

И.Ю. ВИЗЕЛЬ¹, А.А. ВИЗЕЛЬ¹, Г.Р. ШАКИРОВА¹, Г.С. ГАНИБАЕВА²¹ ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия² ГАУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН:

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА

Саркоидоз – системный эпителиоидноклеточный гранулематоз неизвестной природы, распространенность которого растет в течение последних трех десятилетий. **Целью** данной работы был анализ регистра больных саркоидозом, в который внесены больные из Республики Татарстан в период с 1969 г. по настоящее время. **Методы.** База данных больных была создана и обработана в программе SPSS-18 с расчетом частот, средних, ошибки средней и доверительного интервала. Были проанализированы данные на момент выявления саркоидоза. **Результаты.** В регистр было включено 2477 больных (69,9% женщин) в возрасте от 15 до 87 лет ($44,04 \pm 0,26$ (12,9) лет). 28,7% были в возрасте до 35 лет, 51,6% – 36–55 лет и 19,8% – старше 55 лет. Лучевые стадии распределились так: 0 – 0,9%, I – 42,6%, II – 46,2%, III – 9,4% и IV – 0,8%. Синдром Лефгрена был у 13,1% вновь выявленных. Гистологическая верификация была проведена в 40,9% случаев. У 31,4% больных имели место факторы профессии или окружающей среды, которые могли неблагоприятно влиять на состояние здоровья. Число новых случаев саркоидоза в Татарстане начало расти с 1995 г. (50 новых случаев) при пике в 2016 г. (141 случай), что соответствует мнению ведущих международных экспертов по саркоидозу, отметивших рост заболеваемости в течение трех последних десятилетий. Доля верифицированных больных в эти годы варьировалась около значения в 50%, достигая максимума 60,5% в 2012 г. Среди 1014 верифицированных случаев валидизация диагноза проходила в 62,8% в онкологических учреждениях, в 25,2% – в многопрофильных, 8,0% – во фтизиатрических, в 1 случае – при аутопсии. В 75,1% случаев был получен гистологический материал (видеоторакоскопия), а в 24,9% – аспират, полученный при бронхоскопии. Чаще всего (37,3%) встречалась тактика активного наблюдения, в 23,4% – витамин Е, в 21,2% – витамин Е и пентоксифиллин, в 14,9% – системные глюкокортикостероиды, в 1,7% – метотрексат, в 1,3% – ингаляционные стероиды, в 0,2% – антибиотики, 0,1% – азатиоприн и 1 больной – N-ацетилцистеин. **Заключение.** В Татарстане на фоне роста выявления больных саркоидозом и доступности квалифицированной помощи верифицированные случаи не превышали половины. Тактика ведения больных соответствовала современным международным рекомендациям.

Ключевые слова: саркоидоз, регистр, диагностика, лучевые стадии, лечение.

I.YU. VIZEL¹, A.A. VIZEL¹, G.R. SHAKIROVA¹, G.S. GANIBAEVA²¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia² Republican TB Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

CHARACTERISTICS OF POPULATION OF PATIENTS WITH SARCOIDIOSIS IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN: THE RESULTS OF MULTI-YEAR MONITORING

