



В поиске факторов формирования фиброзирующего саркоидоза: оценка следования клиническим рекомендациям

А.А. ВИЗЕЛЬ¹, С.Н. АВДЕЕВ^{2,3}, И.Ю. ВИЗЕЛЬ¹, Г.Р. ШАКИРОВА^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, РФ

⁴ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение пациентов с саркоидозом, у которых наступила полная ремиссия, с пациентами, у кого развился фиброз легких, поиск причин различного течения заболевания, а также оценка влияния следования клиническим рекомендациям на формирование легочного фиброза при саркоидозе.

Материал и методы. Проанализированы данные 459 пациентов с саркоидозом легких, у которых по данным КТ ОГК наступила полная ремиссия (группа Ремиссия – 373 пациента), либо развился фиброз легких (группа Фиброз – 86 пациентов).

Результаты. При сравнении установлено: в группе Фиброз пациенты были старше, доля женщин была меньше, реже в дебюте присутствовал синдром Лефгрена, больные чаще получали противотуберкулезную терапию, а также ИГКС, СГКС, СГКС без периода наблюдения, повторные курсы СГКС, метотрексат, лефлуномид, тактика реже соответствовала клиническим рекомендациям. Спонтанные ремиссии саркоидоза редко сопровождалась развитием фиброза. При сравнении подгрупп с предварительной стратификацией копия-пара по (20/20) пациентов (исходно II стадия саркоидоза, ФЖЕЛ \geq 70% от должной) не было значимых различий по полу, возрасту, синдрому Лефгрена при выявлении, сопутствующей патологии, курению, частоте назначения СГКС, но частота следования клиническим рекомендациям была 95% в подгруппе из группы ремиссии, и только 35% – в подгруппе из группы фиброз.

Ключевые слова: саркоидоз, фиброзирование, ремиссия, лечение, клинические рекомендации.

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. В поиске факторов формирования фиброзирующего саркоидоза: оценка следования клиническим рекомендациям // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 66–78. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>

In Search for Factors Contributing to Fibrosing Sarcoidosis: Assessment of Compliance with Clinical Guidelines

A.A. VIZEL¹, S.N. AVDEEV^{2,3}, I.YU. VIZEL¹, G.R. SHAKIROVA^{1,4}

¹ Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Pulmonology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare sarcoidosis patients with complete remission to the patients who developed pulmonary fibrosis, search for causes of a different course of the disease, and assess the impact of adherence to clinical guidelines on the development of pulmonary fibrosis in sarcoidosis.

Subjects and Methods. The data of 459 patients who according to chest CT data had complete remission (373, Remission Group) or developed fibrosis (86, Fibrosis Group) were analyzed.

Results. The comparison revealed that patients in Fibrosis Group were older, the proportion of women was lower, Lefgren's syndrome at onset was less common, patients more often received anti-tuberculosis therapy, as well as inhaled glucocorticosteroids, systemic glucocorticosteroids, and systemic glucocorticosteroids with no observation period, repeated courses of systemic glucocorticosteroids, methotrexate, leflunomide, and treatment tactics were less likely to comply with clinical recommendations. Spontaneous remissions of sarcoidosis were rarely associated with the development of fibrosis. When comparing subgroups with preliminary stratification of copy pairs (20/20) of patients (initially stage II sarcoidosis, FEV1 \geq 70% of normal value), there were no significant differences in gender, age, Lefgren's syndrome at the detection, concomitant pathology, smoking, frequency of SGS prescription, but the

frequency of adherence to clinical recommendations was 95% in the subgroup from Remission Group and only 35% in the subgroup from Fibrosis Group.

Key words: sarcoidosis, fibrosis, remission, treatment, clinical guidelines.

For citation: Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. In search for factors contributing to fibrosing sarcoidosis: assessment of compliance with clinical guidelines. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 66–78. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>

Для корреспонденции:
Визель Александр Андреевич
E-mail: lordara@inbox.ru

Correspondence:
Aleksandr A. Vizel
Email: lordara@inbox.ru

Введение

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [3]. Неказеозные гранулемы могут спонтанно разрешаться примерно в 60% случаев в течение 2-3 лет, а фиброз легких, поражающий до 20% пациентов с саркоидозом, выделяется как основная причина смерти [5]. Расширение исследований фиброза вполне логично связано с появлением как минимум двух молекул, способных замедлять этот процесс при заболеваниях с прогрессирующим фиброзом – нинтеданиба и пирфенидона [19], но эти исследования и воздействия посвящены конечной точке событий, тогда как не менее логично искать истоки ухудшения прогноза. В России проведение профилактического лучевого обследования, флюорографии позволяет выявлять саркоидоз у бессимптомных пациентов [2]. Недавно были опубликованы результаты ретроспективного анализа подтвержденных трансбронхиальной биопсией случаев саркоидоза стадии I, согласно которому через 2 года у 69,8% произошла спонтанная регрессия заболевания, а у 30,2% были рентгенологические доказательства стабильности. Все пациенты оставались бессимптомными и не требовали терапевтического вмешательства в течение двух лет [17]. Системные глюкокортикостероиды (СГКС) признаны оптимальным средством начальной терапии, но только для пациентов с прогрессирующим жизнеугрожающим течением саркоидоза и значимым снижением качества жизни [9, 15]. Обзоры работ последних лет свидетельствуют, что пациенты с саркоидозом имеют повышенную смертность в течение 18-летнего периода наблюдения, и особенно высока смертность у пациентов, получавших СГКС, в сравнении с когортой, не получавшей гормоны [16]. Имеются данные о том, что лечение кортикостероидами может снизить вероятность спонтанного разрешения саркоидоза, в соответствии с иммунологической гипотезой,

согласно которой гранулематозное воспаление необходимо для выведения предполагаемого этиологического антигена [13]. Прогноз фиброзирующего течения саркоидоза и его прогрессирования вариабелен и надежных прогностических критериев пока не разработано [14].

Цель исследования

Сравнение пациентов с саркоидозом, у которых наступила полная ремиссия, с теми, у кого развился фиброз легких, поиск причин различного течения заболевания, а также оценка влияния следования клиническим рекомендациям на формирование легочного фиброза при саркоидозе.

