

© ПОСТНИКОВА Л.Б., ГУДИМ А.Л., БОЛДИНА М.В., КУБЫШЕВА Н.И.

УДК: 616.24-006-07: 616-002.28

DOI: 10.20333/25000136-2022-3-91-99

Клинические фенотипы больных саркоидозом в реальной клинической практике

Л.Б. Постникова¹, А.Л. Гудим², М.В. Болдина^{1,3}, Н.И. Кубышева⁴¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород 603950, Российская Федерация²Городская клиническая больница № 38, Нижний Новгород 603000, Российская Федерация³Городская больница № 28 Московского района города Нижнего Новгорода, Нижний Новгород 603035, Российская Федерация⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань 420008, Российская Федерация

Цель исследования. Выделить клинические фенотипы саркоидоза с помощью кластерного анализа на основании клинико-демографических признаков, данных лабораторно-инструментальных исследований у пациентов в реальной клинической практике.

Материал и методы. Ретроспективно изучили данные амбулаторных карт 276 (107 мужчин (М), 169 женщин (Ж)) больных саркоидозом 20–68 лет (41 (30; 55) год), длительностью наблюдения более 2-х лет. Оценивали возраст пациентов, форму саркоидоза, клинические симптомы, лабораторно-функциональные показатели, рентген-стадии, внелегочные поражения, коморбидные состояния.

Результаты. С помощью двухэтапного кластерного анализа выделено 5 кластеров: кластер 1 – Ж и М с острой / хронической формой саркоидоза органов дыхания (СОД) и внелегочными проявлениями; кластер 2 – Ж с хронической формой бессимптомного СОД, кластер 3 – Ж с хроническим течением клинически значимого СОД; кластер 4 – М с хронической формой бессимптомного СОД; кластер 5 – М с хроническим течением клинически ассоциированного СОД. В отличие от больных кластера 4 с критериями благоприятного течения СОД, риск прогрессирования саркоидоза у пациентов кластера 1 был в 7 раз выше (ОШ=7,01; 95% ДИ 2,53–22,95; $p<0,001$), а кластера 3 – в 5,7 раза (ОШ=5,73; 95% ДИ 2,25–17,73; $p<0,001$). Пациенты с СОД кластеров 2 и 5 не имели значимых различий лабораторно-инструментальных параметров относительно больных кластера 4 ($p>0,05$).

Заключение. Определение клинических фенотипов саркоидоза у больных в клинической практике на основании клинико-демографических, лабораторно-функциональных и лучевых характеристик позволяет оптимизировать выбор терапии и прогнозировать течения болезни.

Ключевые слова: саркоидоз, симптомы, клинические фенотипы, кластерный анализ, диагностика саркоидоза, лечение саркоидоза.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Постникова ЛБ, Гудим АЛ, Болдина МВ, Кубышева НИ. Клинические фенотипы больных саркоидозом в реальной клинической практике. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(3):91-99. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-91-99

Clinical phenotypes of sarcoidosis patients in real clinical practice

L.B. Postnikova¹, A.L. Gudim², M.V. Boldina^{1,3}, N.I. Kubysheva⁴¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod 603950, Russian Federation²Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod 603000, Russian Federation³Clinical Hospital № 28 of the Moscow District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod 603035, Russian Federation⁴Kazan (Volga region) Federal University, Kazan 420008, Russian Federation

The aim of the research. To identify clinical phenotypes of sarcoidosis using cluster analysis based on clinical and demographic characteristics and the results of laboratory and instrumental analysis of patients in real clinical practice.

Material and methods. We retrospectively studied the data of outpatient records of 276 sarcoidosis patients (107 males, 169 females) aged 20–68 years (41 (30; 55) years), who had been observed for more than 2 years. We analysed the gender characteristics of the patients, the forms of sarcoidosis, clinical symptoms, laboratory and functional parameters, X-ray stages, extrapulmonary lesions, and comorbid conditions.

