_{K-C} = 1,13$; $p = 0,1570$) 52,3 % имели степень бакалавра или магистра, 0,6 % – ученую степень, 36,3 % – диплом профессионально-технического училища, 9,6 % – аттестат средней школы, 1,2 % посещали среднюю школу, но не завершили обучение; 192 (57,7 %) пациента являлись жителями Татарстана, 141 (42,3 %) – 37 городов Российской Федерации.

Распределение рентгенологических стадий саркоидоза на момент выявления диагноза и в последней точке наблюдения показано на рис. 1. Полная рентгенологическая ремиссия достигнута в 23,7 % случаев, фиброз развился в 13,2 % случаев. За период наблюдения доля больных саркоидозом I и II стадий уменьшилась, а III стадии – несколько увеличилась. Перераспределение стадий являлось статистически значимым ($\chi^2 = 185,0$; d. f. = 16; $p < 0,001$).

Синдром Лефгрена диагностирован у 18,0 %, на момент окончания наблюдения – у 4,8 % пациентов ($\chi^2 = 65,3$; d. f. = 16; $p < 0,001$). Давность заболевания колебалась от 1 до 39 лет ($Me = 3$ (2; 7) года), а продолжительность периода наблюдения у пульмонолога – от 1 до 21 года ($Me = 3$ (1; 5) года).

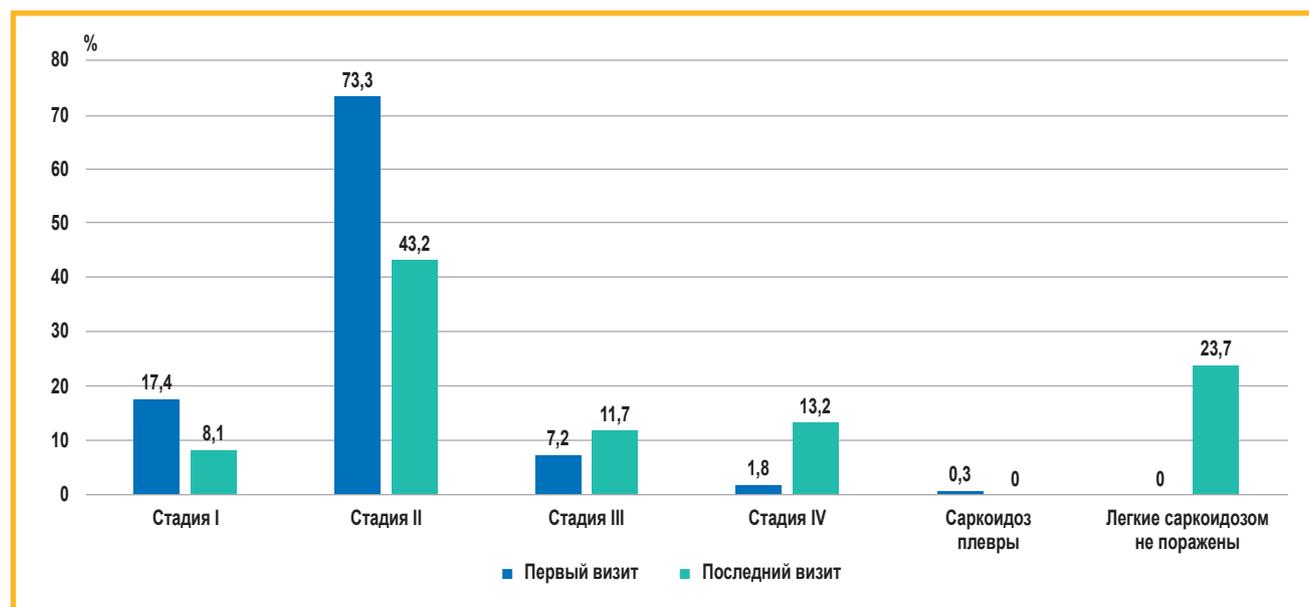


Рис. 1. Распределение рентгенологических стадий саркоидоза на момент выявления саркоидоза и в последней точке наблюдения; %
Figure 1. Distribution of X-ray stages of sarcoidosis at the time of detection of sarcoidosis and at the last observation point; %

В конечной точке данного исследования у пациентов выявлены следующие заболевания:

- саркоидоз кожи (15,6 %);
- подкожный саркоидоз (2,4 %);
- узловатая эритема (4,5 %);
- боль и припухлость суставов (24 %);
- саркоидоз сердца (1,5 %);
- саркоидный увеит (2,7 %);
- паралич Белла (0,9 %);
- саркоидоз периферических лимфатических узлов (7,8 %);
- поражение слюнных желез (0,6 %);
- поражение центральной нервной системы (1,5 %);
- нейропатия мелких волокон (3,3 %).

УЗИ селезенки выполнено у 166 пациентов, при этом в 18,1 % случаев выявлена спленомегалия, в 2,4 % – очаговые изменения. Частота семейного саркоидоза составила 3 %. Симптомы аллергии отмечены у 37,8 % пациентов, артериальная гипертензия – у 33,9 %, сахарный диабет 2-го типа – у 5,7 %, 1-го типа – у 0,3 %, несахарный диабет – у 0,3 %.