Материалы и методы

В период с 1998 по 2024 гг. было обследовано 2587 пациентов с саркоидозом (855 мужчин и 1732 женщины). Наблюдение пациентов до 2003 года проводилось в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере Минздрава Татарстана, а позже – в Республиканской клинической больнице Минздрава Татарстана (оба учреждения третьего уровня оказания медицинской помощи). В ходе наблюдения были отобраны 459 пациентов, у которых по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) наступила полная ремиссия (группа Ремиссия – 373 пациента), либо развился фиброз (группа Фиброз – 86 пациентов). Критериями фиброза были 4 варианта изменений на КТ ОГК, одобренные международным Дельфийским соглашением [8]. Критериями следования клиническим рекомендациям были: наличие периода наблюдения не менее 3 месяцев; начальная доза СГКС не менее 25 мг (0,5 мг на кг) и длительность курса со снижением дозы не менее 10 месяцев [3]. Всем больным проводились общее клиническое, лабораторное, функциональное обследования, запрашивались медицинские документы за период с момента выявления заболевания и фиксировались две точки – выявление и либо фиброзирование, либо ремиссия. Сбор, хранение и статистическая обработка данных проводились в программе SPSS-18

(IBM, США). Нормальность распределения рядов оценивали по статистике Z Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные параметра были представлены средним значением и стандартной ошибкой средней, а сравнение между группами проводили по критерию Стьюдента для независимых вариантов. В распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал, а при сравнении использовали непараметрическую статистику с расчетом U Манна-Уитни и критерия W Вилкоксона. При сравнении частот двух явлений рассчитывали критерий сопряженности Хи-квадрат Пирсона и отношение шансов. При малом числе наблюдений рассчитывали точный критерий Фишера (ТКФ). При сравнении частот трех и более событий или признаков рассчитывали критерий Краскела-Уоллеса. Значимым принимались различия $p < 0,05$.

Результаты исследований

Первичный анализ пациентов с различным исходом – группа Ремиссия и группа Фиброз. На первом этапе было проведено сопоставление данных пациентов в этих группах (табл. 1). Среди мужчин, включенных в исследование, частота этих исходов была 73,5% против 26,5%, а среди женщин – 85,1%

против 14,9%. В группе Ремиссия женщин было 70,2%, а мужчин 29,8%, в группе Фиброз – 46,2% и 53,2% соответственно. Ремиссия значимо чаще наступала у женщин, чем у мужчин. Возраст как мужчин, так и женщин имел нормальное распределение. Средние значения возраста были значимо выше в группе Фиброз.

В большинстве случаев обращение к пульмонологу происходило позже, чем первичное обращение к врачу и выявление саркоидоза. Длительность заболевания была значимо выше в группе Фиброз. Время наблюдения у пульмонолога не имело нормального распределения, медиана в группе Ремиссия была больше, чем в группе Фиброз. Пациенты в группах значимо различались по лучевым стадиям на момент первичного выявления: в группе Ремиссия было больше пациентов со стадией I, чем в группе Фиброз, в группе Фиброз больше пациентов со стадиями III и IV. Это позволяет предположить, что пациенты с последующим фиброзом были выявлены поздно. Синдром Лефгрена при выявлении СЛ был значимо чаще в группе Ремиссия (27,1%), чем в группе Фиброз (8,1%). Среди пациентов с синдромом Лефгрена в дебюте СЛ в группе Фиброз значимо чаще СГКС были назначены в первый год заболевания (71,4%) по сравнению с группой Ремиссия (31,7%).

Таблица 1. Сопоставление параметров в группах пациентов с саркоидозом легких (СЛ)

Table 1. Comparison of parameters in groups of patients with pulmonary sarcoidosis (PS)

Параметры	Группы		Значимость различий
	Ремиссия, n=373	Фиброз, n=86	
Мужчины абс. (%)	111 (29,8)	40 (46,2)	$\chi^2 = 8,89; p=0,003$ ОШ=0,49 (0,30; 0,79)
Женщины абс. (%)	262 (70,2)	46 (53,5)	
Возраст, годы	43,64±0,59	50,93±1,31	$p=0,0001$
Длительность болезни (от первичного выявления), годы M±m	3,31±0,17	7,16±0,77	$p=0,0001^*$
Срок наблюдения у пульмонолога, годы [интерквартильный интервал]	2 [1; 3]	1 [0; 5,25]	$p = 0,05^*$
Стадия при выявлении СЛ абс. (%)			$\chi^2 = 50,558^{**}$ $p=0,0001$
0	4 (1,1%)	0	
I	146 (39,1%)	9 (10,5%)	
II	207 (55,5%)	53 (61,6%)	
III	16 (4,3%)	10 (11,6%)	
IV	0	14 (16,3%)	
Синдром Лефгрена при выявлении абс. (%)			$\chi^2 = 13,93; p=0,0001$ ОШ=0,24 (0,11; 0,53)
не было	272 (72,9%)	79 (91,9%)	
был	101 (27,1%)	7 (8,1%)	
Среди пациентов с синдромом Лефгрена при выявлении, n=101			
ГКС в 1-ый год абс. (%)			$\chi^2 = 4,59; ТКФ=0,045$ ОШ=5,39 (1,0; 29,3)
нет	69 (68,3%)	2 (28,6%)	
да	32 (31,7%)	5 (71,4%)	
Абс. (%)			$\chi^2 = 4,12; ТКФ=0,064$ ОШ=4,52 (0,94; 21,68)
ожидание или без ГКС	78 (77,2%)	3 (42,9%)	
сразу ГКС	23 (22,8%)	4 (57,1%)	

*использованы статистики U Манна-Уитни и W Вилкоксона

** критерий Краскела-Уоллеса

* Mann-Whitney U and Wilcoxon W statistics were used

** Kruskal-Wallis test

Таблица 2 (продолжение)