Sarcoidosis is a systemic epithelioid cell granulomatous disease of unknown etiology, which prevalence has increased over the past three decades. **The objective** of this work was to analyse the register of patients with sarcoidosis, in which the patients from the Republic of Tatarstan were entered for the period from 1969 until now. **Methods.** A patient database was created and processed using the SPSS-18 program with the calculation of frequencies, means, errors of the mean and confidence interval. The authors analysed the data at the time of detection of sarcoidosis. **Results.** A total of 2477 patients (69.9% of women) aged from 15 to 87 years old (44.04 ± 0.26 (12.9) years) were entered in the register. There were 28.7% under the age of 35, 51.6% were 36–55, and 19.8% were older than 55 years. Radiation stages were distributed as follows: 0 - 0.9%, I - 42.6%, II - 46.2%, III - 9.4% and IV - 0.8%. 13.1% of newly diagnosed patients had a Lofgren's syndrome. Histological verification was carried out in 40.9% of cases. 31.4% of patients were affected by occupational or environmental factors that might negatively influence their health. The number of new cases of sarcoidosis in Tatarstan began to grow from 1995 (50 new cases) with a peak in 2016 (141 cases), which corresponds to the opinion of leading international experts on sarcoidosis, who reported an increase in the incidence rate over the last three decades. The proportion of verified patients in these years varied around 50%, reaching a maximum of 60.5% in 2012. Out of the total number of 1014 verified cases, 62.8% validated the diagnosis in oncological institutions, 25.2% in multidisciplinary institutions, 8.0% in phthisiological institutions, and 1 case at autopsy. Histological material (video-assisted thoracoscopy) was obtained in 75.1% of cases, and aspirate obtained during bronchoscopy was used in 24.9% of cases. Active monitoring was the most commonly used disease management (37.3%), vitamin E was used in 23.4%, vitamin E and pentoxifylline in 21.2%, systemic glucocorticosteroids were used in 14.9%, methotrexate was used in 1.7%, inhaled steroids in 1.3%, antibiotics in 0.2%, azathioprine in 0.1% and N-acetylcysteine was used in 1 patient. **Conclusion.** In Tatarstan, verified cases did not exceed half of cases against the background of increased detection of patients with sarcoidosis and the availability of skilled care. Patient management was consistent with modern international guidelines.

Keywords: sarcoidosis, register, diagnosis, radiation stages, treatment.

Саркоидоз остается загадочным заболеванием, которое требует изучения по ряду причин: этиология его неизвестна, у него отсутствуют универсальные клинические и лабораторные маркеры, наличие гранулем не гарантирует диагноза, а существующие виды лечения носят рекомендательный характер. Одним из путей изучения саркоидоза является создание регистров – организованной системы сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения [1]. Регистр не собирает максимальное количество параметров, создание его преследует достижение конкретной цели. В условиях здравоохранения Российской Федерации данные, полученные из реальной клинической практики, являются актуальными, особенно в области лечения дорогостоящих и редких заболеваний. Использование регистров в системе здравоохранения государства является удобным и доступным инструментом для решения большого количества организационных и исследовательских вопросов [2]. Один из крупнейших регистров больных саркоидозом (более 16000 пациентов) был создан в Швеции [3]. Такие регистры больных были созданы в Великом Новгороде (22,3 больных на 100 тыс. населения) [4], в Омске (24,6 на 100 тыс. населения) [5], в Татарстане (51,4 на 100 тыс. населения) [6]. В Казани регистр больных саркоидозом ведется с 1999 года и позволяет отслеживать заболеваемость и структуру саркоидоза по клиническим стадиям, и данная публикация является продолжением этой работы.

Целью данной публикации был анализ регистра больных саркоидозом на текущий момент (июль 2018 года), в который были внесены больные из Республики Татарстан в период с 1969 года по настоящее время.

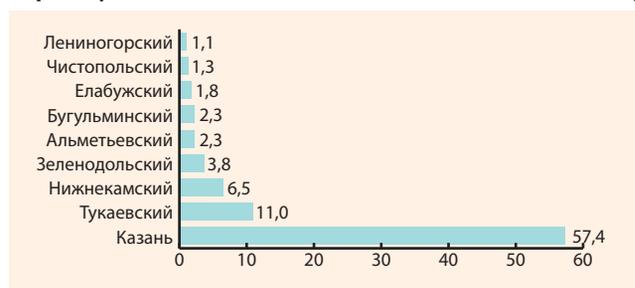
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

База данных больных была создана и обработана в программе SPSS-18 с расчетом частот явлений, средних величин, ошибки средней и доверительного интервала. В регистр были внесены больные с клиническим диагнозом *саркоидоз* вне зависимости от гистологического подтверждения. Сведения о больных были получены на консультативном приеме авторов данной статьи, а также при анализе медицинской документации пульмонологических и фтизиатрических учреждений Республики Татарстан. В анализ были внесены данные на момент выявления саркоидоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В регистр было включено 2477 больных (69,9% женщин) в возрасте от 15 до 87 лет ($44,04 \pm 0,26$ (12,9) лет). 28,7% были в возрасте до 35 лет, 51,6% – 36–55 лет и 19,8% – старше 55 лет. Среди молодых пациентов женщин было 48,9%, среди зрелых – 77,6%, среди старшего возраста – 80%. Лучевые стадии распределились так: 0 –