Оценка динамики состояния больных и изменения тактики на момент последней точки наблюдения представлены на рис. 2. Частота благоприятного течения заболевания достигала в сумме 49,2 %.

В 69,4 % случаев сГКС были назначены не ранее чем через 4 мес. с момента установления диагноза, в 30,6 % – сразу после; 64,3 % пациентов получили 1 курс сГКС, 22,2 % – 2 курса; 9,6 % – 3 курса; 3,3 % – 4 курса; 0,6 % – 5 курсов.

Начальная доза колебалась от 5 до 90 мг (25 (20; 30) мг), максимальная доза в период наблюдения также составляла 5–90 мг в сутки (30 (25; 30) мг).

Продолжительность 1-го курса составила 1–72 мес. (8 (4; 12) мес.).

При применении сГКС НЯ отсутствовали у 12,3 % пациентов, у 40,8 % отмечены клинически незначимые НЯ, у 33,6 % – клинически значимые, при которых коррекция не требовалась, у 13,2 % – НЯ, при которых требовались либо снижение дозы, либо отмена препарата.

На протяжении всего периода наблюдения пациенты наряду с сГКС получали различные сопутствующие препараты, частота приема которых представлена на рис. 3.

В табл. 1 представлено сравнение показателей пациентов, получавших сГКС, с положительной и отрицательной динамикой (однофакторный анализ). Результаты многомерного анализа представлены на рис. 4. Различий по полу и возрасту не отмечено. Выявлены различия между пациентами исследуемых групп по длительности заболевания и распространенности внелегочных поражений, не подтвержденных однако результатами многомерного анализа. Отмечено, что благоприятными были 1 курс сГКС по сравнению с повторными, а также переход на препараты 2-го ряда. Положительный ответ на гормональную терапию реже встречался у пациентов, которым сГКС были назначены сразу после установления диагноза на срок ≤ 6 мес., а также в случаях внелегочных проявлений саркоидоза.

Сравнительная характеристика пациентов, у которых процесс в легких полностью разрешился, а также лиц, у которых развился легочный фиброз (одномерный анализ), приведена в табл. 2.

Факторами, связанными с развитием фиброза, явились пожилой возраст, длительность заболевания,

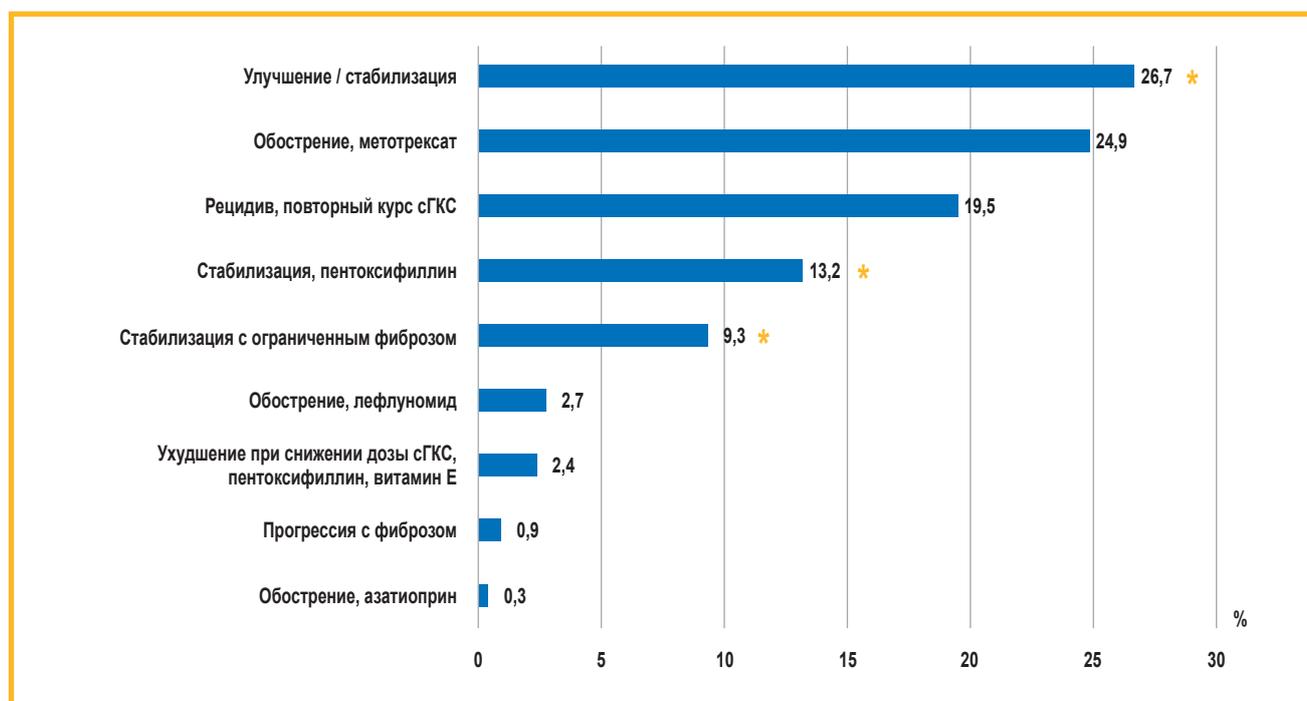


Рис. 2. Оценка динамики состояния пациентов и изменения тактики на момент последнего пункта наблюдения за больными; %
Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; благоприятное течение заболевания отмечено звездочкой (всего 49,2 %).