Параметры	Группы		Значимость различий
	Ремиссия, n=373 абс. (%)	Фиброз, n=86 абс. (%)	
Градации ИМТ: менее 18,5 кг/м ² 18,5-24,99 кг/м ² 25 кг/м ² и выше	8 (2,1) 154 (41,3) 211 (56,6)	8 (9,3) 34 (39,5) 44 (51,2)	$\chi^2 = 1,942^{**}$ $p=0,163$
ФЖЕЛ: 80%д и выше ниже, чем 80% д	354 (95,9%) 19 (5,1%)	34 (39,5%) 52 (60,5%)	$\chi^2 = 163,87$; $p=0,0001$
ФЖЕЛ: ниже 50% д 50-79% д 80-120% д более 120% д	2 (0,5%) 17 (4,6%) 298 (79,9%) 56 (15,0%)	13 (15,1%) 40 (46,5%) 31 (36,0%) 2 (2,4%)	$\chi^2 = 122,087$; ** $p=0,0001$
Сатурация: 95% и выше менее 95%	373 (100%) 0	68 (79,1%) 18 (20,9%)	$\chi^2 = 81,256$; $p=0,0001$
DLco: ≥ 80% < 80%	73 (80,2%) 18 (19,8%)	5 (50,0%) 5 (50,0%)	$\chi^2=4,679$; d.f.=1 ТКФ=0,046
СОЭ мм/час	9 [5; 15]	14 [6; 24,5]	$p=0,0001^*$
СОЭ мм/час: норма > 15	288 (79,3%) 75 (20,7%)	48 (59,3%) 33 (40,7%)	$\chi^2 = 14,505$; $p=0,0001$
Лимфопения: норма лимфоцитоз	12 (3,3%) 264 (72,3%) 89 (24,4%)	9 (11,0%) 58 (70,7%) 15 (18,3%)	$\chi^2 = 4,475$; ** $p=0,034$
Моноцитопения: норма моноцитоз	33 (9,0%) 301 (82,5%) 31 (8,5%)	8 (9,8%) 61 (74,4%) 13 (15,9%)	$\chi^2 = 1,566$; ** $p=0,211$
Индекс Кребса	1,81 [1,42; 2,45]	1,98 [1,54; 3,00]	$p=0,024^*$
Тромбоцитопения: норма тромбоцитоз	4 (2,2%) 173 (95,1%) 5 (2,7%)	1 (1,6%) 61 (96,8%) 1 (1,6%)	$\chi^2 = 0,032$; ** $p=0,859$
Гемоглобин г/л: < 120 120-150 более 150	56 (16,6%) 233 (69,1%) 48 (14,2%)	15 (18,8%) 47 (58,8%) 18 (22,5%)	$\chi^2 = 0,718$; ** $p=0,397$
Гипокальциемия: норма гиперкальциемия	43 (24,3%) 124 (70,1%) 10 (5,6%)	8 (12,5%) 51 (79,7%) 5 (7,8%)	$\chi^2 = 0,718$; ** $p=0,052$
Гипокальцийурия: норма гиперкальцийурия	7 (17,5%) 29 (72,5%) 4 (10,0%)	8 (22,2%) 20 (55,6%) 8 (22,2%)	$\chi^2 = 0,265$; ** $p=0,607$
АПФ ЕД: ≤ 70 > 70	9 (100%) 0	11 (52,4%) 10 (47,6%)	$\chi^2 = 6,429$; $p=0,011$
ИГА: снижен норма повышен	2 (6,1%) 29 (87,9%) 2 (6,1%)	0 30 (85,7%) 5 (14,3%)	$\chi^2 = 2,615$; ** $p=0,106$
ИГГ: снижен норма повышен	0 32 (97,0%) 1 (3,0%)	0 30 (85,7%) 5 (14,3%)	$\chi^2 = 2,635$; ** $p=0,105$
ИГМ: снижен норма повышен	1 (3,0%) 27 (81,8%) 5 (15,2%)	0 27 (77,1%) 8 (22,9%)	$\chi^2 = 1,029$; ** $p=0,310$
Группа крови: первая 0(I) вторая A(II) третья B(III) четвертая AB(IV)	73 (27,0%) 95 (35,2%) 90 (33,3%) 12 (4,5%)	20 (29,9%) 24 (35,8%) 17 (25,4%) 6 (9,0%)	$\chi^2 = 0,103$ ** $p=0,748$
Резус фактор: Rh(+) Rh(-)	238 (88,1%) 32 (11,9%)	57 (85,1%) 10 (14,9%)	$\chi^2 = 0,465$; $p=0,495$

Примечание: в строках, выделенных серым, указаны медиана и квартили.

*использованы статистики U Манна-Уитни и W Уилкоксона

** критерий Краскела-Уоллиса

Note: The rows highlighted in gray indicate the median and quartiles.

*Mann-Whitney U and Wilcoxon W statistics were used

** Kruskal-Wallis test

По данным УЗИ, в группе Фиброз гепатомегалия и спленомегалия встречались значительно чаще, чем в группе Ремиссия. Значения, характеризующие состояние внешнего дыхания, имели нормальное распределение в обеих группах и были значительно ниже у пациентов группы Фиброз. Доля пациентов с повышенной СОЭ была значительно выше в группе Фиброз, чем в группе Ремиссия. Лимфопения также чаще была при фиброзе, при этом выше были значения индекса Кребса. Значимых различий по уровню кальция в моче и крови между группами не было. Активность АПФ крови была выше в группе Фиброз, что свидетельствовало о сохранении активности процесса. Общие иммуноглобулины крови (ИГ) между группами значительно не различались.

Сопоставление лечения. Ошибочная противотуберкулезная терапия имела место у 23,3% пациентов группы Фиброз и у 10,2% группы Ремиссия ($p=0,001$). Пациенты группы Фиброз также значительно чаще получали ИГКС – 40,7% против 10,2% ($p=0,0001$), СГКС – 74,4% против 28,2% ($p=0,0001$), чаще гормоны были назначены без начального наблюдательного периода (44,2% против 13,9%, $p=0,0001$), чаще получали 2 и более курсов СГКС (54,8% против 21,0%, $p=0,0001$), реже в лечении врачи следовали федеральным клиническим рекомендациям – 22,1% против 78,8% ($p=0,0001$). В то же время по частоте назначения начальной дозы 25 мг/сут. и более группы не различались – 72,0% против 74,2% ($p=0,789$). Пациентам группы Фиброз значительно чаще, чем в группе Ремиссия назначался метотрексат как среди всех пациентов – 31,4% против 5,9% ($p=0,0001$), так и среди тех, кто не получал СГКС – 8,7% против 1,1% (ТКФ=0,052).

Частота назначений витамина Е (89,5% против 92,2%) и пентоксифиллина (60,5% против 55,0%)

между группами не различалась ($p>0,1$). Такие параметры, как доза витамина Е и длительность его приема в месяцах, не имели нормального распределения и не различались между группами. Однако при сопоставлении с основной терапией частота приема витамина Е пациентами в группе Фиброз была ниже, чем таковая в группе Ремиссия, среди не получавших СГКС (78,3% против 92,5%, ТКФ=0,036), среди не получавших СГКС и метотрексат (76,2% против 92,4%, ТКФ=0,027), среди не получавших СГКС, метотрексат, ИГКС и пентоксифиллин (44,4% против 84,5%, ТКФ=0,011). То есть значимость приема витамина Е нарастала по мере исключения более агрессивных методов терапии. Частота приема пентоксифиллина не различалась при исключении других методов лечения.

Далее для проверки положений, установленных по данным всех пациентов, включенных в исследуемые группы, были проведены сравнения показателей между подгруппами, сформированными при различных вариантах более строгих выборок из групп.