Рисунок 1. Доля пациентов (%), выявленных в разных регионах Татарстана в период с 1969 года по настоящее время (с долей более 1% от общего количества больных)



0,9%, I – 42,6%, II – 46,2%, III – 9,4% и IV – 0,8%. Синдром Лефгрена был у 13,1% вновь выявленных. Гистологическая верификация была проведена в 40,9% случаев. Среди верифицированных случаев достоверно больше было больных со II лучевой стадией (54,0% против 40,9%, $p < 0,001$) и меньше с первой (32,8% против 49,4%, $p < 0,001$), несколько меньше было больных с синдромом Лефгрена (11,2% против 14,4%, $p < 0,05$). Среди больных с синдромом Лефгрена биопсия была проведена в 35,2% случаев, а без него – в 41,9% ($p < 0,05$).

Доля выявленных больных была в значительной степени пропорциональна населению районов Татарстана. Доля пациентов в процентах, выявленных в разных регионах Татарстана в период с 1969 года по настоящее время (с долей более 1% от общего количества больных), представлена на *рисунке 1* (более всего в Казани, Набережных Челнах (Тукаевский район), Нижнекамске, Зеленодольске, Альметьевске, Бугульме). В целом по республике за этот период было зарегистрировано 63,7 пациента на 100 тыс. населения (данные о населении взяты с официального сайта <http://tatarstan.ru/about/population.htm>), при этом в Казани – 114,4 на 100 тыс. населения, в Тукаевском районе – 51,3 на 100 тыс. населения, в Нижнекамском – 67,4 на 100 тыс. населения, а в Лениногорском – 44,4 на 100 тыс. населения.

Количество больных саркоидозом, ежегодно выявляемых в Татарстане, и доля среди них гистологически верифицированных случаев представлены на *рисунке 2*. Число новых случаев саркоидоза в Татарстане начало заметно расти с 1995 г. (50 новых случаев) при пике в 2016 г. (141 случай), что соответствует мнению ведущих международных экспертов по саркоидозу, отметивших рост заболеваемости в течение трех последних десятилетий [7]. Доля верифицированных больных в эти годы варьировалась от 10% в 1995 г. до максимума в 60,5% в 2012 г. В последние три года доля инвазивной диагностики саркоидоза несколько снизилась, прежде всего вследствие отказа пациентов подписывать информированное согласие на хирургическое вмешательство.

Среди 1014 верифицированных случаев валидизация диагноза проходила в 62,8% в онкологических учреждениях, в 25,2% – в многопрофильных, 8,0% – во фтизиатрических, в 1 случае – при аутопсии. В 75,1% случаев

был получен гистологический материал при видеоторакоскопии, а в 24,9% – при бронхоскопии. Частота верификации диагноза не зависела от возрастной группы (38,3% – среди молодых, 42,5% – среди зрелых и 40,9% – в старшем возрасте), от пола (среди мужчин 44,8%, среди женщин 39,4%). Доля случаев верификации не зависела от количества жителей или районных центров, отдаленности от крупных городов и составила всего 33,4% в Казани, 48,2% – в Тукаевском районе, зато 91,7% – в Азнакаевском районе, где за все время было выявлено 12 пациентов (34,4 на 100 тыс. населения). Это указывает на наличие доступности высококвалифицированной медицинской помощи, локализованной прежде всего в Казани, для отдаленных районов Татарстана (расстояние до Азнакаева 323 км).

Анализ проводимой терапии показал, что в последние десятилетия лечение стало соответствовать международному соглашению по саркоидозу, в котором после постановки диагноза «саркоидоз» рекомендовано активное наблюдение, а системные глюкокортикостероиды рекомендованы только больным с прогрессирующим процессом и жизнеугрожающим поражением органов и систем

У 584 больных была установлена группа крови: в 27,7% – первая O(I), в 38,2% – вторая A(II), в 26,0% – третья B(III) и в 8% случаев – четвертая AB(IV). Частота лучевых стадий у больных с разными группами крови не различалась при наибольшей частоте 2-й лучевой стадии внутригрудного саркоидоза во всех случаях. Синдром Лефгрена чаще всего встретился у больных с III группой крови (20,3%), а реже – с первой группой крови (11,7%).