Results. A total of 5 clusters were identified using two-step cluster analysis. Cluster 1: female and male patients with acute or chronic form of pulmonary sarcoidosis (PS) and extrapulmonary manifestations; cluster 2: women with chronic asymptomatic PS; cluster 3: females with the chronic form of clinically relevant PS; cluster 4: male patients with the chronic form of asymptomatic PS; cluster 5: men with the chronic form of clinically associated PS. In contrast to cluster 4 patients with the criteria of favorable PS course, the risk of sarcoidosis progression was 7 times higher for cluster 1 patients (OR=7.01; 95% CI 2.53–22.95; $p<0.001$), and 5.7-fold higher for cluster 3 patients (OR=5.73; 95% CI 2.25–17.73; $p<0.001$). Patients of clusters 2 and 5 had no significant differences in laboratory and instrumental parameters compared to cluster 4 patients ($p>0.05$).

Conclusion. Identification of clinical phenotypes of sarcoidosis in patients in clinical practice based on clinical, demographic, laboratory, functional and radiological characteristics, makes it possible to optimise the therapy choice and predict the course of the disease.

Key words: sarcoidosis, symptoms, clinical phenotypes, cluster analysis, sarcoidosis diagnosis, sarcoidosis treatment.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Postnikova LB, Gudim AL, Boldina MV, Kubysheva NI. Clinical phenotypes of sarcoidosis patients in real clinical practice. *Siberian Medical Review.* 2022;(3):91-99. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-91-99

Введение

Саркоидоз – мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной природы, характеризующееся неоднородностью с точки зрения клиники, тяжести, ответа на терапию и исход. Клинические симптомы саркоидоза многообразны, определяются вовлечен-

ном в гранулематозный процесс органом-мишенью, что значительно затрудняет диагностику заболевания и тактику ведения пациентов [1]. Несмотря на то, что болезнь поражает людей во всем мире, когорты больных саркоидозом неоднородны и различаются по возрасту, полу, этнической принадлежности, вариан-

ту дебюта и разнообразию органных поражений, что предопределило выделение клинических фенотипов саркоидоза [2]. Фенотипирование – динамический процесс, развивающийся по мере появления новых клинических характеристик болезни, биомаркеров и генетической информации [3]. Клиническое фенотипирование при саркоидозе может иметь потенциальные преимущества в выборе терапии и прогнозе исходов болезни.

К. Wurm (Германия, 1960г.) и Scadding J.G. (Шотландия, 1961г.) впервые на основе рентгенологического исследования грудной клетки больных с саркоидозом разработали широко используемый в настоящее время клинический фенотип легочного саркоидоза.

За последние 10 лет предложены другие фенотипы, разработанные на основе клинической картины саркоидоза и результатов генетических исследований. С 1998 по 2018 годы в литературе представлены данные эпидемиологических исследований, таких как ретроспективное исследование MUSC (2012г.), NHSII (США) (2016г.), национальное исследование саркоидоза в Японии (2015г.), проект GenPhenReSa (ERS) [2], демонстрирующих клиническую гетерогенность саркоидоза и указывающих на необходимость дальнейшего изучения клинических фенотипов для лучшего понимания патогенетических механизмов и совершенствования терапии болезни.

Развитие саркоидоза связывают с воздействием неблагоприятных факторов (до сих пор не уточненных) на генетически чувствительного хозяина, а сценарий клинических проявлений и формирование фенотипа в разных популяциях больных рассматривают с учетом полиморфизма генов и индивидуального варианта иммунологического ответа [4]. Большинство исследователей отмечают связь клинических типов саркоидоза (легочный и/или внелегочный саркоидоз, острые формы болезни – синдром Лёфгрена, семейный саркоидоз, тяжесть, исходы и прогноз заболевания) с положительными аллелями *HLA класса II* (*HLA-DRB1*03*, *DRB1*07*, *DRB1*12*, *DRB1*14*, *DRB1*15* и др.) [5, 6, 7, 8].