Figure 2. Evaluation of the state of patients over time and changes in treatment tactics at the time of the last point of observation of patients; %
Note: Favorable disease courses are marked with an asterisk (49.2% in total).

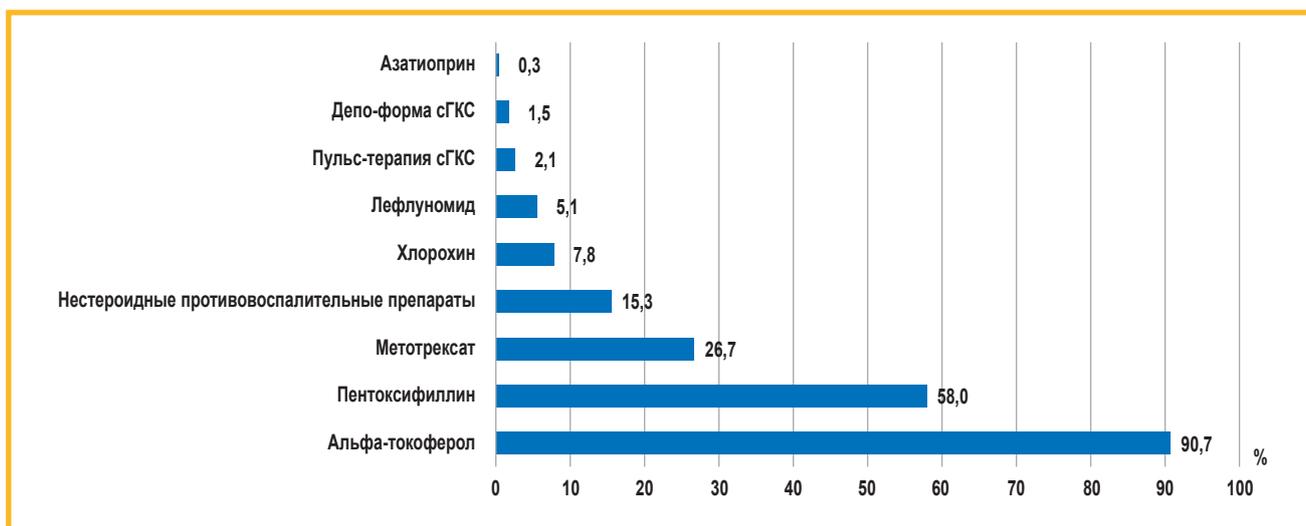


Рис. 3. Частота использования различных сопутствующих препаратов у пациентов с саркоидозом, получавших системные глюкокортикостероиды в разные периоды лечения; %

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Figure 3. The frequency of use of various concomitant drugs in patients with sarcoidosis who received SCS at different points of treatment; %

Таблица 1
Характеристика пациентов с саркоидозом с благоприятной (n = 164) и неблагоприятной (n = 169) динамикой при применении системных глюкокортикостероидов; n (%)

Table 1
Characteristics of patients with sarcoidosis with favorable (n = 164) and unfavorable (n = 169) changes against the use of systemic corticosteroids; n (%)

Параметры	Благоприятная динамика	Неблагоприятная динамика	Статистическая значимость*		ОШ (95 %-ный ДИ)
			χ^2	p	
Пол:					
• мужской	61 (37,2)	59 (34,9)	0,19	0,66	1,10 (0,70–1,73)
• женский	103 (62,8)	110 (65,1)			
Возраст, годы:					
• до 60	138 (84,1)	133 (78,7)	1,6	0,20	1,43 (0,82–2,51)
• 60 и старше	26 (15,9)	36 (21,3)			
Срок болезни, годы:					
• < 5	109 (66,5)	86 (50,9)	8,3	0,004	1,91 (1,22–2,98)
• ≥ 5	55 (33,5)	83 (49,1)			
Стадия при выявлении:					
• I	32 (19,5)	26 (15,4)	3,4	0,49	–
• II	114 (69,5)	130 (76,9)			
• III	13 (7,9)	11 (6,4)			
• IV	4 (2,4)	2 (1,2)			
Саркоидоз плевры					
	1 (0,6)	0			
Стадия в конечной точке:					
• I	14 (8,5)	13 (7,7)	34,4	< 0,001	–
• II	56 (34,1)	88 (52,1)			
• III	17 (10,4)	22 (13,0)			
• IV	16 (9,8)	28 (16,6)			
• 0	61 (37,2)	18 (10,7)			
Синдром Лефгрена при выявлении:					
• отсутствует	140 (84,5)	133 (78,7)	2,5	0,11	1,58 (0,89–2,79)
• присутствует	24 (14,6)	36 (21,3)			
Синдром Лефгрена в конечной точке:					
• отсутствует	159 (97)	158 (93,5)	2,2	0,14	2,2 (0,75–6,52)
• присутствует	5 (3,0)	11 (6,5)			
Внелегочные поражения:					
• отсутствуют	121 (73,8)	105 (62,1)	5,2	0,02	1,72 (1,08–2,74)
• присутствуют	43 (26,2)	64 (37,9)			