У 31,4% больных имели место факторы профессии или окружающей среды, которые могли неблагоприятно влиять на состояние здоровья (химические воздействия, органические пыли, работа в здравоохранении, неорганические пыли и др.). Наличие вредных факторов в целом не повлияло на распределение лучевых стадий и частоту синдрома

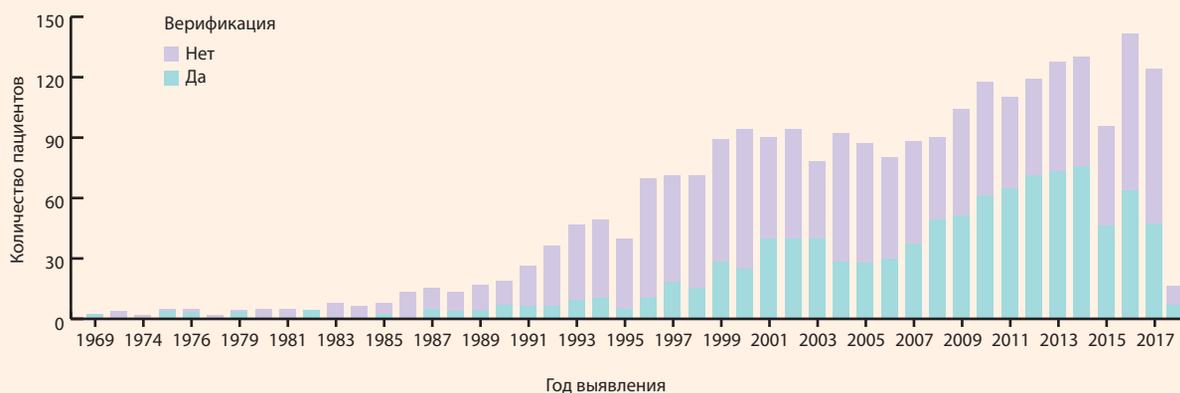
Лефгрена при выявлении. Изолированная внутригрудная лимфаденопатия (стадия I) встретилась наиболее часто (47,8%) у лиц, работавших с детьми, а реже всего – у работавших в условиях экстремального климата (27%, $p < 0,01$). Синдром Лефгрена был наиболее частым среди работников здравоохранения (18,7%), у лиц, чья работа была связана с радиацией, он не встречался и был только у 7,7% лиц, где негативным фактором был стресс на работе.

В регистр были внесены сведения о стартовой терапии после постановки диагноза. Чаще всего (37,3%) встречалась тактика активного наблюдения, в 23,4% был назначен витамин E, в 21,2% – витамин E и пентоксифиллин, в 14,9% – системные глюкокортикостероиды, в 1,7% – метотрексат, в 1,3% – ингаляционные стероиды, в 0,2% – антибиотики, 0,1% – азатиоприн и 1 больной – N-ацетилцистеин. Был проведен анализ назначения каждого из режимов (за 100% принималось применение одного препарата). Тактика активного наблюдения применялась при всех стадиях, кроме IV, чаще всего (47,1%) при I лучевой стадии. Среди назначений витамина E также на первом месте по частоте была стадия I (52,8%). Пентоксифиллин был назначен чаще при стадии II (64%), системные глюкокортикостероиды – тоже при стадии II (60,6%). Метотрексат получал всего 41 пациент, 80,5% из них имели II лучевую стадию саркоидоза. Лица молодого и зрелого возраста чаще всего применяли витамин E (26,3 и 21,8%), тогда как пожилым чаще изначально был назначен пентоксифиллин (21,2%). Системные глюкокортикостероиды применялись во всех возрастных группах с частотой 11,8, 15,1 и 18,5% соответственно, а метотрексат – 1,3, 1,6 и 2,2%. Частота назначения начальной гормональной терапии превышала 50% только до 1983 года, тогда как после 2000 года не превышала 25% среди вновь выявленных больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что число новых случаев саркоидоза в Татарстане не снижается. Никаких специальных мероприятий, способных повлиять на количество

Рисунок 2. Количество больных саркоидозом, ежегодно выявляемых в Татарстане, и доля среди них гистологически верифицированных случаев (n = 2477)