Разработчики федеральных клинических рекомендаций «Саркоидоз» выделяют следующие фенотипы саркоидоза: по локализации: классический, с преобладанием внутригрудных поражений; с преобладанием внелегочных поражений; генерализованный; по особенностям течения: острое начало (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.); исходно хроническое течение; рецидив; саркоидоз детей моложе 5 лет; саркоидоз, рефрактерный к лечению системными стероидами [9].

Учитывая актуальность проблемы фенотипирования саркоидоза, поиск клинических фенотипов во всем мире продолжается. В качестве критериев изучения данного аспекта предлагаются различные характеристики, влияющие на течение саркоидоза: клинические проявления, структурно-функциональные нарушения, биомаркеры воспаления, полиморфизм генов.

В крупном (n=2163) многоцентровом исследовании GenPhenReSa на основании многомерного анализа выделили 5 подгрупп пациентов с саркоидозом с учетом пораженного органа-мишени: 1 – органы брюшной полости, 2 – глаза, сердце, кожа, центральная нервная система, 3 – кожа и костно-мышечная система, 4 – легкие и внутригрудные лимфоузлы, 5 – другое внелегочное поражение [2].

В исследовании SARCOGEAS (712 женщин, 518 мужчин) изучали особенности рентгенологического изменений при саркоидозе органов дыхания (СОД). Установлено, что поражение легких при СОД редко сопровождалось генерализацией процесса, за исключением поражений печени, селезенки, а изолированная лимфаденопатия средостения чаще сочеталась с поражением кожи, нервной и костно-мышечной систем [10].

У 195 больных СОД, по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с фтордезоксиглюкозой (18F-FDG), на основании кластерного анализа установили 4 фенотипа с учетом различий в локализации и объеме поражений органов грудной клетки, а также в вариантах внелегочных поражений [11].

В отечественной работе авторы выявили 4 подгруппы больных с саркоидозом, исходя из возраста и пола. У мужчин молодого возраста (18-35 лет), по данным длительного наблюдения, заболевание чаще сопровождалось рецидивами и внелегочными поражениями, тогда как у женщин молодого возраста (18-35 лет) исход был благоприятный. Напротив, у женщин старше 36 лет наблюдалась высокая вероятность развития рецидива, внеторакальных поражений, больших остаточных изменений и дыхательной недостаточности, а у мужчин старшего возраста саркоидоз протекал более благоприятно [12].

Несмотря на большой интерес исследователей к проблеме клинического фенотипирования саркоидоза в реальной клинической практике изучаемые аспекты саркоидоза не получили широкого применения. Данную практику можно связать с недостаточным знанием клинических рекомендаций по саркоидозу врачами общей практики и терапевтами, отсутствием в большинстве регионов России специализированных центров и специалистов, занимающихся проблемой саркоидоза, мультисимптоматичностью заболевания и необходимостью использования малодоступных дорогостоящих методов обследования. Поэтому выделение клинических фенотипов саркоидоза, ассоциированных с гендерными характеристиками пациентов, клиническими особенностями болезни, факторами неблагоприятного исхода (обострение, рецидив, прогрессирование, генерализованное течение) остается актуальной проблемой.

Цель: выделить клинические фенотипы саркоидоза с помощью кластерного анализа на основании демографических признаков пациентов, клинических проявлений, результатов лабораторно-инструментальных исследований у больных СОД.

Материал и методы

В ретроспективное одноцентровое сплошное исследование включили 276 больных в возрасте от 20 до 68 лет (медиана – 41 (30; 55) год) с диагнозом СОД, установленного в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [9], с минимальным сроком наблюдения не менее 2-х лет. Из них – 107 (38,7 %) мужчин и 169 (61,3 %) женщин, наблюдавшихся в Городском пульмонологическом консультативном центре ГБУЗ НО «Городская больница № 28 Московского района города Нижнего Новгорода» (ГПКЦ) в период с 2010 по 2021гг. По данным амбулаторных карт пациентов на момент установления саркоидоза анализировали возраст больных, форму саркоидоза (острая, первично-хроническая), клинические проявления (кашель, усталость, лихорадка, одышка, суставной синдром, бессимптомное течение), показатели лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи), рентгенологическую стадию, внелегочные поражения, электрокардиограмму, параметры функции внешнего дыхания, эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сопутствующие заболевания.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (протокол № 33 от 28.02.2019 г.).

Статистическая обработка данных осуществлялась в IBM SPSS 25.0, построение графиков – R-studio. Данные представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) перцентилей или абсолютных значений (n) и процентов (%). Выделение клинических фенотипов саркоидоза осуществляли с помощью двухэтапного кластерного анализа на основании возраста дебюта заболевания, пола, формы саркоидоза, клинических и внелегочных проявлений (рис. 1). Перед процедурой кластеризации данные стандартизировались. Для определения оптимального количества кластеров использовали Байесовский информационный критерий. Сопоставление групп по количественным критериям проводили с помощью критерия Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни. При сравнении качественных показателей использовали точный критерий Фишера и хи-квадрат с поправкой на правдоподобие. В случае множественных сравнений применяли поправку на множественные сравнения Бенджамини-Хохберга. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследуемой выборке преобладали женщины (61,3 %). Медиана возраста больных на момент уста-

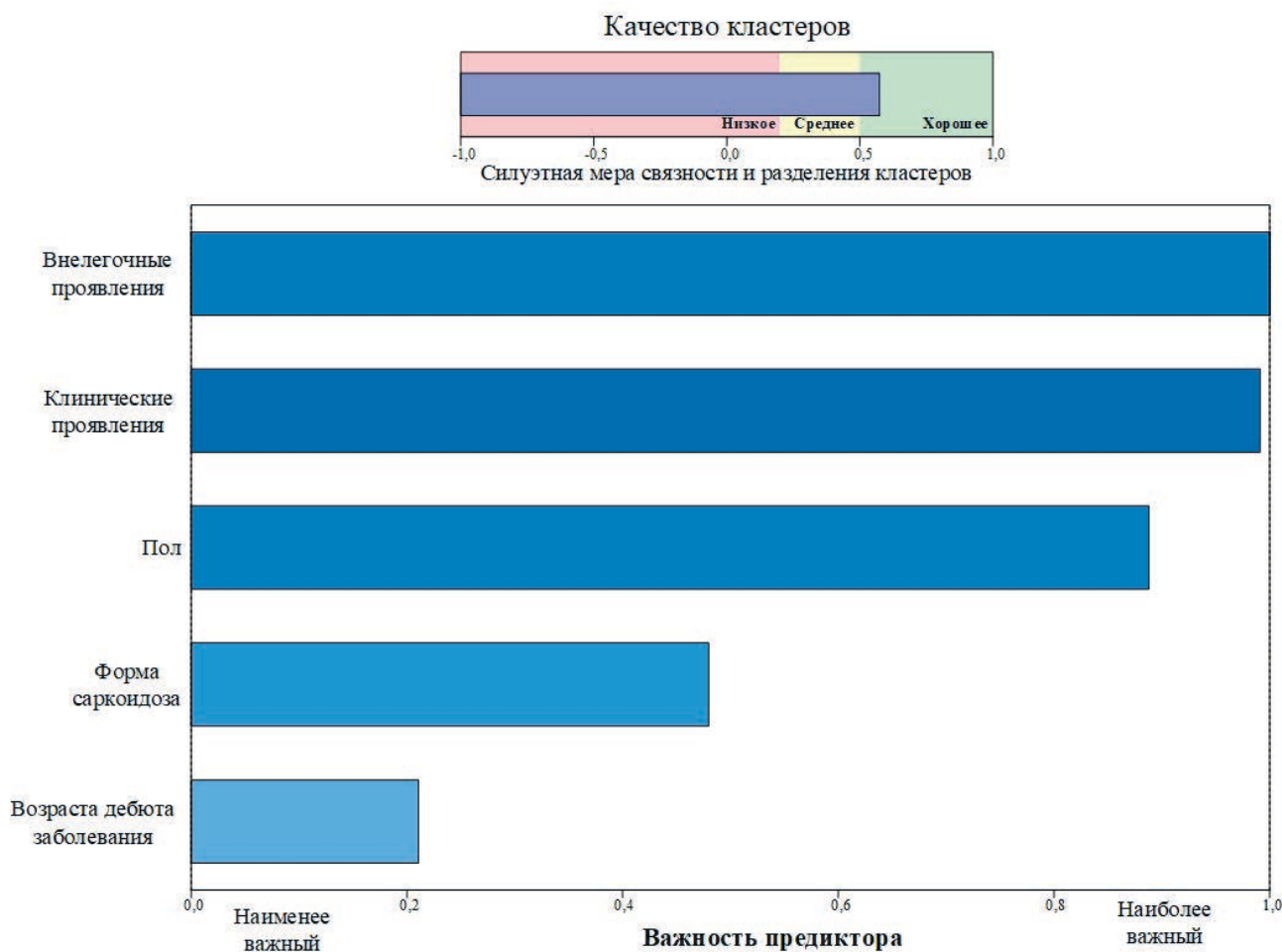


Рисунок 1. Оценка качества кластеров и значимости предикторов кластерной модели больных СОД.

Figure 1. Evaluation of the quality of clusters and the significance of predictors in the cluster model of the PS patients.

новления саркоидоза соответствовала 35 (29; 45) годам. У 34,1 % пациентов саркоидоз диагностировали в 18–30 лет, 19,9 % пациентов были в возрасте 31–50 лет, 16,6 % – 51–60 лет, старше 60 лет было 8 % больных. Дебют саркоидоза у мужчин приходился на более молодой возраст (29 (26; 40 лет) относительно женщин (45 (33; 55) лет; $p < 0,001$). Длительность болезни составила 3 (2; 4) года – от 2-х до 15 лет.

Фактор курения установлен у 12,7 % пациентов (табл. 1). Бессимптомное течение саркоидоза отмечено у трети пациентов. В клинической картине саркоидоза преобладали кашель (52,2 %), преимущественно непродуктивный, слабость (42,8 %), одышка (21,4 %). Выраженность одышки соответствовала 1-2 баллам по шкале mMRC. Внелегочные проявления саркоидоза имели 18,1 % больных. Поражение кожи (нодозная эритема или lupus pernio) встречалось у 35 пациентов.