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 639

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 638

Сопутствующие заболевания:					
• отсутствуют	68 (41,5)	68 (40,2)	0,05	0,82	1,05 (0,68–1,63)
• присутствуют	96 (58,5)	101 (59,8)			
Статус курения:					
• курят	133 (81,1)	141 (83,4)	0,31	0,58	0,85 (0,48–1,50)
• не курят	31 (18,9)	28 (16,6)			
Факторы риска:					
• нет	71 (43,3)	79 (46,7)			
• химические	27 (16,5)	32 (18,9)			
• работа с детьми	14 (8,5)	6 (3,6)			
• работа в медицине	18 (11,0)	21 (12,4)			
• экстремальный климат	2 (1,2)	1 (0,6)	6,4	0,71	–
• органическая пыль	11 (6,7)	6 (3,6)			
• неорганическая пыль	12 (7,3)	15 (8,9)			
• радиация	1 (0,6)	1 (0,6)			
• электромагнитное излучение	2 (1,2)	2 (1,2)			
• стресс	6 (3,7)	6 (3,6)			
Назначение сГКС:					
• при выявлении	39 (23,8)	63 (37,3)	7,1	0,008	0,53 (0,33–0,85)
• ≥ 3 мес. после выявления	125 (76,2)	106 (62,7)			
Длительность 1-го курса, мес.:					
• ≤ 6	35 (21,3)	85 (50,3)	29,1	< 0,001	0,28 (0,17–0,44)
• ≥ 7	129 (78,7)	84 (49,7)			
Число курсов сГКС:					
• 1	144 (87,8)	70 (41,4)			8,81 (4,6–16,8)**
• 2	14 (8,5)	60 (35,5)	78,6	< 0,001	13,4 (5,4–33,0)**
• ≥ 3	6 (3,7)	39 (23,1)			
Альфа-токоферол:					
• не назначен	22 (13,4)	9 (5,3)	6,5	0,01	2,8 (1,22–6,18)
• назначен	142 (86,6)	160 (94,7)			
Эфферентная терапия:					
• не назначена	149 (90,9)	122 (72,2)	19,1	< 0,001	3,8 (2,04–7,18)
• назначена	15 (9,1)	47 (27,8)			
Пентоксифиллин:					
• не назначен	79 (48,2)	61 (36,1)	5,0	0,03	1,7 (1,06–2,55)
• назначен	85 (51,8)	108 (63,9)			
Метотрексат:					
• не назначен	154 (93,9)	90 (53,3)	70,2	< 0,001	13,5 (6,6–27,42)
• назначен	10 (6,1)	79 (46,7)			
Лефлуноמיד:					
• не назначен	162 (98,8)	154 (91,1)	–	0,002	7,9 (1,78–35,07)
• назначен	2 (1,2)	15 (8,9)			

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; сГКС – системные глюкокортикостероиды; * – для качественного сравнения данных использовался критерий χ^2 (p) или точный критерий Фишера (p); ** – 2 курса vs 1 курса.

Note: *, the χ^2 test (p) or Fisher's exact test (p) was used for qualitative comparison of data; **, 2 courses vs 1 course.

отсутствие синдрома Лефгрена на момент установления диагноза, а также повторные курсы сГКС.

Начальная противотуберкулезная терапия чаще проводилась у больных с последующим развитием фиброза, но разница не достигала статистической значимости. Результаты многофакторного анализа представлены на рис. 5. Связь возраста пациента и длительности заболевания с развитием фиброза не была подтверждена, однако связь развития фиброза с количеством курсов сГКС и отсутствием синдрома Лефгрена на момент установления диагноза оставалась статистически значимой.

Обсуждение

Продемонстрировано, что положительный эффект сГКС (разрешение или стабилизация процесса) при наблюдении больных в течение ≥ 1 года достигнут лишь в 50 % случаев, остальным больным потребовались дополнительные курсы терапии сГКС или применение альтернативных препаратов. Неблагоприятная динамика чаще встречалась при полиорганном поражении, начале применения сГКС сразу после установления диагноза без периода наблюдения и при продолжительности 1-го курса гормонотерапии