больных, таких как активные опросы и скрининг, в регионе не проводилось. Больные были выявлены либо при профилактическом лучевом исследовании (чаще – флюорографии), либо при активном обращении с различными неспецифическими жалобами (одышка, слабость, субфебрилитет, боль в суставах, сердцебиения и т.д.) и направлены на консультацию к пульмонологу. Все это позволяет считать рост заболеваемости саркоидозом объективным фактом. Если количество выявленных случаев было пропорционально населению городов и районов, то доля верифицированных случаев была независимым показателем и была выше в малых и отдаленных населенных пунктах, указывая на доступность этого вида квалифицированной медицинской помощи (получение биоптата, гистологическое исследование), прежде всего в Республиканской клинической больнице Минздрава РТ и Республиканском онкологическом диспансере Минздрава РТ. В большинстве случаев образцы тканей были получены при видеоторакоскопической биопсии – малоинвазивным методом, ставшим доступным и рутинным в Татарстане. В то же время, учитывая современный уровень инструментальной диагностики, необходимо более широкое использование трансбронхиальных методов, в том числе с использованием эндоскопического ультразвукового исследования с доступом через бронхиальное дерево и через пищевод. Анализ структуры заболевших саркоидозом позволил подтвердить гипотезу о роли внешних факторов в патогенезе процесса. Работа пациентов, заболевших саркоидозом, с детьми (которые

часто болеют и имеют свои особенности патогенной микрофлоры) и работа в здравоохранении (постоянная высокая вероятность воздействия различных патогенов, лекарственных и дезинфицирующих средств) чаще сопровождалась внутригрудной лимфаденопатией и/или синдромом Лефгрена, что свидетельствует об особенностях иммунного ответа в этих условиях. Анализ проводимой терапии показал, что в последние десятилетия лечение стало соответствовать международному соглашению по саркоидозу, в котором после постановки диагноза саркоидоз рекомендовано активное наблюдение, а системные глюкокортикостероиды рекомендованы только больным с прогрессирующим процессом и жизнеугрожающим поражением органов и систем [8]. Кроме того, часть больных стала получать метотрексат в соответствии с рекомендациями WASOG [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение и анализ регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан позволяют получать объективную информацию о распространенности этого заболевания и оценивать особенности диагностики и лечения, которые меняются со временем и могут быть полезны для оптимизации тактики ведения больных в регионе.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Gliklich RE, Dreyer NA eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DECI/DE Center [Outcome Sciences, Inc. dba Outcome] under Contract No. HNSA290200500351TO1.) AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2007.
- Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковников И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика*, 2011, 4(4): 3-7. / Yagudina R.I., Litvinenko M.M., Sorokovnikov I.V. Registry pacientov: struktura, funkcii, vozmozhnosti ispol'zovaniya. *Farmakoekonomika*, 2011, 4(4): 3-7.
- Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J*, 2016, 48(6): 1690-1699.
- Соловьев К.И., Брук Н.Н., Бережнова С.Г. Результаты лечения и наблюдения больных саркоидозом. Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009. Реф. 245. С. 217. / Solov'ev K.I., Bruk N.N., Berezhonova S.G. Rezul'taty lecheniya i nablyudeniya bol'nyh sarkoidozom. Sbornik trudov kongressa. XIX Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya; Pod red. akad. A.G.Chuchalina. M.: DizajnPress, 2009. Ref. 245. S. 217.
- Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., Пьянникова Н.Г., Капустьян О.В., Капралов Э.А., Бунова С.С., Гасаненко Л.Н. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. *Вестник современной клинической медицины*, 2013, 6(2): 42-46. / Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Konenko A.YU., P'yannikova N.G., Kapust'yan O.V., Kapralov E.A., Bunova S.S., Gasanenko L.N. Rezul'taty vnedreniya «Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym sarkoidozom» v gorode Omske. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny*, 2013, 6(2): 42-46.
- Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины*, 2015, 8(5): 18-26. / Vizeľ I.YU., Vizeľ A.A. Harakteristika registra bol'nyh sarkoidozom v Respublike Tatarstan. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny*, 2015, 8(5): 18-26.
- Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 389-402.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. Statement on sarcoidosis. *Amer J Crit Care Med*, 1999, 160(2): 736-755.
- Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, Sweiss NJ, Jansen TL. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(5): 545-561.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Визель Ирина Юрьевна – д.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Визель Александр Андреевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Шакирова Гульназ Ренатовна – к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Ганибаева Гульназ Салихьяновна – врач-фтизиатр ГАУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия