

Характеристика пациентов с фиброзирующим саркоидозом в четырех медицинских центрах России

А.А.Визель^{1✉}, lordara@inbox.ru, И.Ю. Визель¹, О.П. Баранова², А.С. Перкина³, И.Н. Трофименко⁴, Г.Р. Шакирова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

Резюме

Введение. Саркоидоз относят к заболеваниям, которые могут приводить к легочному фиброзу, но частота развития прогрессирующего фиброза и необходимость антифибротической терапии до конца не определены.

Цель. Оценка состояния пациентов с саркоидозом на момент формирования у них фиброза легких и в течение двух последующих лет.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных 65 пациентов с верифицированным диагнозом «саркоидоз» из медицинских центров Казани, Москвы, Санкт-Петербурга и Иркутска. Фиксировали данные в четырех точках: при выявлении саркоидоза, при обнаружении фиброза и спустя один и два года после. Анализ проведен с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Значимыми принимались различия $p < 0,05$.

Результаты. При выявлении стадия I была диагностирована у 7 (10,8%) пациентов, стадия II – у 41 (63,1%), стадия III – у 15 (23,1%) и стадия IV – у 2 (3,0%) пациентов. Синдром Лефрена был у 2 (3,1%) пациентов. Согласно международному Дельфийскому консенсусу, чаще всего встречался фиброз типа А – у 25 (38,5%) человек, типа С и D – по 14 (по 21,5%) и типа В – у 12 (18,5%) человек. Снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) было значимым при выявлении фиброза с $80,0 \pm 3,7\%$ до $69,9 \pm 3,3\%$ ($p = 0,0001$), через год – с $72,3 \pm 3,7\%$ ($p = 0,015$) и через 2 года – с $68,3 \pm 3,5\%$ ($p = 0,0001$); после образования фиброза снижения не было. Признаки усиления фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у 58,5% не изменились, у 30,2% – увеличились, а у 11,3% – уменьшились. Диффузионная способность легких по оксиду углерода (DLco), как и ФЖЕЛ, значительно снизилась относительно исходного значения, но после образования фиброза не снижалась. Только в 50% при выявлении саркоидоза тактика ведения соответствовала федеральным клиническим рекомендациям. Системные глюкокортикоиды (ГКС) до формирования фиброза получали 66,2%, а затем 43,1% и 34,1% соответственно. Среди препаратов, влияющих на фиброз, применялись нинтеданиб (13,6%), пирфенидон (4,6%), N-ацетилцистеин (6,8%) и лонгидаза (3,1%), ни один из них не повлиял значимо на все показатели прогрессирующего фиброза. На малой выборке не было выявлено преимуществ их применения как при стабильном, так и при прогрессирующем фиброзе у больных саркоидозом.

Ключевые слова: саркоидоз, фиброз, прогрессия фиброза, лечение, антифибротическая терапия

Для цитирования: Визель АА, Визель ИЮ, Баранова ОП, Перкина АС, Трофименко ИН, Шакирова ГР. Характеристика пациентов с фиброзирующим саркоидозом в четырех медицинских центрах России. *Медицинский совет*. 2025;19(20):82–91.
<https://doi.org/10.21518/ms2025-490>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of patients with fibrosing sarcoidosis in four medical centers in Russia

Aleksandr A. Vizel^{1✉}, lordara@inbox.ru, Irina Yu. Vizel¹, Olga P. Baranova², Anastasya S. Perkina³, Irina N. Trofimenko⁴, Gulnaz R. Shakirova¹

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

³ Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, mkr Yubileyny, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

Introduction. Sarcoidosis is considered a disease that can lead to pulmonary fibrosis, but the incidence of progressive fibrosis and the need for antifibrotic therapy have not been fully determined.

Aim. To evaluate the condition of patients with sarcoidosis at the time of development of pulmonary fibrosis and during the following two years.

Materials and methods. Retrospective analysis of data of 65 patients with verified diagnosis of sarcoidosis from medical centers of Kazan, Moscow, St. Petersburg and Irkutsk. Data were recorded at four points: upon detection of sarcoidosis, upon detection of fibrosis and one and two years later. The analysis was performed using SPSS-18 software (IBM, USA). Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Upon detection, stage I was diagnosed in 7 (10.8%), stage II – in 41 (63.1%), stage III – in 15 (23.1%) and stage IV – in 2 (3.0%). Löfgren's syndrome was present in 2 (3.1%) patients. According to the international Delphi consensus, the most common fibrosis was type A – 25 (38.5%), type C and type D – 14 each (21.5%), and type B – 12 (18.5%). The decrease in FVC was significant upon detection of fibrosis from $80.0 \pm 3.7\%$ to $69.9 \pm 3.3\%$ ($p = 0.0001$), after a year $72.3 \pm 3.7\%$ ($p = 0.015$) and after 2 – $68.3 \pm 3.5\%$ ($p = 0.0001$), after the formation of fibrosis there was no decrease. HRCT signs did not change in 58.5%, increased in 30.2%, and decreased in 11.3%. DLco, like FVC, significantly decreased relative to the initial value, but did not decrease after the formation of fibrosis. Only in 50% of cases of sarcoidosis, the treatment tactics corresponded to federal clinical recommendations. Systemic GCS were received by 66.2% before the formation of fibrosis, and then by 43.1% and 34.1%. Among the drugs that affected fibrosis, nintedanib (13.6%), pirfenidone (4.6%), N-acetylcysteine (6.8%) and longidaza (3.1%) were used, none of them significantly affected all the indicators of progressive fibrosis. In a small sample, no advantages were found for their use in either stable or progressive fibrosis in patients with sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, fibrosis, fibrosis progression, treatment, antifibrotic therapy

For citation: Vizel AA, Vizel IYu, Baranova OP, Perkina AS, Trofimenco IN, Shakirova GR. Characteristics of patients with fibrosing sarcoidosis in four medical centers in Russia. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(20):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-490>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз легочной ткани является серьезной проблемой в клинической медицине, поскольку является процессом, ведущим пациента к инвалидности. Более интенсивное изучение этой проблемы в последнее десятилетие связано с появлением препаратов, способных замедлять фиброзирование и нарастание симптомов [1]. Саркоидоз также относят к заболеваниям, которые могут приводить к легочному фиброзу, но частота развития прогрессирующего фиброза при саркоидозе, по данным отечественных авторов, не высока и варьирует от 2,5 до 4,8% среди пациентов с хроническим саркоидозом [2–4]. В ретроспективном двухфазном исследовании PERSEIDS интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) в 6 европейских странах за период 2014–2018 гг. было показано, что прогрессирующий фиброз при саркоидозе выявлялся реже, чем при других нозологических формах ИЗЛ [5], но это не умаляет значимости его изучения, поскольку важно определить показания к антифибротической терапии при этом гранулематозе. Критерии прогрессирующего легочного фиброза были определены консенсусом с использованием модифицированного процесса Дельфи, где уровень согласия с утверждениями оценивали по бинарной шкале или 7-балльной шкале Лайкера. Снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), снижение диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLco) и усиление фиброза на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) были определены как критерии прогрессирования фиброза, хотя эксперты допустили оценку прогрессии фиброза по отдельным критериям – снижение ФЖЕЛ и/или DLco на 10% и более [6]. В связи с этим представилось актуальным изучить пациентов с саркоидозом в процессе формирования фиброза и его дальнейшего течения.

Цель работы – оценка состояния пациентов с саркоидозом на момент формирования у них фиброза легких и в течение двух последующих лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ данных 65 пациентов с верифицированным диагнозом «саркоидоз» из медицинских центров Казани, Москвы, Санкт-Петербурга и Иркутска. Фиксировали данные в четырех временных точках: при выявлении саркоидоза, при обнаружении фиброза, спустя один и два года после. Оценивали возраст, пол, данные анамнеза, стадии процесса, сопутствующие заболевания, результаты лучевого обследования, спирометрии, пульсоксиметрии, диффузионной способности легких, лабораторные данные, данные о лечении на всех этапах. Для сбора, хранения и обработки информации была разработана база данных в среде Windows-10 с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Нормальность распределения рядов оценивали по статистике Z Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении рядов параметры были представлены как средние, стандартная ошибка средней и стандартное отклонение (в скобках), а сравнение 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-критерия Манна – Уитни и критерия Вилкоксона. При сравнении частот двух явлений рассчитывали критерий сопряженности хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. При сравнении частот трех и более событий или признаков рассчитывали критерий Краскела – Уоллиса. Значимым принимались различия $p < 0.05$. Не все пациенты имели полный набор исследований, в связи с чем при представлении результатов указывали количество наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов

Были проанализированы результаты обследований у 30 (42,6%) мужчин и 35 (53,8%) женщин, при выявлении у них саркоидоза средний возраст составлял $43,22 \pm 1,54$ (12,49) года, а на момент обнаружения у них фиброза – $50,29 \pm 1,53$ (12,33) года ($p = 0,0001$). При выявлении стадия I была диагностирована у 7 пациентов (10,8%), стадия II – у 41 (63,1%), стадия III – у 15 (23,1%) и стадия IV – у 2 (3,0%). Синдром Лефгрена был у 2 (3,1%) пациентов.

Сplenомегалия была выявлена у 11 (16,9%) пациентов, у 1 (1,5%) были очаги в селезенке. У 35 пациентов (60,3%) кальций крови общий был нормальным, у 9 (15,5%) – повышенным и у 14 (24,1%) – пониженным (был измерен у 58). У 25 человек был измерен уровень кальция в суточной моче, у 16 (64%) он был нормальным, у 5 – повышенным (20%) и у 4 – пониженным (16%). Активность АПФ была определена при выявлении у 23 пациентов, у 17 из них (73,9%) она была выше 70 единиц.

ФЖЕЛ при выявлении оценили у 58 пациентов (89,2%), среднее значение составляло $81,97 \pm 2,42$ (18,49) %, а медиана – 83,05 [70,00; 97,08] % от должных величин. У 26 (39,7%) пациентов ФЖЕЛ была ниже 80% от должной. Сатурация была 95% и выше, десатурации при выявлении не было. DLco оценили у 22 (33,8%) пациентов, $66,9 \pm 3,6$ (16,9) %, 68,0 [56,8; 76,8] % от должной. В 81,8% (18 пациентов) диффузия была ниже 80% от должных значений уже при выявлении.

Сопутствующие заболевания при выявлении саркоидоза были у 48 (73,8%) пациентов, и только у 17 их не было (26,2%). Наиболее частые из них в течение наблюдения отражены в табл. 1.

Оценка этапа, в течение которого развился фиброз

Время от выявления саркоидоза до развития фиброза варьировалось от 11 до 312 мес., 72 [36,0; 104,5] мес. Время от выявления до первого лечебного назначения варьировалось от 1 до 228 мес., 1,0 [1; 1,5]. Четыре пациента сразу начали получать лечение, 45 (69,2%) – в течение первого месяца.

Таблица 1. Часто встречавшиеся сопутствующие заболевания у пациентов с саркоидозом при выявлении, через год и через два года после появления фиброза ($n = 65$)

Table 1. Common comorbidities in patients with sarcoidosis during detection, one year and two years after the onset of fibrosis ($n = 65$)

Сопутствующие заболевания	При выявлении	1 год фиброза	2 года фиброза
ХОБЛ	6 (9,2%)	9 (13,8%)	9 (13,8%)
БА	2 (3,1%)	3 (4,6%)	3 (4,6%)
ГЭРБ	6 (9,2%)	13 (20,0%)	14 (21,5%)
ГБ	9 (13,8%)	13 (20,0%)	13 (20,0%)
Сахарный диабет	6 (9,2%)	9 (13,8%)	9 (13,8%)

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ГЭРБ – гастроэзофагеальная болезнь легких, ГБ – гипертоническая болезнь

До начала лечения саркоидоза (при установленном предварительном диагнозе) 9 пациентам (13,8%) после выявления назначалась противотуберкулезная терапия с первого (7 пациентов, 77,8%) и со второго месяца от выявления предварительного диагноза (2 пациента, 22,2%), 1,0 [1; 1,5]. 9 пациентам (13,8%) до развития фиброза были назначены антибиотики, 7 из них (77,8%) – после выявления, 1 (11,1%) – на 4-м мес. и еще 1 (11,1%) – на 155-м мес. Медиана – 1 мес.

Собственно лечение саркоидоза широко варьировалось.

Витамин Е был назначен 52 пациентам (80%). Время назначения витамина Е варьировалось от 1 до 252 мес. от выявления болезни, 5,5 [1; 24,75]. 20 пациентов (38,5%) получали его с первого месяца.

Пентоксифиллин получали 38 пациентов (58,5%), который был назначен от 1 до 252 мес. от выявления, 3,0 [1; 30]. 17 из них (44,7%) – с первого месяца наблюдения.

Хлорохины получали только 3 пациента (4,6%), с 3, 10 и 24-го мес. от выявления.

Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) получали 8 пациентов (12,3%) на разных сроках наблюдения от 1 до 206 мес., при медиане 14 [1; 98] мес. Только 3 (35,5%) ИГКС были назначены сразу при выявлении.

9 пациентам (13,8%) до развития фиброза проводился плазмаферез на сроках от 4 до 120 мес. от выявления, 24 [6; 98] мес., без преобладания какого-либо срока.

До развития фиброза системные глюкокортикоиды (СГКС) были назначены 43 (66,2%) пациентам. Срок назначения СГКС варьировался от 1 до 252 мес. (1 пациент), при этом чаще всего гормоны назначали сразу после выявления (14 пациентов, 32,6%), медиана 6 [1; 28] мес. Обоснованием для начала СГКС-терапии у 21 (48,8%) пациента был сам факт диагноза саркоидоза, а у 22 (51,2%) – наличие одного из признаков отрицательной динамики, у 17 (39,5%) – ухудшение общего состояния, появление или усиление жалоб, у 19 (44,2%) – снижение ФЖЕЛ на 10% и более в динамике, у 11 (25,6%) – снижение диффузионной способности легких на 10% и более, увеличение размеров/количества внутрирудных лимфатических узлов – у 15 (34,9%), появление/нарастание количества очагов в легких – у 20 (46,5%), в 2 случаях (4,6%) – подозрение на саркоидоз сердца и в 1 случае – снижение сатурации менее 95%. В 22 случаях (48,8%) имелись значимые внелегочные проявления саркоидоза.

Альтернативной иммуносупрессивной терапии в период до развития фиброза без СГКС не проводилось, 1 пациенту к СГКС был добавлен микофенолат, и 1 – лефлуномид.

Следует отметить, что начальная тактика назначения СГКС соответствовала клиническим рекомендациям в 26 (60,5%) случаях, а среди всех пациентов – в 38 (58,5%).

После начального курса применения СГКС 16 (37,2%) пациентов были переведены на метотрексат, 12 (27,9%) – получали СГКС повторно, 12 (27,9%) – вернулись к пентоксифиллину с витамином Е, 2 (4,7%) были переведены на лефлуномид и 1 (2,3%) – на микофенолат.

Точка формирования фиброза

Согласно недавно принятому международному Дельфийскому консенсусу, пациенты с фиброзирующим саркоидозом были разделены на 4 фенотипа, на основании данных КТВР. Чаще всего встречался тип А – у 25 (38,5%) человек, тип С и D – по 14 (по 21,5%) и тип В – у 12 (18,5%).

Выявление фиброза происходило на очередной консультации пульмонолога, которая в 26 случаях (40%) была вызвана ухудшением состояния пациента, в 39 (60%) случаях консультация была плановой (активный вызов пациента на контрольные исследования), фиброз не сопровождался усилением жалоб.

После того как у пациентов по КТВР был выявлен фиброз, у 47 (72,3%) лечение изменили, у 17 (26,2%) – не меняли и у 1 полностью прекратили.

Данные о давлении в малом круге были известны у 26 пациентов, у 8 из которых (30,8%) была отмечена легочная гипертензия.

Анализ динамики жизненной емкости легких

Был проанализирован 31 случай, в котором ФЖЕЛ была измерена во всех 4 анализируемых точках. Снижение ФЖЕЛ относительно исходного значения было статистически значимым как при выявлении фиброза, так и при последующем наблюдении. Однако после установления факта формирования фиброза последующего значимого снижения ФЖЕЛ не происходило (табл. 2).

В этой подгруппе 1 пациент получал пирфенидон, и у него изначально сниженная ФЖЕЛ в последующем не снижалась. Вторая пациентка получала нинтеданиб, и у нее ФЖЕЛ прогрессивно снижалась – 89/79/59/48% от должных соответственно, и эта терапия через 2 года была отменена. Еще 2 пациента также получали нинтеданиб, но у них не было данных на момент образования фиброза. В одном из этих случаев нинтеданиб был назначен при нормальных значениях ФЖЕЛ, и последующего снижения в сравнении с исходными данными не было. Во втором случае ФЖЕЛ была снижена до 67% от должных через год после формирования фиброза, и еще через год стала 61%.

Один год после выявления фиброза

Среди этих пациентов консультация пульмонолога у 26 (40%) была обусловлена ухудшением состояния, а у 39 (60%) была плановой по времени наблюдения. У 53 пациентов были данные ФЖЕЛ от выявления фиброза и год спустя $69,09 \pm 2,69$ (9,61)% и $71,27 \pm 2,90$ (21,1)% Δ , $p = 0,076$. Динамика ФЖЕЛ была неоднородной. Только в 7 случаях (13,2%) снижение ФЖЕЛ составляло 10% и более. В 10 случаях ФЖЕЛ увеличилась на 10% и более.

При этом на этапе формирования фиброза (от выявления до фиброзирования) снижение ФЖЕЛ на 10% и более произошло у 29 из 50 (58%) пациентов, у которых были данные спирометрии в обеих точках исследования.

Наибольшее снижение ФЖЕЛ произошло у пациентки 49 лет, которая получала нинтеданиб, у нее снизились показатели легочной функции и масса тела. Причиной такой динамики, вероятно, было то, что препарат был назначен

на позднем этапе заболевания, когда изменения на КТВР в виде сотового легкого достигали 80%. Один пациент в этой подгруппе получал пирфенидон.

Динамика КТВР в этой подгруппе у 43 (81,1%) не выявила признаков прогрессии изменений, отражающих активный процесс (увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или нарастание числа очагов в динамике), в то время как данные признаки были у 10 пациентов (18,9%). Признаки, описанные как фиброз легочной ткани, у 31 (58,5%) пациента не изменились, у 16 (30,2%) – увеличились, а у 6 (11,3%) – уменьшились. Среди 16 пациентов с КТВР-признаками нарастания фиброза динамика ФЖЕЛ была неоднозначной – у 8 (50,0%) ФЖЕЛ снижалась, у 1 – не менялась, а у 7 – стала лучше (43,8%). В этой группе 9 пациентов (56,2%) отметили ухудшение своего состояния, у остальных состояние не изменилось.

Десатурация на 10% и более не была отмечена ни у кого из пациентов, у 5 (31,2%) пациентов она снизилась не более чем на 3%. Между динамикой ФЖЕЛ и сатурацией была слабая положительная прямая корреляция, значимость которой была на уровне тенденции: $r = 0,270$; $p = 0,051$ (рисунок). Расчет критерия сопряженности динамики ФЖЕЛ и сатурации значимой связи не выявил. $\chi^2 = 1,67$; $p = 0,197$.

● **Таблица 2.** Сравнение ФЖЕЛ, % от должных значений в четырех точках исследования ($n = 31$)

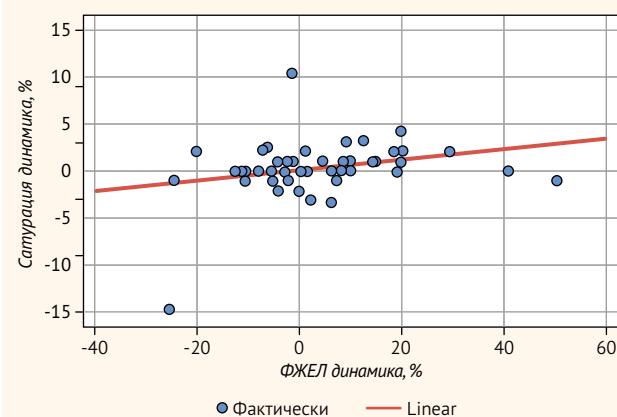
● **Table 2.** Comparison between FVC, % and reference values at four study timepoints ($n = 31$)

Параметры	Исходные	Выявление фиброза	1 год наблюдения	2 года наблюдения	Сравнения
ФЖЕЛ, %д ($n = 31$)	$80,0 \pm 3,7$ (20,5)	$69,9 \pm 3,3$ (18,3)	$72,3 \pm 3,7$ (20,3)	$68,3 \pm 3,5$ (19,7)	$P_{1-2} = 0,0001$ $P_{1-3} = 0,015$ $P_{1-4} = 0,0001$ $P_{2-3} = 0,124$ $P_{2-4} = 0,443$ $P_{3-4} = 0,063$

Примечание: расчет значимости по критерию Стьюдента для связанных вариантов.

● **Рисунок.** Сопоставление данных динамики сатурации и ФЖЕЛ в течение первого года после формирования фиброза ($n = 53$)

● **Figure.** Comparison of changes in saturation and FVC values during the first year after the onset of fibrosis ($n = 53$)



Диффузионная способность легких была измерена на этом промежутке времени исследования у 15 пациентов, и она значимо не изменилась – $57,21 \pm 3,60$ (13,94) %д и $55,5 \pm 3,37$ (13,05) %д, $p = 0,586$. На момент формирования фиброза у 14 из 15 DLco была ниже 80% от должной, а через год – у всех 15. Снижение DLco на 10% и более произошло у 4 пациентов (26,7%), тогда как у 5 (33,3%) показатель увеличивался. Между динамикой ФЖЕЛ и DLco была линейная корреляция средней силы при значимости на уровне тенденции (малое число наблюдений) – $r = 0,509$; $p = 0,053$. Критерий сопряженности хи-квадрат Пирсона между динамикой DLco и ФЖЕЛ из-за малого числа наблюдений не достигал значимых значений ($\chi^2 = 3,35$; $p = 0,10$), а между динамикой DLco и сатурацией сопряженность отсутствовала ($\chi^2 = 1,15$; $p = 0,43$).

Диффузионная способность была измерена во всех 4 точках только у 9 пациентов. Значимое снижение было при сравнении данных при выявлении с последующими тремя точками наблюдения, тогда как после выявления фиброза значимого изменения диффузионной способности легких в течение двух лет не произошло.

Сатурация была оценена у всех 65 пациентов при выявлении, формировании фиброза и через год, а через 2 года – у 44 пациентов (табл. 4). Снижение на 10% на момент выявления фиброза было у 2 пациентов (3,1%), у 22 (33,8%) пациентов сатурация не менялась, у остальных пациентов колебания были в пределах 1%. Снижение было небольшим, но статистически значимым.

Таблица 3. Сравнение DLco, % от должных значений в четырех точках исследования ($n = 9$)

Table 3. Comparison between DLco, % and reference values at four study timepoints ($n = 9$)

Параметры	Исходные	Выявление фиброза	1 год наблюдения	2 года наблюдения	Сравнения
DLco, %д	$74,7 \pm 6,1$ (18,4)	$60,44 \pm 4,8$ (14,4)	$57,8 \pm 3,4$ (10,2)	$58,6 \pm 3,8$ (11,5)	$P_{1,2} = 0,037$ $P_{1,3} = 0,017$ $P_{1,4} = 0,019$ $P_{2,3} = 0,466$ $P_{2,4} = 0,652$ $P_{3,4} = 0,519$

Примечание: расчет значимости по критерию Стьюдента для связанных вариантов.

Таблица 4. Насыщение крови кислородом в четырех точках исследования ($n = 65/44$)

Table 4. Blood oxygen saturation levels at four study timepoints ($n = 65/44$)

Параметры	Исходные	Выявление фиброза	1 год наблюдения	2 года наблюдения	Сравнения
	1 ($n = 65$)	2 ($n = 65$)	3 ($n = 65$)	4 ($n = 44$)	
SaO ₂ %	97 [96; 97]	96 [95; 97]	97 [95; 87]	96 [95; 97]	$P_{1,2} = 0,0001$ $P_{1,3} = 0,041$ $P_{1,4} = 0,085$ $P_{2,3} = 0,062$ $P_{2,4} = 0,892$ $P_{3,4} = 0,127$

Примечание: расчет значимости по критерию Вилкоксона для связанных вариантов.

В течение первого года от развития фиброза сатурация снизилась более чем на 10% только у 1 пациента (1,5%). Динамика была на уровне тенденции.

В течение второго года от выявления фиброза сатурация снизилась более чем на 10% у 1 пациента как относительно выявления фиброза, так и относительно первого года после выявления фиброза. Динамика была незначимой в сравнении со всеми точками.

Учитывая наличие только полных данных, лишь 1 пациент соответствовал всем трем международным критериям «прогрессирующего фиброзирующего заболевания», т. е. нарастание фиброза по КТВР и снижение на 10% и более ФЖЕЛ и DLco [6].

Второй год после выявления фиброза

Данные о наблюдении в течение 2 лет были у 44 пациентов. Среди этих пациентов консультация у 16 (37,2%) была обусловлена ухудшением состояния, а у 27 (62,8%) была плановой по времени наблюдения.

У 32 пациентов были данные ФЖЕЛ на момент формирования фиброза и два года спустя – $69,2 \pm 3,3$ (18,4)%д и $68,1 \pm 3,4$ (19,4) %д, $p = 0,582$, т. е. значимого снижения не произошло. У 7 пациентов (21,9%) ФЖЕЛ снизилась на 10% и более, а у 6 пациентов (18,8%) ФЖЕЛ увеличилась на 10% и более. У 6 пациентов (14%) было отмечено увеличение очагов в легких или размеров ВГЛУ. По данным КТВР у 30 пациентов (69,0%) фиброз не изменился, у 7 (16,3%) – уменьшился и у 6 (14%) – прогрессировал. За время наблюдения сопутствующие заболевания по частоте радикально не изменились, у каждого пятого были ГБ и ГЭРБ (табл. 1).

На втором году наблюдения не было ни одного пациента с тремя параметрами, соответствующими одновременно прогрессирующему легочному фиброзу, т. е. нарастание фиброза по КТВР и снижение на 10% и более ФЖЕЛ и DLco, вероятно, было вследствие неполного обследования пациентов в этой выборке. Только у 1 пациента снижение ФЖЕЛ на 10% и более совпало с нарастанием фиброза по КТВР.

Прогрессирующий фиброз по КТВР на первом году

У 20 пациентов (30,8%) рентгенолог по данным КТВР отметил нарастание фиброза в течение первого года после выявления фиброза. Среди них чаще были пациенты с типами C – 8 (40%) и D – 7 (35%), а тип A был у 3 (15%), тип B – у 2 (10%). Среди них не было пациентов, у которых при выявлении заболевания сразу был фиброз, чаще была стадия II – 10 пациентов (50%), стадия III – у 7 (35%), стадия I – у 3 (15%).

Следование клиническим рекомендациям после выявления было у 10 (50%) пациентов. СГКС до выявления фиброза среди них получали 15 (75%), а после выявления – 9 (45%). По 1 пациенту (5%) пришлось на назначение нинтеданиба, пирфенидона и лонгидазы.

У этих пациентов в период от выявления до формирования фиброза ($n = 16$) произошло существенное снижение ФЖЕЛ с $77,3 \pm 6,0$ (24,0) %д до $58,6 \pm 4,9$ (19,7) %д, $p = 0,001$. При сравнении исходной ФЖЕЛ с годом существования фиброза разница также была значимой ($n = 18$) – $79,4 \pm 5,5$ (23,4) %д и $59,3 \pm 4,4$ (18,7)

%д, $p = 0,0001$. Однако с момента формирования фиброза и через год его существования ($n = 16$) дальнейшего снижения ФЖЕЛ не произошло – с $58,5 \pm 4,9$ (19,7) %д до $58,3 \pm 4,9$ (19,7) %д, $p = 0,870$. Динамика была неоднозначной. У 8 пациентов (50%) ФЖЕЛ снижалась (%), при этом у 3 на 10% и более, а у 7 пациентов (43,8%) – увеличивалась (у 2 пациентов на 10% и более).

Согласно КТВР на втором году наблюдения среди 16 пациентов, у которых наблюдение было продолжено, только у 4 была прогрессия фиброза (25%), тогда как у 12 фиброз не увеличился, в то же время у 4 (25%) было увеличение числа свежих очагов, т. е. процесс оставался активным.

Прогрессирующий фиброз по компьютерной томографии высокого разрешения на втором году

Среди 44 пациентов, у которых были данные на второй год после выявления фиброза, прогрессия, согласно КТВР, была у 6 пациентов (14%). При выявлении у 3 из них (50%) была стадия II, у 2 – стадия Ш (33,3%) и у 1 – стадия I (16,7%). У 3 из них (50%) нарастало количество очагов. При этом в течение первого года нарастание фиброза было у 4 пациентов (66,7%), а у 2 фиброз не нарастал (33,3%). Сохранилось преобладание фиброза типа С – 3 (50%) случая и по 1 случаю на три оставшихся типа. Ни в одном случае не было пациентов, которые при выявлении уже имели фиброз, и он бы прогрессировал.

У этих пациентов на первом году наблюдения антифибротическая терапия не проводилась, а на втором году 1 пациент получал пирфенидон; 5 из 6 пациентов продолжали получать иммуносупрессивную терапию, как и во время первого года после развития фиброза.

Снижение ФЖЕЛ на 10% и более произошло только у 1 пациента. Десатурации на 10% и более не было ни у одного пациента. Данные по диффузионной способности в этой подгруппе были неполными.

АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ

Частота назначения лекарственных средств и манипуляций на разных этапах наблюдения представлена в табл. 5.

Индивидуальный анализ влияния на фиброз

Два пациента были выявлены сразу с признаками значимого фиброза, стадия IV. По данным КТВР, у них не было прогрессии фиброза, антифибротической терапии они не получали, сатурация сохранялась на уровне 97%. ФЖЕЛ к концу наблюдения у них была 97% и 86%. При этом диффузионная способность легких у них была снижена, начиная с выявления фиброза в одном случае (51%) и в конечной точке (58%) – во втором.

Антифибротическая терапия

После выявления фиброза в течение первого года наблюдения 4 пациента (6,2%) получали нинтеданиб, 5 пациентов (7,7%) – N-ацетилцистеин, 2 (3,1%) – лонгидазу. На втором году наблюдения (44 случая) нинтеданиб получали 6 пациентов (13,6%), пирфенидон – 2 (4,6%), 1 (2,3%) – лонгидазу и 3 (6,8%) – N-ацетилцистеин.

Нинтеданиб: первый год

В течение первого года после выявления фиброза нинтеданиб получали 4 пациента. Все они продолжали прием нинтеданиба на втором году наблюдения. Трое из них одновременно получали системные ГКС и один метотрексат. Фиброз был представлен тремя типами: А – 1 (25%), В – 2 (50%), D – 1 (25%). За первый год у 2 пациентов сатурация не изменилась, а снижение было у 1 на 1,03% и у 1 – на 14,58%. Ни в одном случае не было данных по изменению диффузии.

Полных данных по ФЖЕЛ не было ни у кого. Значения ФЖЕЛ на момент назначения нинтеданиба варьировались от полной нормы до снижения ниже 50%. По сравнению с данными при выявлении у 3 пациентов через год фиброзирования было снижение ФЖЕЛ более чем на 10%. Динамика в течение одного года от выявления фиброза имелась у 1 пациентки с резким снижением от 79% до 58% от должной. Согласно КТВР в 2 случаях нарастания фиброза не было, в 1 случае – нарастал, в 1 – уменьшился.

Нинтеданиб: второй год

Чаще всего из антифибротиков на втором году наблюдения применялся нинтеданиб – у 6 (13,6%). Типы фиброза распределились, как 3 (50%) – D, 2 (33,3%) – В, 1 (16,7%) – А. Среди них сатурация снижалась на первом и втором году у 3 пациентов, у одного – на 10% и более. Динамика диффузии была известна у одного пациента – 45/42/39/37% соответственно.

Значения ФЖЕЛ при назначении нинтеданиба у них также варьировались от полной нормы до снижения

● **Таблица 5.** Частота назначения лекарственных средств и манипуляций на разных этапах наблюдения ($n = 65/44$)

● **Table 5.** Frequency of drugs and intervention prescriptions at different observation stages ($n = 65/44$)

Препараты	До образования фиброза (65 пациентов)	Первый год после фиброза (65 пациентов)	Второй год после фиброза (44 пациента)
Витамин Е	52 (80%)	47 (72,3%)	29 (65,2%)
Пентоксифиллин	38 (58,5%)	18 (27,7%)	4 (9,1%)
Системные ГКС	43 (66,2%)	28 (43,1%)	15 (34,1%)
Метотрексат	16 (24,6%)	10 (15,4%)	9 (20,5%)
Хлорохины	3 (4,6%)	0	0
ИГКС	8 (12,3%)	3 (4,6%)	5 (11,4%)
Плазмаферез/ЭКМЛ	9 (13,8%)	1 (1,5%)	4 (9,1%)
Лефлуномид	2 (3,1%)	3 (4,6%)	1 (2,3%)
Микофенолат	1 (1,5%)	0	4 (9,1%)
Бронхолитики	0	0	8 (18,2%)
Нинтеданиб	0	4 (6,2%)	6 (13,6%)
Пирфенидон	0	0	2 (4,6%)
Лонгидаза	0	2 (3,1%)	1 (2,3%)
N-ацетилцистеин		5 (7,7%)	3 (6,8%)

менее 50%. ФЖЕЛ относительно исходного снизилась у 4 (у 3 из них на 30% и более), у одного не изменилась и у 1 увеличилась на 26,5%. При этом согласно КТВР у 2 фиброз уменьшился, у 4 был без динамики, лучевой прогрессии не было.

Пирфенидон

На первом году от формирования фиброза пирфенидон получал 1 пациент, выявленный с Ш стадией саркоидоза, фиброз типа D, с исходно сниженной ФЖЕЛ, легочной гипертензией, полиморбидностью, у которого после начального периода наблюдения был назначен преднизолон, но ФЖЕЛ снизилась с 53% до 45%. После коррекции дозы СГКС через год ФЖЕЛ стала 48,8%. Сатурация от выявления и за год наблюдения почти не менялась – 94%. Диффузионная способность оставалась стабильно низкой – 41,9%. По данным КТВР, за год наблюдения проявления фиброзирования и очаговой диссеминации легочной ткани наросли.

На втором году наблюдения пациенту был назначен пирфенидон на фоне СГКС, что привело к уменьшению одышки, нормализации сатурации – 96% и улучшению КТ-картины легких в виде уменьшения очаговых теней, стабилизации фиброзных изменений, но диффузионная способность легких продолжала снижаться до 37% при сниженной ФЖЕЛ.

На втором году наблюдения другая пациентка получала пирфенидон. На первом году она получала пентоксифиллин и витамин Е, иного влияния на фиброз не было. В течение приема пирфенидона сатурация у нее оставалась стабильной – 95%. Данные о динамике диффузии и ФЖЕЛ отсутствовали, но в конечной точке диффузия была 65%. Согласно КТВР, фиброз в период приема препарата нарастал вместе с увеличением количества очагов в легких.

Лонгидаза

Лонгидазу получали два пациента. В первом случае была женщина 43 лет, выявленная со стадией II, у которой сформировался фиброз типа А. Лонгидазу получала в течение двух лет наблюдения. ФЖЕЛ во время приема препарата снизилась с 85% до 80,4%, а затем – до 76%. Сатурация не менялась и оставалась 97%. Диффузионная способность с момента образования фиброза не менялась – 66%/68%/68%. Согласно КТВР, происходило усиление фиброза на первом году наблюдения и отсутствие динамики – на втором году.

Во втором случае это был 25-летний мужчина, выявленный со стадией I, у которого сформировался фиброз типа А. Изначально была выбрана тактика наблюдения, после чего он получил курс преднизолона и был переведен на пентоксифиллин и витамин Е. Лонгидазу он получал только в течение первого года фиброзирования. ФЖЕЛ в период приема не менялась и составляла 85%. Сатурация также была высокой, не менялась и была 98%. Диффузионная способность легких составлял 72% и 71,8%. Согласно данным КТВР, фиброз не прогрессировал ни во время применения лонгидазы, ни в последующий год.

N-ацетилцистеин

В течение первого года фиброза N-ацетилцистеин получали 5 пациентов. Других антифибротиков они не получали в течение всего периода наблюдения. У них были все варианты фиброза: А – 1 (20%), В – 2 (40%), С – 1 (20%), D – 1 (20%). При выявлении были стадия I (40%) – у 2, стадия II – у 1 (20%), стадия Ш – у 2 (40%).

Все эти пациенты получали витамин Е, 3 (60%) – преднизолон, 1 (20%) – пентоксифиллин.

Сатурация у этих пациентов не имела колебаний более 10%, у 1 – снизилась на 1,02%, у 2 – не менялась, увеличилась у 1 на 2,5%, у 1 – на 1,05%. У 4 из 5 сатурация была выше 95%. У 1 сатурация увеличилась с 80% до 82%.

Диффузионная способность была определена только у 1 из этих пациентов. Если в период формирования фиброза она снизилась с 89% до 53%, то после формирования далее не снижалась и была 56% в течение двух лет.

Динамика ФЖЕЛ была неоднозначной – у 3 было снижение (у 1 – на 24,3%), у двух прирост (у одного – на 14,5%). Значения ФЖЕЛ на момент формирования фиброза были менее 80% от должных, а через год у одного стали нормальными (с 76% до 87%).

Согласно КТВР, изменений отмечено не было. На втором году наблюдения данные были у 2 пациентов, у которых также картина фиброза не изменилась.

На втором году наблюдения N-ацетилцистеин получали 3 пациента (1 – в течение двух лет), у одного был тип фиброза С и у двух – D. Сатурация у этих пациентов в двух случаях не менялась, в 1 – снизилась на 3,1% (с 97% до 94%). Данные диффузии имелись у 1 пациента, и они за год не изменились – 56%. ФЖЕЛ в этот период не изменилась (-2,8%; 0%; +1,2%). В одном случае ФЖЕЛ была и оставалась более 80% весь период наблюдения. По данным КТВР, динамики фиброза в этот период не произошло.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании лечение пациентов с саркоидозом, у которых развился фиброз, широко варьировалось, определить связь фиброза и его прогрессии с вариантом стартовой и последующей терапии не удалось, но обратила на себя внимание невысокая частота следования современным клиническим рекомендациям после выявления, отсутствие периода наблюдения без гормональной терапии в ожидании спонтанной ремиссии. Влияние было показано в нашей недавней публикации о связи следования рекомендациям и формирования фиброза при саркоидозе [7]. Современные положения о показаниях к началу терапии ограничены только выраженной прогрессией и угрозами жизни [8–10], а применение СГКС, признаваемых пока основной стартовой терапией, связаны с высоким риском последующих рецидивов саркоидоза [11]. В то же время большинство фундаментальных исследований свидетельствует о том, что как при развитии саркоидоза, так и при его фиброзирующем варианте течения большую роль играет генетика – наследственная предрасположенность [12]. Наличие члена семьи с легочным фиброзом влияет на прогноз течения

саркоидоза – у одной трети из них развивается прогрессирующий фенотип [13].

Применение антифибротических средств в данной работе было продиктовано результатами ранних исследований, допускающих экстраполяцию влияния этих препаратов при различных интерстициальных заболеваниях на саркоидоз, в которых, однако, было крайне мало наблюдений, хотя авторы утверждали, что в рандомизированных клинических исследованиях, включающих легочный фиброз, связанный с саркоидозом, было показано, что антифибротические агенты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, замедляют снижение легочной функции [14]. Большинство цитирований связаны с исследованием нинтеданиба INBUILD, в котором участвовали 12 пациентов с саркоидозом [15]. В последнем метаанализе 65 работ по прогрессирующему фиброзирующему интерстициальному заболеванию отмечена возможность замедления снижения функции легких при применении пирфенидона, нинтеданиба и IFNy-1b, тоцилизумаба и циклофосфамида, при этом нинтеданиб и циклофосфамид имели более высокие показатели побочных эффектов. Парадоксальной была фиксация такого факта, как улучшение функции легких при применении будесонида при фиброзирующем саркоидозе [16]. Консенсус по антифибротической терапии при саркоидозе не достигнут, поскольку фиброзу при легочном саркоидозе предшествует воспаление, а типичный для саркоидоза фиброз верхних долей редко прогрессирует. Развитие прогрессирующего фиброза в нижних долях требует изучения его связи с саркоидозом либо как сопутствующего заболевания [17].

В последних аналитических работах подчеркивается значимость не фиброза вообще, а прогрессирующего легочного фиброза, который доказывается прогрессированием процесса по ВРКТ и подтверждается заключением междисциплинарной комиссии [18]. Критерии описания изменений на ВРКТ как фиброзирующих недавно были конкретизированы в международном Дельфийском соглашении по фиброзирующему саркоидозу [19]. В ретроспективном двухфазном исследовании PERSEIDS в 14 медицинских центрах Европы было показано, что среди неаутоиммунных интерстициальных поражений легких при саркоидозе исходы в фиброз характерны, однако проследить значимость прогрессии в этой подгруппе фиброза не удалось ввиду малого числа наблюдений в отличие от гиперчувствительного пневмонита, при котором частота прогрессии фиброза была высокой [20].

В нашем исследовании применение ИГКС не замедляло ни снижения ФЖЕЛ, ни DLco. Следует отметить, что изучение будесонида при саркоидозе продолжается, поскольку этот ИГКС имеет более высокую оральную биодоступность и может иметь значение в поддерживающей терапии после курса системных ГКС. Однако его влияние на вероятность развития фиброза ранее не изучалось [21].

Данных о применении Bovhyaluronidase Azoximer (Лонгидазы) при саркоидозе в литературе нам не встретилось, хотя известно применение этого препарата при фиброзных изменениях в легких у перенесших COVID-19 [22].

Какого-либо влияния препарата в наших единичных наблюдениях отмечено не было. N-ацетилцистеин

в ограниченных исследованиях показал положительное влияние при активном саркоидозе как антиоксидант, но его антифибротические свойства при этом грануломатозе не изучены [23]. В настоящее время не было достигнуто единого мнения о том, следует ли добавлять антифибротические агенты к противовоспалительным или использовать их в качестве монотерапии в качестве начального лечения в таких случаях. [24]. Такой подход связан с внедрением ПЭТ/КТ, что позволило разделить на активный прогрессирующий легочный фиброз и неактивную, «выгоревшую» болезнь [25].

Наши результаты и сопоставление с данными литературы указывают на то, что проблема фиброзирующего варианта течения саркоидоза далека от решения, однако они позволили сделать ряд заключений.

ВЫВОДЫ

Объем исследований больных саркоидозом с фиброзирующим течением в большинстве случаев был недостаточным для полной оценки прогрессии заболевания, даже на уровне федеральных НИИ и региональных центров третьего уровня. Из 65 пациентов только у 6 (9,2%) были полностью отслежены все данные, достаточные для определения у них прогрессирующего фиброзирующего процесса, – ни в одном случае, согласно Дельфийским критериям, полного подтверждения прогрессии не было.

Среди больных саркоидозом с развивающимся фиброзом только в 50% при выявлении стартовая терапия соответствовала федеральным клиническим рекомендациям.

Фиброз при саркоидозе формируется у пациентов со всеми стадиями при выявлении, время развития фиброза очень широко варьируется – от первого года от выявления до многих лет наблюдения. Лекарственные назначения широко варьировались, преобладало назначение СГКС, сроки и обоснованность применения которых только в половине случаев (признаки клинически значимой прогрессии болезни) соответствовали принятым отечественным и зарубежным рекомендациям.

Формирование фиброза только в 40% случаев сопровождалось нарастанием жалоб пациента, в остальных случаях фиброз был выявлен при плановом посещении пациента.

Значимое снижение ФЖЕЛ происходило в период формирования фиброза, тогда как дальнейшего подтвержденного математической обработкой снижения не происходило по средним и медианным данным. Индивидуальные колебания динамики ФЖЕЛ широко варьировались.

Прогрессия фиброза по КТВР не всегда коррелировала со снижением функциональных данных. Это делает сложным оценку антифибротической терапии при саркоидозе, поскольку в ключевых РКИ отслеживалось именно замедление снижения функциональных потерь, в частности ФЖЕЛ.

У пациентов с фиброзирующим саркоидозом в 25–30% сохраняется активность процесса и нарастание очагов или размеров ВГЛУ на КТВР. Это делает перспективным влияние иммуносупрессивных и противовоспалительных препаратов на саркоидное воспаление для предупреждения развития и прогрессии фиброза (по показаниям).

Антифибротическая терапия назначалась редко, у пациентов с широким разбросом лучевых и функциональных данных на этой малой выборке не было выявлено преимуществ ее применения как при стабильном, так и при прогрессирующем фиброзе у больных саркоидозом. Радикальных различий в динамике параметров при применении разных препаратов, влияющих на фиброзообразование, установлено не было.

Работа свидетельствует о том, что ключевым методом воздействия на частоту возникновения фиброза, вероятно, является рациональное ведение пациентов после выявления, тогда как воздействие на пациентов с образовавшимся фиброзом приводит к разнонаправленным изменениям и радикально не облегчает состояние пациентов.

Работа позволяет говорить о дальнейших направлениях исследований:

1) анализ информации о пациентах с развившимся фиброзом в период от выявления заболевания до обнаружения фиброза и от обнаружения фиброза в последующие годы в реальной клинической практике у пациентов с полным набором результатов исследований (как минимум ФЖЕЛ, DLco и КТВР);

2) анализ информации о применении различных антифибротиков в реальной клинической практике у пациентов с полным набором результатов исследований (как минимум ФЖЕЛ, DLco и КТВР).



Поступила / Received 15.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2025

Принята в печать / Accepted 10.10.2025

Список литературы / References

1. Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, Kreuter M, Maher TM, Suda T et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2024;63(2):2300752. <https://doi.org/10.1183/13993003.00752-2023>.
2. Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA, Avdeev SN. Pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis in a prospective registry of interstitial lung diseases in Eastern Siberia. *Life.* 2023;13(1):212. <https://doi.org/10.3390/life13010212>.
3. Визель АА, Авдеев СН, Визель ИЮ, Шакирова ГР, Амиров НБ, Визель ЛА. Фиброзирующий легочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии. *Вестник современной клинической медицины.* 2024;17(5):7–16. [https://doi.org/10.2029669/VSKM.2024.17\(5\).7-16](https://doi.org/10.2029669/VSKM.2024.17(5).7-16).
4. Болотова ЕВ, Юркова ЮГ, Шульженко ЛВ. Структура прогрессирующего легочного фиброза по данным ретроспективного исследования. *Пульмонология.* 2025;35(4):476–481. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-476-481>.
5. Bolotova EV, Yurkova YuG, Shulzhenko LV. The structure and gender characteristics of progressive pulmonary fibrosis according to retrospective research. *Pulmonologiya.* 2025;35(4):476–481. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-476-481>.
6. Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, Bouros D, Kilpeläinen M, Guiot J et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* 2022;8(1):00597-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00597-2021>.
7. Wells AU, Walsh SLF, Adegunsoye A, Cottin V, Danoff SK, Devaraj A et al. Identification of progressive pulmonary fibrosis: consensus findings from a modified Delphi study. *Respir Res.* 2024;25(1):448. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03070-z>.
8. Визель АА, Авдеев СН, Визель ИЮ, Шакирова ГР. В поиске факторов формирования фиброзирующего саркоидоза: оценка следованию клиническим рекомендациям. *Туберкулез и болезни легких.* 2025;103(3):66–78. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>.
9. Vizel AA, Avdeev SN, Vizel IYu, Shakirova GR. In Search for Factors Contributing to Fibrosing Sarcoidosis: Assessment of Compliance with Clinical Guidelines. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2025;103(3):66–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-66-78>.
10. Визель АА, Авдеев СН, Малыгин АГ, Шмелев ЕИ, Визель ИЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза: комментарии и акценты. *Терапия.* 2023;9(6):38–48. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.6.38-48>.
11. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J.* 2014;43(2):337–339. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138913>.
12. Kim JS, Gupta R. Clinical manifestations and management of fibrotic pulmonary sarcoidosis. *J Clin Med.* 2023;13(1):241. <https://doi.org/10.3390/jcm13010241>.
13. Planté-Bordeneuve T, Terwiel M, van der Vis JJ, van Es W, Veltkamp M, Grutters JC, van Moorsel CHM. Family history of pulmonary fibrosis impacts prognosis in patients with sarcoidosis. *ERJ Open Res.* 2025;11(1):00441-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00441-2024>.
14. Asif H, Ribeiro Neto M, Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2023;40(3):e2023027. <https://doi.org/10.36141/svdd.403.14830>.
15. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718–1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>.
16. Singh P, Thampi G, Gupta K, Gangte N, Pattnaik B, Agrawal A, Kukreti R. Clinical efficacy and safety evaluation of drug therapies for the treatment of progressive fibrotic-interstitial lung diseases (PF-ILDs): a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2025;21(8):1135–1170. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2025.2543473>.
17. Kawanobe T, Yamaguchi T, Ishida Y, Sawahata M, Johkoh T, Kono C et al. Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis with honeycomb-like changes mimicking idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP) in the lower lobes: A case treated with anti-fibrotic therapy. *Intern Med.* 2025. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5537-25>.
18. Agarwal P, Schlett CL, Bamberg F, Frye BC. Progressive pulmonary fibrosis: current perspectives in diagnostic imaging. *BJR Open.* 2025;7(1):tzaf018. <https://doi.org/10.1093/bjro/tzaf018>.
19. Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, George PM, Culver D, Devaraj A et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med.* 2024;12(5):409–418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9).
20. Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, Bouros D, Kilpeläinen M, Guiot J et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* 2022;8(1):00597-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00597-2021>.
21. Selroos O, Brattsand R. Inhaled budesonide and pulmonary sarcoidosis revisited. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2024;41(3):e2024037. <https://doi.org/10.36141/svdd.v41i3.15852>.
22. Хамитов РФ, Жестков АВ, Визель АА, Федотов ВД. Исходы COVID-19: возможности медикаментозного лечения. *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14(5):104–111. [https://doi.org/10.2029669/VSKM.2021.14\(5\).104-111](https://doi.org/10.2029669/VSKM.2021.14(5).104-111). Khamitov RF, Zhestkov AV, Vizel AA, Fedotov VD. COVID-19 outcomes: drug treatment options. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021;14(5):104–111. (In Russ.) [https://doi.org/10.2029669/VSKM.2021.14\(5\).104-111](https://doi.org/10.2029669/VSKM.2021.14(5).104-111).
23. Hamzeh N, Li L, Barkes B, Huang J, Canorno B, Gillespie M et al. The effect of an oral anti-oxidant, N-Acetyl-cysteine, on inflammatory and oxidative markers in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2016;112:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.011>.
24. Łyżwa E, Wakuliński J, Szczurkowicz M, Tomkowski W, Sobiecka M. Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis—from pathogenesis to management. *J Clin Med.* 2025;14(7):2381. <https://doi.org/10.3390/jcm14072381>.
25. Bączek K, Piotrowski WJ. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front Pharmacol.* 2024;15:1445923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, А.С. Перкина, И.Н. Трофименко, Г.Р. Шакирова

Концепция и дизайн исследования – А.А. Визель

Написание текста – А.А. Визель

Сбор и обработка информации – А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, А.С. Перкина, И.Н. Трофименко, Г.Р. Шакирова

Обзор литературы – И.Ю. Визель, И.Н. Трофименко, Г.Р. Шакирова

Анализ материала – А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, И.Н. Трофименко

Редактирование – А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, А.С. Перкина, И.Н. Трофименко

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Визель, И.Ю. Визель, О.П. Баранова, И.Н. Трофименко

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel, Olga P. Baranova, Anastasya S. Perkina, Irina N. Trofimenko, Gulnaz R. Shakirova

Study concept and design – Aleksandr A. Vizel

Text development – Aleksandr A. Vizel

Collection and processing of material – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel, Olga P. Baranova, Anastasya S. Perkina, Irina N. Trofimenko,

Gulnaz R. Shakirova

Literature review – Irina Yu. Vizel, Irina N. Trofimenko, Gulnaz R. Shakirova

Material analysis – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel, Olga P. Baranova, Irina N. Trofimenko

Editing – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel, Olga P. Baranova, Anastasya S. Perkina, Irina N. Trofimenko

Approval of the final version of the article – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel, Olga P. Baranova, Irina N. Trofimenko

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; SPIN-код: 5918-5465; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>; SPIN-код: 6000-3813; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Баранова Ольга Петровна, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>; dr_baranova@mail.ru

Перкина Анастасия Сергеевна, врач-пульмонолог, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-0351-1802>; anastasyaperkina@gmail.com

Трофименко Ирина Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; <https://orcid.org/0000-0003-27423794>; tin11@mail.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>; adeleashakirova@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Olga P. Baranova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Scientific Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Associate Professor of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>; dr_baranova@mail.ru

Anastasya S. Perkina, Pulmonologist, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orehovoy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0351-1802>; anastasyaperkina@gmail.com

Irina N. Trofimenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, mkr Yubileyny, Irkutsk, 664079, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>; tin11@mail.ru

Gulnaz R. Shakirova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Phthisiopulmonology Department, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>; adeleashakirova@mail.ru