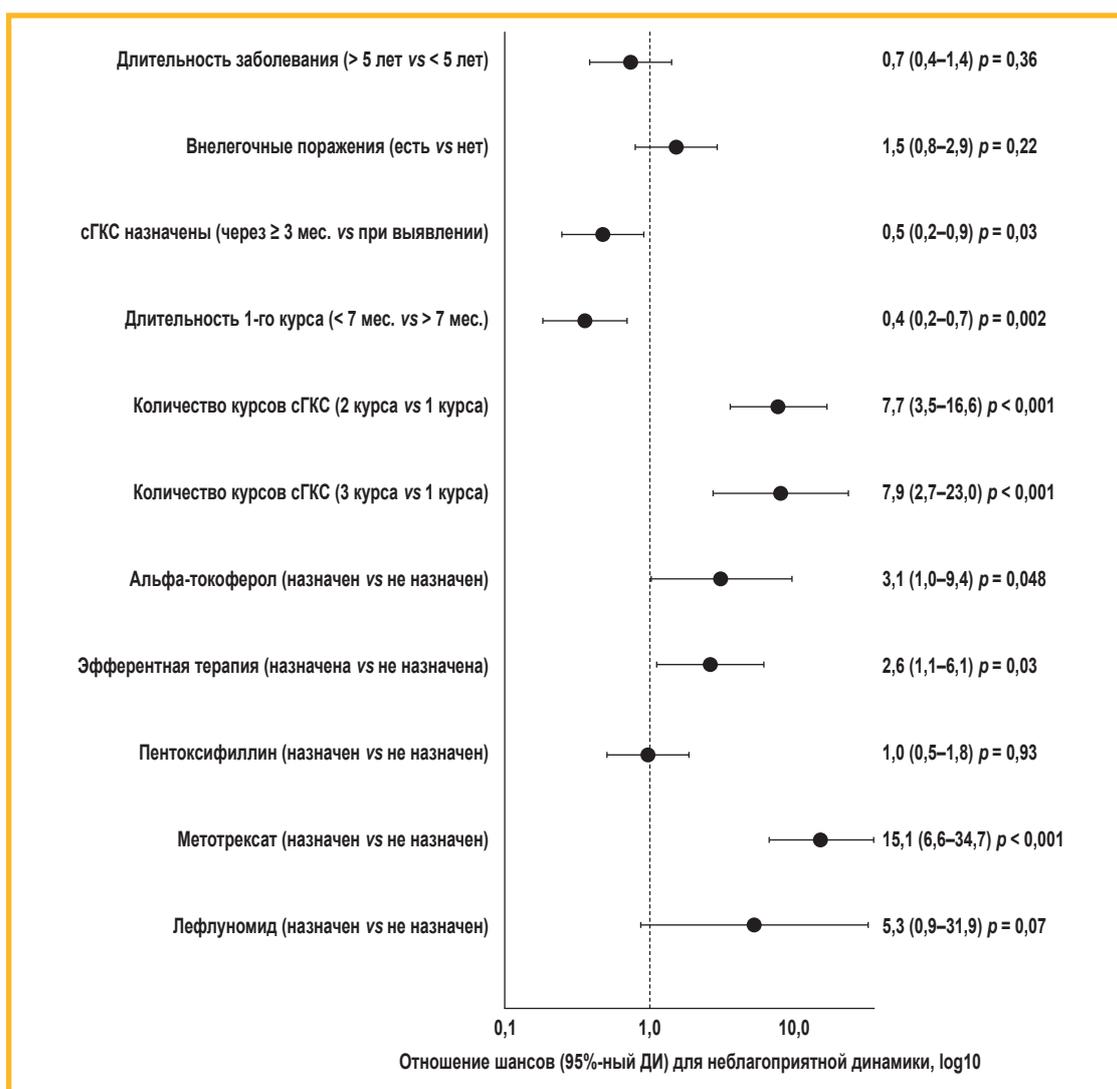


Рис. 4. Многофакторный анализ неблагоприятной динамики. Скорректированное отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал были рассчитаны при использовании логистической регрессии

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Figure 4. Multivariate analysis for unfavorable changes of the patient state. The adjusted odds ratio and 95%CI were calculated using logistic regression

Таблица 2

Показатели, характеризующие больных саркоидозом с полной ремиссией (n = 79) и формированием легочного фиброза (n = 44); n (%)

Table 2

Characteristics of patients with sarcoidosis with complete remission (n = 79) and with the formation of pulmonary fibrosis (n = 44); n (%)

Параметры	Полное выздоровление	Развитие фиброза	Статистическая значимость*		ОШ (95%-ный ДИ)
			χ ²	p	
Пол:					
• мужской	30 (38)	20 (45,5)	0,65	0,42	0,83 (0,39–1,74)
• женский	49 (62)	24 (54,5)			
Возраст, годы:					
• до 60	67 (84,8)	30 (68,2)	4,7	0,03	2,60 (1,07–6,30)
• 60 и старше	12 (15,2)	14 (31,8)			
Продолжительность заболевания, годы:					
• < 5	39 (49,4)	12 (27,3)	5,7	0,02	2,60 (1,17–5,77)
• ≥ 5	40 (50,6)	32 (72,7)			
Синдром Лефгрена при выявлении:					
• отсутствует	60 (75,9)	41 (93,2)	5,7	0,02	0,23 (0,06–0,83)
• присутствует	19 (24,1)	3 (6,8)			

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 641

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 640

Внелегочные поражения:					
• отсутствуют	60 (75,9)	27 (61,4)	2,9	0,09	1,98 (0,89–4,41)
• присутствуют	19 (24,1)	17 (38,6)			
Семейный саркоидоз:					
• отсутствует	77 (97,5)	41 (93,2)	1,3	0,25	2,82 (0,45–17,5)
• присутствует	2 (2,6)	3 (6,8)			
Сопутствующие заболевания:					
• отсутствуют	33 (41,8)	14 (31,8)	1,19	0,28	1,53 (0,70–3,34)
• присутствуют	46 (58,2)	30 (68,2)			
Статус курения:					
• курят	59 (74,7)	35 (79,5)	0,37	0,54	0,75 (0,31–1,84)
• не курят	20 (25,3)	9 (20,5)			
Факторы риска:					
• нет	40 (50,5)	18 (40,9)	7,5	0,49	–
• химические	13 (16,5)	10 (22,7)			
• работа с детьми	5 (6,3)	1 (2,3)			
• работа в медицине	6 (7,6)	7 (15,0)			
• органическая пыль	6 (7,6)	1 (2,3)			
• неорганическая пыль	6 (7,6)	4 (9,1)			
• радиация	1 (1,3)	1 (2,3)			
• электромагнитное излучение	0	1 (2,3)			
• стресс	2 (2,5)	1 (2,3)			
Противотуберкулезные препараты:					
• не получали	62 (78,5)	30 (68,2)	1,6	0,28	1,70 (0,74–3,90)
• получали	17 (21,5)	14 (31,8)			
Назначение сГКС:					
• при выявлении	20 (25,3)	15 (34,1)	1,1	0,30	0,66 (0,29–1,46)
• ≥ 3 мес. после выявления	59 (74,7)	29 (65,9)			
Начальная доза сГКС, мг:					
• ≤ 15	11 (13,9)	8 (18,2)	0,39	0,53	0,73 (0,27–1,97)
• > 15	68 (86,1)	36 (81,8)			
Начальная доза сГКС, мг:					
• ≤ 25	45 (57,0)	24 (54,5)	0,07	0,80	1,10 (0,52–2,31)
• > 25	34 (43,0)	20 (45,5)			
Длительность 1-го курса, мес.:					
• ≤ 6	20 (25,3)	17 (38,6)	2,38	0,12	0,54 (0,24–1,19)
• ≥ 7	59 (74,7)	27 (61,4)			
Количество курсов сГКС:					
• 1	62 (78,5)	19 (43,2)	16,2	< 0,001	3,91 (1,46–10,48)**
• 2	10 (12,7)	12 (27,3)			6,10 (2,10–17,41)**
• ≥ 3	7 (8,8)	13 (29,5)			
Альфа-токоферол:					
• не назначен	5 (6,3)	3 (6,8)	0,01	0,92	0,92 (0,21–4,16)
• назначен	74 (93,7)	41 (93,2)			
Эфферентная терапия:					
• не назначена	72 (91,1)	35 (79,2)	3,4	0,07	2,64 (0,90–7,70)
• назначена	7 (8,9)	9 (20,5)			
Пентоксифиллин:					
• не назначен	33 (41,8)	15 (34,1)	0,7	0,40	1,39 (0,64–2,99)
• назначен	46 (58,2)	29 (65,9)			
Метотрексат:					
• не назначен	61 (77,2)	30 (68,2)	1,2	0,27	1,58 (0,69–3,61)
• назначен	18 (22,8)	14 (31,8)			
Лефлуноמיד:					
• не назначен	76 (96,2)	40 (90,9)	1,5	0,25	2,53 (0,54–11,9)
• назначен	3 (3,8)	4 (9,1)			

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; сГКС – системные глюкокортикостероиды; * – для качественного сравнения данных использовался критерий χ^2 (p) или точный критерий Фишера (p); ** – 2 курса vs 1 курса.

Note: *, the χ^2 test (p) or Fisher's exact test (p) was used for qualitative comparison of data; **, 2 courses vs 1 course.

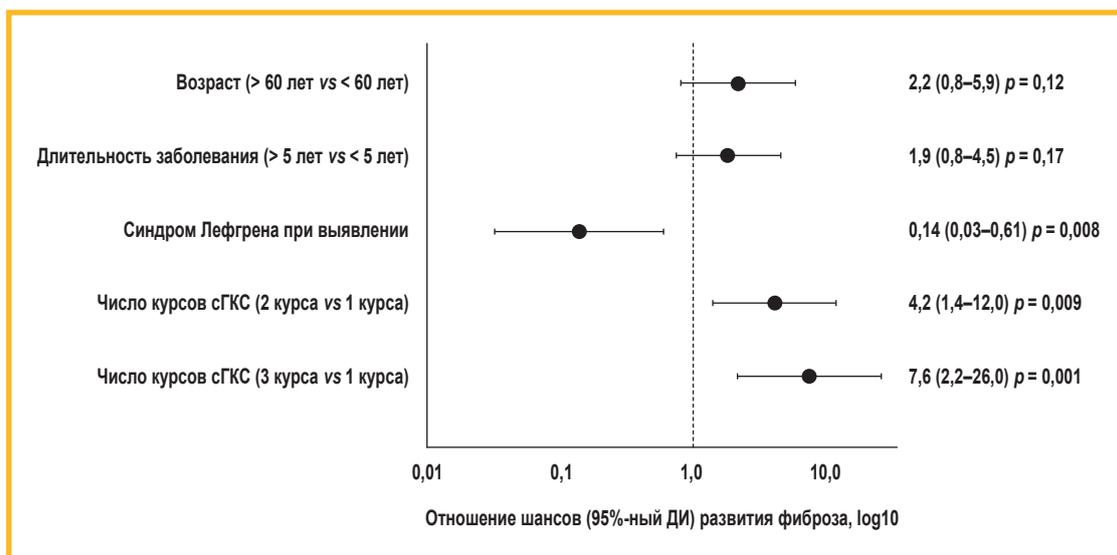


Рис. 5. Многофакторный анализ развития фиброза. Скорректированное отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал были рассчитаны с использованием логистической регрессии

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; ДИ – доверительный интервал.

Figure 5. Multivariate analysis of the development of fibrosis. Adjusted odds ratio and 95% confidence interval were calculated using logistic regression

< 7 мес., что подтверждается данными литературы. Несмотря на то, что в настоящее время сГКС остаются препаратами 1-й линии при лечении прогрессирующего саркоидоза, их эффективность далеко не однозначна [6]. Однако подчеркивается важность выбора правильных показаний для назначения сГКС и продолжения терапии, а также сопоставления рисков прогрессирования заболевания и развития НЯ [10].

Полученные данные о снижении вероятности благоприятного эффекта сГКС при введении сразу после установления диагноза полностью согласуются с результатами исследования, выполненного в Японии. Во всех случаях обострений и рецидивов саркоидоза сГКС назначались при первичном установлении диагноза [11]. Клинически значимые НЯ выявлены у 33,6 % получавших сГКС, еще у 13,2 % НЯ привели к отмене или замене гормонального препарата на альтернативный. Это согласуется с результатами удаленного мониторинга состояния пациентов с помощью приложения на смартфоне. О приеме лекарств от саркоидоза сообщили 437 (71,2 %) из 614 участников, 244 (46,4 %) из 526 пациентов сообщили о побочных эффектах лекарств, чаще всего связанных с преднизолоном [12].

Проблема снижения дозы сГКС до 7,5 мг в эквиваленте преднизолона в течение 6 мес. являлась предметом исследований при генерализованном саркоидозе с поражением сердца, при этом наилучшие результаты были получены при добавлении на этом этапе метотрексата или инфликсимаба. Минимальная эффективная суточная доза преднизолона при монотерапии составила 14 мг [13].

По данным крупного исследования, проведенного в Японии, среди более чем 2,5 тыс. случаев саркоидоза формирование фиброзирующего саркоидоза обнаружено только у 10 пациентов, а оптимальная начальная доза составила 30 мг в эквиваленте преднизолона [14]. Кроме того, пациенты с саркоидозом могут быть невосприимчивы к терапии сГКС, что чаще

всего связано с тем фактом, что симптомы не всегда связаны с активными саркоидными гранулемами [15]. Возобновление и прогрессирование процесса часто описывалось при снижении дозы или по завершении применения сГКС [16].

Международными экспертами ранее подчеркивалось, что при лечении саркоидоза следует учитывать полиорганное поражение, не ограничиваясь контролем только над легочным процессом [17]. С этой точки зрения добавление или переход на препараты 2-го ряда (в первую очередь, метотрексат) может быть более перспективным, чем повторные курсы сГКС при обострении и рецидиве [6]. Это положение подтверждено также результатами настоящего исследования, при этом показано, что наряду с пожилым возрастом больных, повторные курсы сГКС являлись факторами развития фиброза, в то время как переход на препараты 2-го ряда не был связан с нарастанием фиброза. Средний ДИ для пациентов всей клинической базы составил 5,3 %, а для лиц, получавших сГКС, – 13,2 %. По данным американских исследователей, развитием фиброза сопровождается до 20 % случаев саркоидоза, превращая обычно доброкачественное заболевание в потенциально летальное [18]. С этой точки зрения следует вновь обратиться к рациональности позиции, согласно которой, пациентам с саркоидозом «высокого риска» (быстрое прогрессирование, полиорганное поражение) рекомендуется назначать препараты 2-го ряда на фоне снижения дозы сГКС [19]. В пользу более широкого применения метотрексата свидетельствуют данные исследования, 89 % участников которого принимали преднизолон и 70 % – метотрексат, при этом частота НЯ в 1-й группе составила 78 %, а во 2-й – 49 % [20].

Преимущества исследования. Преимуществами исследования являлись большая выборка пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом из различных учреждений разных городов России

(это исключает влияние исследователей на назначение первичного лечения примерно в 50 % случаев), а также наличие четких критериев включения в исследование. Все пациенты в дальнейшем находились под наблюдением 3 пульмонологов с личным участием в осмотре каждого пациента.

Ограничения исследования. Одним из ограничений исследования является его наблюдательный характер, а также отсутствие следующих факторов:

- группы сравнения, в которой больные не получали ГКС;
- биопсии второго органа;
- единого эксперта-морфолога, который мог бы оценить гранулематозный процесс;
- единого эксперта-рентгенолога, который мог бы оценить результаты КТ (использовались описания участков рентгенологов и просмотр всех КТ пульмонологами).

Заключение

При лечении саркоидоза препаратами 1-й линии остаются сГКС, назначение которых можно рекомендовать после периода наблюдения (если это позволяет состояние больного) в течение ≥ 6 мес. В случае обострения или рецидива саркоидоза после курса сГКС более эффективна последующая терапия препаратами 2-й линии вместо повторных курсов сГКС.

Литература / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian).
2. Sève P., Pacheco Y., Durupt F. et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells*. 2021; 10 (4): 766. DOI: 10.3390/cells10040766.
3. Belperio J.A., Shaikh F., Abtin F.G. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis: a review. *JAMA*. 2022; 327 (9): 856–867. DOI: 10.1001/jama.2022.1570.
4. Obi O.N., Saketkoo L.A., Russell A.M., Baughman R.P. Sarcoidosis: updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 991783. DOI: 10.3389/fmed.2022.991783.
5. Judson M.A. The treatment of sarcoidosis: translating the European respiratory guidelines into clinical practice. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 451–460. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000896.
6. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (6): 2004079. DOI: 10.1183/13993003.04079-2020.
7. Obi O.N., Lower E.E., Baughman R.P. Controversies in the treatment of cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2022; 39 (2): e2022015. DOI: 10.36141/svdl.v39i2.13136.
8. Sikjaer M.G., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A. Sarcoidosis-related mortality and the impact of corticosteroid treatment: a population-based cohort study. *Respirology*. 2022; 27 (3): 217–225. DOI: 10.1111/resp.14202.
9. Drent M., Jessurun N.T., Wijnen P.A. et al. Drug-induced comorbidities in patients with sarcoidosis. *Curr. Opin Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 468–477. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000889.
10. Wilsher M.L. Friend or foe? Corticosteroids in sarcoidosis. *Respirology* 2022; 27 (3): 190–191. DOI: 10.1111/resp.14219.
11. Murata O., Suzuki K., Takeuchi T., Kudo A. Incidence and baseline characteristics of relapse or exacerbation in patients with pulmonary sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2021; 38 (3): e2021026. DOI: 10.36141/svdl.v38i3.11327.
12. Chu B., O'Connor D.M., Wan M. et al. Quality of life and physical activity in 629 individuals with sarcoidosis: prospective, cross-sectional study using smartphones (Sarcoidosis App). *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022; 10 (8): e38331. DOI: 10.2196/38331.
13. Judson M.A., Adelstein E., Fish K.M. et al. Outcomes of prednisone-tapering regimens for cardiac sarcoidosis: A retrospective analysis demonstrating a benefit of infliximab. *Respir. Med.* 2022; 203: 107004. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.107004.
14. Sawahata M., Yamaguchi T. Imaging findings of fibrosis in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2022; 39 (2): e2022018. DOI: 10.36141/svdl.v39i2.12995.
15. Goldman C., Judson M.A. Corticosteroid refractory sarcoidosis. *Respir. Med.* 2020; 171: 106081. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106081.
16. El Jammal T., Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M. et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020; 16: 323–345. DOI: 10.2147/TCRM.S192922.
17. Baughman R.P., Barriuso R., Beyer K. et al. Sarcoidosis: patient treatment priorities. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (4): 00141–2018. DOI: 10.1183/23120541.00141-2018.
18. Bonham C.A., Streck M.E., Patterson K.C. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (5): 484–491. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000301.
19. Vorselaars A.D.M., Culver D.A. Hit-hard and early versus step-up treatment in severe sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 461–467. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000906.
20. Kahlmann V., Moor C.C., Veltkamp M., Wijsenbeek M.S. Patient reported side-effects of prednisone and methotrexate in a real-world sarcoidosis population. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211031935. DOI: 10.1177/14799731211031935.

Поступила: 09.06.23

Принята к печати: 02.08.23

Received: June 09, 2023

Accepted for publication: August 02, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Aleksandr A. Vizel, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 1954; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины

имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health

of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Визель Ирина Юрьевна – д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

Irina Yu. Vigel, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

Шакирова Гульназ Ринатовна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного

ного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 884-30-39; e-mail: adeleashakirova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

Gulnaz R. Shakirova, Candidate of Medicine, Assistant, Phthysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (917) 884-30-39; e-mail: adeleashakirova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

Власенко Анна Евгеньевна – к. т. н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (384) 345-48-73; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Anna E. Vlasenko, Candidate of Engineering, Lecturer, Department of Medical Cybernetics and Informatics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (384) 345-48-73; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Участие авторов

Авдеев С.Н., Визель А.А. – концептуализация, окончательное редактирование

Авдеев С.Н., Визель А.А., Визель И.Ю. – методика

Визель А.А., Власенко А.Е. – формальный анализ

Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. – проведение исследований

Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Визель А.А. – сбор данных

Визель А.А., Визель И.Ю. – первоначальная черновая подготовка, написание статьи

Авдеев С.Н., Визель И.Ю. – написание, рецензирование и редактирование статьи

Визель И.Ю. – администрирование проекта

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N., Vigel A.A. – conceptualization, final editing

Avdeev S.N., Vigel A.A., Vigel I.Yu. – methodology

Vigel A.A., Vlasenko A.E. – formal analysis

Vigel A.A., Vigel I.Yu., Shakirova G.R. – research

Vigel I.Yu., Shakirova G.R., Vigel A.A. – data collection

Vigel A.A., Vigel I.Yu. – initial draft preparation, writing

Avdeev S.N., Vigel I.Yu. – writing, reviewing, and editing the article

Vigel I.Yu. – project administration

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.