Проведен анализ подгрупп пациентов, стратифицированных по наличию подтвержденного биопсией диагноза СЛ, у которых ремиссия или фиброзирование развились не ранее 3 лет наблюдения, и при обращении к пульмонологу не было IV стадии саркоидоза. Подгруппа из группы Ремиссия составила 119 пациентов, подгруппа из группы Фиброз – 34 пациента. Анализ показателей представлен в табл. 3. Пациенты подгруппы Фиброз были значительно старше, и женщин было меньше, чем в подгруппе Ремиссия. Значимых различий по лучевым стадиям при первом обращении к пульмонологу между подгруппами не было. Наличие синдрома Лефгрена фиксировалось значительно чаще в подгруппе Ремиссия. Частота

Таблица 3. Показатели в подгруппах Ремиссия и Фиброз на момент обращения к пульмонологу со сроком заболевания не менее 3 лет с момента выявления

Table 3. Parameters in Remission and Fibrosis subgroups at the time of referral to a pulmonologist with the disease duration of at least 3 years from the time of diagnosis

Показатели	Подгруппа Ремиссия, n=119 абс. (%)	Подгруппа Фиброз, n=34 абс. (%)	Значимость различий
Мужчины Женщины	33 (27,7%) 86 (72,3%)	16 (47,1%) 18 (52,9%)	$\chi^2 = 4,53; p=0,033$ ОШ=0,43 (0,20; 0,95)
Возраст, годы (M±m)	40,4±0,9	45,9±1,8	$p=0,008$
Лучевые Стадии СЛ:			
I	27 (22,7%)	5 (14,7%)	$\chi^2=1,853$ ** $p=0,173$
II	85 (71,4%)	25 (73,5%)	
III	7 (5,9%)	4 (11,8%)	
С. Лефгрена:			
нет	92 (77,3%)	33 (97,1%)	$\chi^2=6,897; d.f.=1$ ТКФ=0,006
есть	27 (22,7%)	1 (2,9%)	
Сопут. заболевания:			
нет	31 (26,1%)	3 (8,8%)	$\chi^2=4,541; d.f.=1$ ТКФ=0,036
есть	88 (73,9%)	31 (91,2%)	
Аллергия:			
нет	79 (66,4%)	23 (67,6%)	$\chi^2=0,019; d.f.=1$ $p=0,891$
есть	40 (33,6%)	11 (32,4%)	
Курение:			
нет	86 (72,3%)	27 (79,4%)	$\chi^2=0,699; d.f.=1$ $p=0,403$
есть	33 (27,7%)	7 (20,6%)	

Таблица 3 (продолжение)

Показатели	Подгруппа Ремиссия, n=119 абс. (%)	Подгруппа Фиброз, n=34 абс. (%)	Значимость различий
COVID-19:			
нет	7 (36,8%)	10 (58,8%)	$\chi^2=1,739$; d.f.=1 $p=0,187$
был	12 (63,2%)	7 (41,2%)	
Внелегочный саркоидоз:			
нет	79 (66,4%)	19 (55,9%)	$\chi^2=1,267$; d.f.=1 $p=0,260$
есть	40 (33,6%)	15 (44,1%)	
Без синдрома Лефгрена внелегочные проявления:			
нет	39 (42,4%)	19 (57,6%)	$\chi^2=2,252$; d.f.=1 $p=0,133$
есть	53 (57,6%)	14 (42,4%)	
ФЖЕЛ %д (M±m)	97,9±1,5	89,1±3,6	$p=0,01$
ОФВ1%д (M±m)	97,0±1,5	83,8±3,5	$p=0,0001$
ОФВ1/ЖЕЛ % (M±m)	82,1±0,8	76,7±1,6	$p=0,002$
ПСВ %д (M±m)	105,7±2,0	92,7±5,0	$p=0,005$
ФЖЕЛ:			
80% д и выше	105 (88,2%)	25 (73,5%)	$\chi^2=4,477$; d.f.=1 $p=0,034$
< 80% д	14 (11,8%)	9 (26,5%)	
ОФВ1:			
80% д и выше	101 (84,9%)	24 (70,6%)	$\chi^2=3,610$; d.f.=1 $p=0,057$
< 80% д	18 (15,1%)	10 (29,4%)	
Инд.Генслера:			
≥ 70%	109 (91,6%)	29 (85,3%)	$\chi^2=1,188$; d.f.=1 $p=0,276$
< 70%	10 (8,4%)	5 (14,7%)	
ПСВ д:			
80% и выше	107 (89,9%)	24 (70,6%)	$\chi^2=8,024$; d.f.=1 $p=0,005$
< 80%	12 (10,1%)	10 (29,4%)	
Сатурация:			
95% выше	111 (93,3%)	33 (97,1%)	$\chi^2=0,683$; d.f.=1 ТНФ=0,685
менее 95%	8 (6,7%)	1 (2,9%)	
DLco:			
≥ 80%	42 (79,2%)	4 (44,4%)	$\chi^2=4,866$; d.f.=1 ТНФ=0,042
< 80%	11 (20,8%)	5 (55,6%)	
Гипокальциемия:			
норма	18 (26,1%)	7 (29,2%)	$\chi^2=0,268^{**}$ $p=0,605$
гиперкальциемия	42 (60,9%)	15 (62,5%)	
	9 (13,0%)	2 (8,3%)	
Гипокальциурия:			
норма	3 (11,5%)	4 (19,0%)	$\chi^2=0,892^{**}$ $p=0,345$
гиперкальциурия	17 (65,4%)	14 (66,7%)	
	6 (23,1%)	3 (14,3%)	
Са мочи:			
норма	4 (57,1%)	3 (75%)	$\chi^2 = 0,351$; ТНФ=1,0
гиперкальциурия	3 (42,9%)	1 (25%)	
Селезенка:			
норма	21 (67,7%)	18 (85,7%)	$\chi^2 = 2,167$; ТНФ=0,198
поражена	10 (32,3%)	3 (14,3%)	
Селезенка размер:			
норма	24 (77,4%)	19 (90,5%)	$\chi^2 = 1,491$; ТНФ=0,283
спленомегалия	7 (22,6%)	2 (9,5%)	
Длинник селезенки, мм (M±m)	112,9±2,8	109,1±3,4	$p=0,375$
Тромбоцитопения:			
норма тромбоцитов	3 (4,6%)	0	$\chi^2=0,241^{**}$ $p=0,624$
тромбоцитоз	57 (87,7%)	29 (100%)	
	5 (7,7%)	0	

Примечание: в строках, выделенных серым,
указаны средние показатели.
** критерий Краскела-Уоллиса

Note: The rows highlighted in gray indicate
the median parameters.
** Kruskal-Wallis test

сопутствующих заболеваний была выше при фиброзирующем варианте саркоидоза – 91,2% против 73,9% (ТНФ=0,036), тогда как по частоте курения (27,7% против 20,6%) подгруппы не различались. Семейный саркоидоз был у 1 пациента в подгруппе ремиссии и у 2 – в подгруппе фиброз, ввиду малого числа случаев давать оценку было сложно. В период пандемии COVID-19 и позднее 36 пациентов были

под наблюдением пульмонолога. Значимого различия ввиду малого числа наблюдений установлено не было, хотя в подгруппе ремиссии доля пациентов, перенесших ее, была выше.

Средние исходные значения параметров спирометрии форсированного выдоха были в пределах нормальных значений, но у пациентов подгруппы фиброза они были значимо ниже. Следует отметить,

что ниже был и индекс Генслера, что свидетельствовало об отсутствии ограничительных нарушений при первом обращении к пульмонологу. При сравнении частоты снижения этих показателей ниже минимальных нормальных значений у пациентов подгруппы фиброз частота снижения была выше, но статистически значимая разница была только для ФЖЕЛ и ПСВ. Снижение диффузионной способности легких значимо чаще встретилось в подгруппе фиброз. Значимых различий в отклонениях от нормы концентраций кальция в крови и в моче между подгруппами не было.

Изменения паренхимы селезенки в подгруппе Ремиссия были чаще, чем в подгруппе Фиброз (32,3%

против 14,3%), как и спленомегалия (22,6% против 9,5%). Средние размеры селезенки значимых различий не имели. Не было различий по группам крови АВ(0) и резус-фактору, по значениям общих иммуноглобулинов А, М, G крови.

Сопоставление лечения подгрупп выявило различия по многим параметрам (табл. 4). Пациенты подгруппы фиброз несколько чаще, чем в подгруппе ремиссия ошибочно получали противотуберкулезные препараты (29,4% против 16,0%, $p=0,078$), но значимость различий была на уровне тенденции. В то же время значимо чаще эти пациенты получали ИГКС, СГКС, метотрексат, лефлуномид, эфферентную терапию, N-ацетилцистеин, тогда как

Таблица 4. Особенности лечения подгрупп больных СЛ

Table 4. Specific parameters of treatment in the subgroups of PS patients

Показатели	Подгруппа Ремиссия, n=119 абс. (%)	Подгруппа Фиброз, n=34 абс. (%)	Значимость различий
Противотуберкулезные ПП: не получали получали	100 (84%) 19 (16%)	24 (70,6%) 10 (29,4%)	$\chi^2=3,112$; d.f.=1 $p=0,078$ ОШ=2,19 (0,90;5,32)
ИГКС: не получали получали	105 (88,2%) 14 (11,8%)	20 (58,8%) 14 (41,2%)	$\chi^2=15,300$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=5,25 (2,17;12,68)
СГКС: не получали получали	73 (61,3%) 46 (38,7%)	9 (26,5%) 25 (73,5%)	$\chi^2=12,93$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=4,41 (1,89;10,28)
СГКС: нет /наблюдение стартовая СГКС	101 (84,9%) 18 (15,1%)	22 (64,7%) 12 (35,3%)	$\chi^2=6,82$; d.f.=1 $p=0,009$ ОШ=3,06 (1,29;7,26)
КР: не выполнены выполнены	30 (25,2%) 89 (74,8%)	24 (70,6%) 10 (29,4%)	$\chi^2=23,84$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=0,14 (0,06;0,33)
СГКС: доза менее 25 мг ≥25 мг	7 (15,2%) 39 (84,8%)	5 (19,2%) 21 (80,8%)	$\chi^2=0,193$; d.f.=1 ТНФ=0,746 ОШ=0,75 (0,21;2,67)
СГКС: < 10 мес ≥ 10 мес	25 (54,3%) 21 (45,7%)	13 (50,0%) 13 (50,0%)	$\chi^2=0,126$; d.f.=1 $p=0,723$ ОШ=1,19 (0,45;3,12)
СГКС: один курс повторные курсы	34 (73,9%) 12 (26,1%)	6 (23,1%) 20 (76,9%)	$\chi^2=17,39$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=9,44 (3,01;29,09)
Метотрексат: не получали получали	102 (85,7%) 17 (14,3%)	20 (58,8%) 14 (41,2%)	$\chi^2=11,84$; d.f.=1 $p=0,001$ ОШ=4,20 (1,79;9,87)
Лефлуномид: не получали получали	116 (97,5%) 3 (2,5%)	26 (76,5%) 8 (23,5%)	$\chi^2=17,49$; d.f.=1 $p=0,0001$ ОШ=11,90 (2,95;47,93)
Эфферентная терапия: не получали получали	115 (96,6%) 4 (3,4%)	29 (85,3%) 5 (14,7%)	$\chi^2=6,15$; d.f.=1 ТНФ=0,026 ОШ=4,96 (1,25;19,63)
N-ацетилцистеин: не получали получали	106 (89,1%) 13 (10,9%)	23 (67,6%) 11 (32,4%)	$\chi^2=9,18$; d.f.=1 $p=0,002$ ОШ=3,90 (1,55;9,79)
НПВС: не получали получали	98 (82,4%) 21 (17,6%)	31 (91,2%) 3 (8,8%)	$\chi^2=1,56$; d.f.=1 ТНФ=0,289 ОШ=0,45 (0,13;1,62)
Хлорохины: не получали получали	114 (95,8%) 5 (4,2%)	32 (94,1%) 2 (5,9%)	$\chi^2=0,171$; d.f.=1 ТНФ=0,652 ОШ=1,43 (0,26;7,69)
Пентоксифиллин: не получали получали	35 (29,4%) 84 (70,6%)	8 (23,5%) 26 (76,5%)	$\chi^2=0,453$; d.f.=1 $p=0,501$ ОШ=1,35 (0,56;3,28)
Альфа-токоферол: не получали получали	9 (7,6%) 110 (92,4%)	0 34 (100%)	$\chi^2=2,732$; d.f.=1 ТНФ=0,208 ОШ=1,31 (1,19;1,43)

по частоте назначения пентоксифиллина, витамина E, НПВС, хлорохинов различий не было.

Представленный выше статистический анализ позволил сделать следующие предварительные заключения:

- пациенты с фиброзирующим течением были старше, доля женщин была меньше, чем при ремиссиях, у них значительно реже дебют болезни сопровождался синдромом Лефгрена, они не различались по частоте перенесенной ранее COVID-19, параметры спирометрии форсированного выдоха были значимо ниже, равно как частота снижения DLco;
- по лечению пациенты с фиброзированием чаще получили курс противотуберкулезной терапии, ИГКС, СГКС, СГКС без периода наблюдения, повторные курсы СГКС, метотрексат, лефлуноמיד, реже тактика назначения лечения соответствовала клиническим рекомендациям.

Далее был проведен анализ показателей в группах с разным исходом СЛ с использованием еще одного статистического приема копия-пара, с выравниванием пола, лучевой стадии заболевания и значений ФЖЕЛ.

Сопоставление подгрупп копия-пара (К-П) из групп Ремиссия и Фиброз. Было отобрано по 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) из групп Фиброз и Ремиссия, у которых была гистологическая верификация диагноза, вторая лучевая стадия при выявлении, значения ФЖЕЛ были не ниже 70% от должных.

Подгруппы (К-П) не различались по полу, возрасту, наличию синдрома Лефгрена при выявлении, сопутствующей патологии, курению, значениям ФЖЕЛ. Однако по ОФВ1, ПСВ и ОФВ1/ФЖЕЛ исходные данные пациентов в подгруппе (К-П) Фиброз были ниже (табл. 5). Частота снижения этих

Таблица 5. Данные больных подгрупп (К-П) групп Ремиссия и Фиброз на момент обращения к пульмонологу

Table 5. Data of patients in subgroups (K-P) of Remission and Fibrosis Groups at the time of referral to a pulmonologist

Показатели ФВД	Подгруппа (К-П) группы Ремиссия, n=20 M±m	Подгруппа (К-П) группы Фиброз, n=20 M±m	Значимость различий p
ФЖЕЛ %д	93,6±3,1	93,7±3,4	0,968
ОФВ1%д	96,3±3,1	86,0±2,9	0,02
ОФВ1/ЖЕЛ %	82,8±1,1	76,1±1,8	0,003
ПСВ %д	112,4±3,0	93,9±5,0	0,003

показателей ниже нормальных значений не достигала статистической значимости. То есть ранние признаки обструкции встретились чаще у пациентов подгруппы (К-П) группы Фиброз. Это были единственные различия с подгруппой (К-П) группы Ремиссия.

Основные различия были выявлены в назначенном лечении (табл. 6). СГКС получали 55% пациентов с ремиссией и 65% с последующим фиброзом. Значимым оказалось различие в соблюдении клинических рекомендаций – в 95% случаев в подгруппе (К-П) группы Ремиссия и 35% в подгруппе (К-П) группы Фиброз. Среди пациентов с фиброзированием, которым были назначены СГКС, только в 1 случае врачи оценили их эффект как «стойкий, положительный», а в подгруппе с последующей ремиссией – в 54,5%. Повторные курсы СГКС были назначены в 78,6% при последующем фиброзировании, а при ремиссиях только в 27,3%. Во всех случаях ремиссии (100%) назначению СГКС предшествовал период активного наблюдения, а при развитии фиброза – только в 55% случаев. Переход на препараты второго ряда (метотрексат или лефлуноמיד) в исследовании копия-пара утратил значимую разницу, а лефлуноמיד ни один пациент с ремиссией не получал.

Обсуждение полученных результатов. Проведенная работа подтвердила ранее известные положения о том, что фиброз при саркоидозе является его неблагоприятным исходом. Оценка фиброза легких по данным КТ была предметом Дельфийских соглашений 146 экспертов из 28 стран, которые определили 4 фенотипа фиброза при саркоидозе, что легло в основу определения наличия фиброза по КТ [8]. Использование искусственного интеллекта для клинической оценки КТ и фиброза, по мнению мирового эксперта по фиброзу Атолла Велса, маловероятно в краткосрочной и среднесрочной перспективе, но, тем не менее, эти работы ведутся. По умолчанию исследования функции дыхания остаются эталонным стандартом для количественной оценки тяжести заболевания при фиброзирующих интерстициальных заболеваниях (ИЗЛ), однако ФЖЕЛ, широко используемая для оценки тяжести ИЗЛ и назначения антифибротической терапии, показала плохие результаты как в корреляциях с оценками степени фиброза, так и в многофакторной прогностической оценке [18]. Но эти уникальные работы посвящены уже сформировавшемуся фиброзу и его последствиям. Саркоидоз – ассоциированный фиброз легких, который может прогрессировать, формируется у меньшинства пациентов с саркоидозом. Важным результатом фундаментальных исследований является тот факт, что у пациентов с прогрессирующим и самоограничивающимся заболеванием различаются генетические профили, но применение этих знаний в реальной клинической практике, когда врач встречается с вновь выявленным случаем, крайне ограничено. Среди значимых для практики признаков отмечают раннее снижение диффузионной способности легких (что было отмечено и в нашем исследовании), а также ранние обструктивные нарушения, вызванные не бронхоспазмом, а деформацией и/или сдавлением бронхов [6]. В нашей рабо-

Таблица 6. Данные лечения пациентов подгрупп (К-П) группы Ремиссия и Фиброз, абс. (%)
Table 6. Treatment data of patients in subgroups (K-P) of Remission and Fibrosis Groups, abs. (%)

Показатели	Подгруппа (К-П) группы Ремиссия, n=20	Подгруппа (К-П) группы Фиброз, n=20	Значимость различий
Противотуберкулезные: не получали получали	17 (85%) 3 (15%)	14 (70%) 6 (30%)	$\chi^2 = 1,290$; ТКФ=0,451
ИГКС: не получали получали	18 (90%) 2 (10%)	13 (65%) 7 (35%)	$\chi^2 = 3,584$; ТКФ=0,127
СГКС: не получали получали	9 (45%) 11 (55%)	7 (35%) 13 (65%)	$\chi^2 = 0,417$; ТКФ=0,748
СГКС: нет /наблюдение стартовая СГКС	20 (100%) 0	11 (55%) 9 (45%)	$\chi^2 = 11,613$; ТКФ=0,001 ОШ=0,36 (0,22; 0,57)
Курс СГКС: один повторные курсы	8 (72,7%) 3 (27,3%)	3 (21,4%) 11 (78,6%)	$\chi^2 = 6,578$; ТКФ=0,01 ОШ=9,8 (1,5;61,6)
Клин. рекомендации: не выполнены выполнены	1 (5%) 19 (95%)	13 (65%) 7 (35%)	$\chi^2 = 15,824$; ТКФ=0,0001 ОШ=0,028 (0,003;0,259)
СГКС: эффективны не эффективны	6 (54,5%) 5 (45,5%)	1 (7,1%) 13 (92,9%)	$\chi^2 = 6,866$; ТКФ=0,021
Метотрексат: не получали получали	16 (80%) 4 (20%)	10 (50%) 10 (50%)	$\chi^2 = 3,956$; ТКФ=0,096
Лефлуномид: не получали получали	20 (100%) 0	16 (80%) 4 (20%)	$\chi^2 = 4,444$; ТКФ=0,106
Эфферентная терапия: не получали получали	20 (100%) 0	17 (85%) 3 (15%)	$\chi^2=3,243$; d.f.=1 ТКФ=0,231
N-ацетилцистеин: не получали получали	17 (85%) 3 (15%)	13 (65%) 7 (35%)	$\chi^2=2,13$; d.f.=1 ТКФ=0,273
НПВС: не получали получали	18 (90%) 2 (10%)	18 (90%) 2 (10%)	Равенство
Хлорохины: не получали получали	20 (100%) 0	18 (90%) 2 (10%)	$\chi^2=2,105$; d.f.=1 ТКФ=0,487
Пентоксифиллин: не получали получали	6 (30%) 14 (70%)	3 (15%) 17 (85%)	$\chi^2=1,290$; d.f.=1 ТКФ=0,451
Альфа-токоферол: не получали получали	0 20 (100%)	0 20 (100%)	Равенство

те при выравнивании по ФЖЕЛ именно снижение скоростных показателей было признаком, предшествующим формированию фиброза. Синдром Лефгрена является наиболее частым вариантом острого течения саркоидоза с высокой вероятностью спонтанной ремиссии, при котором в большинстве случаев бывает достаточно применение нестероидных противовоспалительных препаратов [4]. В нашем исследовании это подтвердилось при разных статистических подходах обработки данных, но, особенно, когда при остром начале не было раннего назначения иммуносупрессивной терапии. В этом ключе СГКС остаются предметом изучения и дискуссий. Отечественные и Европейские рекомендации ограничивают применение СГКС ранее нелечеными пациентами с тяжелым поражением

легких, которые подвержены более высокому риску смерти и инвалидности вследствие саркоидоза, для улучшения и/или сохранения ФЖЕЛ и качества жизни [3, 7]. Однако ставшая классической диаграмма дозирования стероидов и возникновения рецидивов, предложенная M. Judson еще в 1999 г. и включенная в первый согласительный документ [11], подтверждается современными работами, в который частота рецидивов после применения СГКС составляет 40% и более, а длительность их применения в течение 6 месяцев отмечена как недостаточная [10]. Комментарии к этой публикации также подчеркивают необходимость длительного применения СГКС не менее 12 месяцев [12]. В нашей предшествующей работе было показано, что проведение повторных курсов СГКС при реци-

диве после первого курса менее эффективно, чем переход на прием метотрексата [1]. Стремление сократить длительность применения СГКС, снизить начальные дозы или перейти на препараты второго ряда направлены на уменьшение частоты нежелательных реакций на СГКС, которые по своему влиянию могут быть хуже, чем проявления самого саркоидоза [10]. Исходя из этого мы рассматривали рекомендуемую схему применения СГКС при саркоидозе как рациональную только если она была начата после периода наблюдения в течение не менее 3 месяцев, начиналась с дозы не менее 25 мг (0,5 мг/кг) и длилась со снижением дозы не менее 10 месяцев. Высокая статистическая значимость этой схемы была показана во всех трех

вариантах обработки представленного в нашей статье материала.

Заключение

Проведенное исследование показало, что факторами, способствующими развитию фиброза у больных саркоидозом, являются неадекватное раннее назначение СГКС (без периода наблюдения и/или при синдроме Лефгрена), недостаточная начальная доза и недостаточный первичный курс применения СГКС (не следование отечественным и международным рекомендациям). Спонтанные ремиссии саркоидоза редко сопровождаются развитием фиброза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 634-644. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644>
2. Гармаш Ю.Ю., Борисов С.Е., Бирон Э.В., Иванушкина Т.Н., Зюзья Ю.Р. Гранулематозы в практике фтизиатра // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2023. – Т.11, № (2(42)). – С. 25-54. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-2-25-54>.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивкозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 806-833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
4. Amorim R.P., Abreu A.F.T., Lutz A.G., Nóbrega V.C., Castro IM., Miot H.A. Löfgren's syndrome manifestation of acute sarcoidosis: short-term resolution with association of anti-inflammatory drugs // An. Bras. Dermatol. – 2024. – № 23. – P. 0365-0596. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.04.011>
5. Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? // Front Pharmacol. – 2024. – № 15. – P. 1445923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923>
6. Bandyopadhyay D., Mirsaedi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots // Eur. Respir. Rev. – 2023. – Vol. 32, № 169. – P. 230085. <https://doi.org/10.1183/16000617.0085-2023>
7. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P., Mathioudakis A.G., Wuyts W.A., Wells A., Rottoli P., Nunes H., Lower E.E., Judson M.A., Israel-Biet D., Grutters J.C., Drent M., Culver D.A., Bonella F., Antoniou K., Martone F., Quadder B., Spitzer G., Nagavci B., Tonia T., Rigau D., Ouellette D.R. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol 58, № 6. – P. 2004079. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>. PMID: 34140301.
8. Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., and the Sarcoid Delphi Group* (Vizel A.A.) High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study // The Lancet Respiratory Medicine. – 2024. – Vol. 12, № 5. – P. 409-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9)
9. Dhooria S. Five principles and protocols for the clinician based on the 2021 ERS and BTS statements for treating sarcoidosis // Lung India. – 2024. – Vol. 41, № 6. – P. 459-463. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_499_24

REFERENCES

1. Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vlasenko A.E. Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Pulmonologiya*, 2023, vol. 33, no. 5, pp. 634-644. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644>
2. Garmash Yu.Yu., Borisov S.E., Biron E.V., Ivanushkina T.N., Zyuzya Yu.R. Granulomatosis in tuberculosis practice. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2023, vol. 11, no. (2 (42)), pp. 25-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-2-25-54>.
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizel A.A., Vizel I.Yu., Zaytsev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovyova I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 6, pp. 806-833. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
4. Amorim R.P., Abreu A.F.T., Lutz A.G., Nóbrega V.C., Castro IM., Miot H.A. Löfgren's syndrome manifestation of acute sarcoidosis: short-term resolution with association of anti-inflammatory drugs. *An. Bras. Dermatol.*, 2024, no. 23, pp. 0365-0596. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.04.011>
5. Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front Pharmacol.*, 2024, no. 15, pp. 1445923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923>
6. Bandyopadhyay D., Mirsaedi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur. Respir. Rev.*, 2023, vol. 32, no. 169, pp. 230085. <https://doi.org/10.1183/16000617.0085-2023>
7. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P., Mathioudakis A.G., Wuyts W.A., Wells A., Rottoli P., Nunes H., Lower E.E., Judson M.A., Israel-Biet D., Grutters J.C., Drent M., Culver D.A., Bonella F., Antoniou K., Martone F., Quadder B., Spitzer G., Nagavci B., Tonia T., Rigau D., Ouellette D.R. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 6, pp. 2004079. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>. PMID: 34140301.
8. Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., and the Sarcoid Delphi Group* (Vizel A.A.) High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2024, vol. 12, no. 5, pp. 409-418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9)
9. Dhooria S. Five principles and protocols for the clinician based on the 2021 ERS and BTS statements for treating sarcoidosis. *Lung India*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 459-463. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_499_24

10. Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R., Muthu V., Prasad K.T., Dogra P., Debi U., Garg M., Bal A., Gupta N., Aggarwal A.N. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial) // *Eur. Respir. J.* – 2023. – Vol. 62, № 3. – P. 2300198. <https://doi.org/10.1183/13993003.00198-2023>
11. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis // *Amer. J. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 2. – P. 736-755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
12. Jeny F., Nunes H., Valeyre D. In sarcoidosis trials, time also matters // *Eur. Respir. J.* 2024. – Vol. 63, № 1. – P. 2301629. <https://doi.org/10.1183/13993003.03.01629-2023>
13. Judson M.A. Corticosteroids in sarcoidosis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 119-135. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.012>
14. Nunes H., Brillet P.Y., Bernaudin J.F., Gille T., Valeyre D., Jeny F. Fibrotic pulmonary sarcoidosis // *Clin. Chest Med.* – 2024. – Vol. 45. – № 1. – P. 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.08.011>
15. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: Evaluation and treatment // *Am. Fam. Physician.* – 2024. – Vol. 109, № 1. – P.19-29.
16. 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. – Vol. 27, № 3. – P. 217-225. <https://doi.org/10.1111/resp.14202>
17. Thomas-Orogan O., Barratt S.L., Zafran M., Kwok A., Simons A., Judge E.P., Wells M., Daly R., Sharp C., Jeyabalan A., Plummeridge M., Chandratreya L., Spencer L.G., Medford A.R.L., Adamali H.I. A retrospective analysis of 2-year follow-up of patients with incidental findings of sarcoidosis // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 237. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030237>
18. Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2024. – Vol. 21, № 2. – P. 204-205. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202311-954ED>
19. Wijsenbeek M., Swigris J.J., Inoue Y., Kreuter M., Maher T.M., Suda T., Baldwin M., Mueller H., Rohr K.B., Flaherty K.R.; INBUILD Trial Investigators. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.* – 2024. – Vol. 63, № 2. – P. 2300752. <https://doi.org/10.1183/13993003.00752-2023>
10. Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R., Muthu V., Prasad K.T., Dogra P., Debi U., Garg M., Bal A., Gupta N., Aggarwal A.N. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial). *Eur. Respir. J.*, 2023, vol. 62, no. 3, pp. 2300198. <https://doi.org/10.1183/13993003.00198-2023>
11. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis. *Amer. J. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 160, no. 2, pp. 736-755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
12. Jeny F., Nunes H., Valeyre D. In sarcoidosis trials, time also matters. *Eur. Respir. J.*, 2024, vol. 63, no. 1, pp. 2301629. <https://doi.org/10.1183/13993003.03.01629-2023>
13. Judson M.A. Corticosteroids in sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2016, vol. 42, no. 1, pp. 119-135. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.012>
14. Nunes H., Brillet P.Y., Bernaudin J.F., Gille T., Valeyre D., Jeny F. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.*, 2024, vol. 45, no. 1, pp. 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.08.011>
15. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: Evaluation and treatment. *Am. Fam. Physician.*, 2024, vol. 109, no. 1, pp. 19-29.
16. 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, vol. 27, no. 3, pp. 217-225. <https://doi.org/10.1111/resp.14202>
17. Thomas-Orogan O., Barratt S.L., Zafran M., Kwok A., Simons A., Judge E.P., Wells M., Daly R., Sharp C., Jeyabalan A., Plummeridge M., Chandratreya L., Spencer L.G., Medford A.R.L., Adamali H.I. A retrospective analysis of 2-year follow-up of patients with incidental findings of sarcoidosis. *Diagnostics (Basel)*, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 237. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030237>
18. Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 204-205. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202311-954ED>
19. Wijsenbeek M., Swigris J.J., Inoue Y., Kreuter M., Maher T.M., Suda T., Baldwin M., Mueller H., Rohr K.B., Flaherty K.R.; INBUILD Trial Investigators. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 2024, vol. 63, no. 2, pp. 2300752. <https://doi.org/10.1183/13993003.00752-2023>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: +7 (843) 236-09-22

Визель Александр Андреевич
Д. м. н., профессор, Заслуженный врач
Республики Татарстан,
зав. кафедрой фтизиопульмонологии
E-mail: lordara@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

Визель Ирина Юрьевна
Д. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: tatpulmo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>

Шакирова Гульназ Ринатовна
К. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии,
врач-пульмонолог ГАУЗ «Республиканская клиническая
больница Минздрава Республики Татарстан»
E-mail: adeleashakirova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health
49 Butlerova St., Kazan, 420012
Phone: +7 (843) 236-09-22

Aleksandr A. Vizel
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Doctor of the Republic of Tatarstan,
Head of Phthisiopulmonology Department
Email: lordara@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

Irina Yu. Vizel
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology Department
Email: tatpulmo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>

Gulnaz R. Shakirova
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology
Department, Pulmonologist, Republican Clinical Hospital,
Ministry of Health of the Republic of Tatarstan
Email: adeleashakirova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский Университет)
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: +7 (495) 708-35-76

Авдеев Сергей Николаевич

Д. м. н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой
пульмонологии Института клинической медицины
имени Н.В.Склифосовского, руководитель клинического
отдела ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России
E-mail: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia
Phone: +7 (495) 708-35-76*

Sergey N. Avdeev

*Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Professor,
Head of Pulmonology Department, N.V. Sklifosovskiy
Institute of Clinical Medicine, Head of Clinical Department,
Pulmonology Research Institute by the Federal Medical
Biological Agency of Russia
Email: serg_avdeev@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>*

Поступила 11.11.2024

Submitted as of 11.11.2024