Вовлечение в гранулематозный процесс периферических лимфатических узлов (шейных, подключичных) наблюдалось у 8 больных. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, у 15 пациентов выявлены изменения печени (гепатомегалия, увеличение лимфоузлов в воротах печени), а у 10 больных была выявлена спленомегалия и /или округлые образования в селезенке.

У большинства больных, по результатам данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки определяли признаки 2 стадии саркоидоза (80,8 %), 1 стадию имели 13,4 % больных, 3 стадию – 5,1 % и лишь у 0,7 % пациентов определялась стадия «сотового легкого».

В период верификации саркоидоза лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ выявлен у 9,1 % больных, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) >15 мм/ч – в 34,1 % случаев.

По результатам исследования, функции внешнего дыхания у 2/3 больных саркоидозом вентиляционные нарушения отсутствовали. Истинно обструктивные изменения (объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) <80 % д.в. и индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) $<0,7$) по данным компьютерной спирометрии определялись менее, чем у 8,0 % пациентов, а рестриктивные ограничения, основанные на изолированном снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <80 % д.в. регистрировались не более чем в 4 % случаев.

Гистологическое подтверждение саркоидоза проведено у 72,5 % пациентов.

Сопутствующие заболевания при саркоидозе имели 38,8 % больных. С возрастом частота и число коморбидной патологии увеличивались, а в ее структуре преобладали болезни сердечно-сосудистой (67,2 %), эндокринной (24,3 %) и пищеварительной систем (6,5 %). В единичных случаях саркоидоз сочетался с ревматологическими и онкологическими заболеваниями (<1 %).

Тактику активного наблюдения применяли у 11,2 % пациентов. Медикаментозная терапия саркоидоза преимущественно включала длительный прием (от 3 до 9 месяцев) витамина Е (34,1 %) или пентокси-

филлина (4,9 %) в виде монотерапии, 35,1 % больных получали комбинацию витамина Е с пентоксифилином. В 12,0 % случаев применялись ингаляционные ГКС при наличии признаков гиперреактивности бронхов (приступообразный сухой кашель, положительный бронхолитический тест). У 28,6 % пациентов с прогрессирующим течением саркоидоза терапия включала системные ГКС не менее 6 месяцев.

Для изучения структуры больных саркоидозом с помощью двухэтапного кластерного анализа было выделено 5 кластеров: кластер 1 (n=49) – женщины и мужчины с острой или хронической формой СОД в сочетании с внелегочными проявлениями, кластер 2 (n=36) – женщины с хронической формой бессимптомного СОД, кластер 3 (n=95) – женщины с хроническим течением СОД и клиническими проявлениями, кластер 4 (n=48) – мужчины с хронической формой бессимптомного СОД и кластер 5 (n=48) – мужчины с хронической формой СОД, ассоциированной с клинической симптоматикой.

В представленных кластерах установлены статистически значимые различия по возрасту (рис. 2). На момент дебюта саркоидоза больные кластеров 2 и 3 были старше по сравнению с обследуемыми кластерами 4 и 5. Промежуточную позицию занимали пациенты кластера 1, чей возраст превышал значения кластера 4, был меньше по сравнению с кластером 3, но не различался с кластерами 2 и 5.

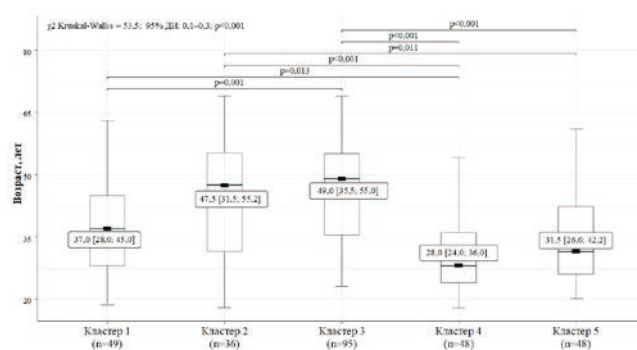


Рисунок 2. Возраст больных саркоидозом на момент установления диагноза.

Figure 2. Age of patients with sarcoidosis at the time of diagnosis establishment.

При анализе выделенных клинических фенотипов (табл. 2) отмечено, что среди пациентов с саркоидозом в состав кластеров 2 и 3 вошли исключительно женщины, в кластеры 4 и 5 только мужчины, а кластер 1 в 75 % случаев состоял из женщин.

Острая форма саркоидоза в виде синдрома Лёфгрена или Хеерфордта-Вальденстрёма более чем в 50 % случаев определялась только у пациентов кластера 1. В других кластерах саркоидоз дебютировал как первично-хронический вариант. Бессимптомное течение саркоидоза в 100 % случаев определялось у пациентов кластеров 2 и 4 и лишь в 4,1 % в кластере 1.

Клиническая характеристика больных саркоидозом

Table 1

Clinical characteristics of sarcoidosis patients

Показатели		Все пациенты (n=276), абс. (%)	Мужчины (n=107), абс. (%)	Женщины (n=169), абс. (%)	p
Курение		35 (12,7)	26 (24,3)	9 (5,3)	<0,001
Бессимптомное течение		86 (31,2)	49 (45,8)	37 (21,9)	<0,001
Общие симптомы	Усталость	118 (42,8)	37 (34,6)	81 (47,9)	0,034
	Лихорадка	37 (13,4)	11 (10,3)	26 (15,4)	0,278
Респираторные симптомы	Кашель	144 (52,2)	44 (41,1)	100 (59,2)	0,004
	Мокрота	31 (11,2)	9 (8,4)	22 (13,0)	0,328
	Одышка	59 (21,4)	15 (14,0)	44 (26,0)	0,023
	Торакалгии	17 (6,2)	8 (7,5)	9 (5,3)	0,608
Острые формы саркоидоза		26 (9,4)	7 (6,5)	19 (11,2)	0,212
Внегочные проявления		50 (8,1)	12 (11,2)	38 (22,5)	0,024
Рентгенологическая стадия	1	37 (13,4)	18 (16,8)	19 (11,2)	0,313
	2	223 (80,8)	85 (79,4)	138 (81,7)	
	3	14 (5,1)	3 (2,8)	11 (6,5)	
	4	2 (0,7)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Лейкоциты >10x10 ⁹ /л		25 (9,1)	8 (7,5)	17 (10,1)	0,525
СОЭ >15 мм/час		94 (34,1)	22 (20,6)	72 (42,6)	<0,001
Параметры спирометрии, соответствующие д.в.		208 (75,4)	82 (76,6)	126 (74,6)	0,775
ФЖЕЛ <80 % д.в.		9 (3,2)	3 (2,8)	6 (3,6)	1,000
ОФВ1 <80 % д.в.		23 (8,3)	9 (8,4)	14 (8,3)	1,000
ФЖЕЛ <80 % д.в. и ОФВ1 <80 % д.в.		36 (13,0)	13 (12,1)	23 (13,6)	0,855
ОФВ1 <80 % д.в. и ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7		20 (7,2)	8 (7,5)	12 (7,1)	1,000
Без терапии		31 (11,2)	14 (13,1)	17 (10,1)	0,441
Витамин Е		94 (34,1)	44 (41,1)	70 (41,4)	0,855
Пентоксифиллин		13 (4,7)	3 (2,8)	10 (5,9)	0,382
Комбинация витамина Е и пентоксифиллина		97 (35,1)	38 (35,5)	59 (34,9)	1,000
Ингаляционные ГКС		33 (12,0)	10 (9,3)	23 (13,6)	0,344
Системные ГКС		79 (28,6)	21 (19,6)	58 (34,3)	0,009
Метотрексат		8 (2,9)	6 (5,6)	2 (1,2)	0,059
Гистологическое подтверждение		200 (72,5)	75 (70,1)	125 (74,0)	0,492
Сопутствующие заболевания:		107 (38,8)	26 (24,3)	81 (47,9)	<0,001
– гипертоническая болезнь		59 (21,4)	17 (15,9)	42 (24,9)	
– патология щитовидной железы		15 (5,4)	2 (1,9)	13 (7,7)	
– ишемическая болезнь сердца		13 (4,7)	2 (1,9)	11 (6,5)	
– сахарный диабет		11 (4,0)	2 (1,9)	9 (5,3)	
– язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки		7 (2,5)	3 (2,8)	4 (2,4)	
– рак молочной железы		1 (0,4)	0	1 (0,6)	
– ревматоидный артрит		1 (0,4)	0	1 (0,6)	

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ГКС – глюкокортикостероиды, p – уровень статистической значимости между мужчинами и женщинами (критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие или точный критерий Фишера).

Note: ESR - erythrocyte sedimentation rate; FVC - forced vital capacity; FEV1 - forced expiratory volume in 1 second; GCS - glucocorticoids; p - the level of statistical significance in comparison of male and female patients (chi-squared test with adjustment for likelihood or Fisher's exact test).

Таблица 2

Гендерные характеристики, клинические, лабораторно-функциональные и рентгенологические признаки в кластерах больных саркоидозом

Table 2

Gender characteristics, clinical, laboratory-functional and radiological signs in clusters of patients with sarcoidosis

Показатели	Кластер 1 (n=49), абс. (%)	Кластер 2 (n=36), абс. (%)	Кластер 3 (n=95), абс. (%)	Кластер 4 (n=48), абс. (%)	Кластер 5 (n=48), абс. (%)	p	
Женщины	38 (77,6)	36 (100,0)	95 (100,0)	0	0	<0,001	
Мужчины	11 (22,4)	0	0	48 (100,0)	48 (100,0)		
Острая форма	26 (53,1)	0	0	0	0	<0,001	
Бессимптомное течение	2 (4,1)	36 (100,0)	0	48 (100,0)	0	<0,001	
Кашель	31 (63,3)	0	76 (80,0)	0	37 (77,1)	<0,001	
Одышка	5 (10,2)	0	40 (42,1)	0	14 (29,2)	<0,001	
Усталость	37 (75,5)	0	53 (55,8)	0	28 (58,3)	<0,001	
Лихорадка	22 (44,9)	0	10 (10,5)	0	5 (10,4)	<0,001	
Внелегочные проявления	49 (100,0)	0	0	1 (2,1)	0	<0,001	
Рентген- стадия	1	9 (18,4)	4 (11,1)	9 (9,5)	9 (18,8)	6 (12,5)	0,319
	2	35 (71,4)	31 (86,1)	78 (82,1)	39 (81,3)	40 (83,3)	
	3	4 (8,2)	1 (2,8)	7 (7,4)	0	2 (4,2)	
	4	1 (2)	0	1 (1,1)	0	0	
Лейкоциты >10x10 ⁹ /л	5 (10,2)	0	12 (12,6)	2 (4,2)	6 (12,5)	0,032	
СОЭ >15 мм/час	14 (28,6)	15 (41,7)	45 (47,4)	9 (18,8)	11 (22,9)	0,002	
Нормальная ФВД	39 (79,6)	31 (86,1)	65 (68,4)	37 (77,1)	36 (75,0)	0,245	
ФЖЕЛ<80 % д.в.	7 (14,3)	3 (8,3)	19 (20,0)	7 (14,6)	9 (18,8)	0,503	
ОФВ1<80 % д.в.	9 (18,4)	4 (11,1)	26 (27,4)	9 (18,8)	11 (22,9)	0,280	
Сопутствующая патология	18 (36,7)	15 (41,7)	51 (53,7)	4 (8,3)	19 (39,6)	<0,001	

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ФВД – функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ГКС – глюкокортикостероиды, p – уровень статистической значимости (критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие).

Note: ESR - erythrocyte sedimentation rate; ERF - external respiration function; FVC - forced vital capacity; FEV1 - forced expiratory volume in 1 second; GSs - glucocorticoids; p - the level of statistical significance (chi-squared test with adjustment for likelihood).

Кластеры 1, 3 и 5 между собой не различались по частоте кашля и усталости. При этом частота одышки в кластере 1 была ниже, а лихорадки выше по сравнению с кластерами 3 и 5 ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с наличием в кластере 1 пациентов с острыми формами саркоидоза, при которых лихорадка является преобладающим симптомом в клинической картине, а тахипноэ встречается редко.

Внелегочные проявления саркоидоза определялись у всех пациентов кластера 1. В кластерах 2, 3, 5 признаки внеторакального саркоидоза отсутствовали, а в кластере 4 внелегочные поражения отмечены лишь в 2 % случаев.

Каких-либо существенных различий между кластерами по частоте рентген- стадий легочного саркоидоза не установлено. Наиболее часто встречалась 2 стадия СОД (сочетание поражения внутригрудных лимфоузлов и легких).

Среди отклонений лабораторных показателей чаще определяли увеличение СОЭ более 15 мм/ч. В кластерах

2 и 3 повышение данного показателя имели более чем в 40 % пациентов. В других кластерах изменение анализируемого критерия встречалось не более чем у трети обследованных. Крайне редко при саркоидозе фиксировали рост числа лейкоцитов крови – не более чем в 12 % случаев. В кластере 2 лейкоцитоз отсутствовал.

Нарушения вентиляционной функции чаще регистрировались у пациентов кластера 3 (27,4 %). При этом статистически значимых различий по частоте встречаемости функциональных респираторных ограничений при попарном сравнении не установлено ($p > 0,05$).

В каждом из кластеров у пациентов регистрировались коморбидные состояния и различия по частоте их встречаемости между кластерами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Максимальное количество сопутствующих заболеваний определяли в кластере 3. Минимальное число коморбидов имели больные кластера 4 (8,3 %), который включал только мужчин с бессимптомным СОД.

Критерии благоприятного течения СОД отмечены у больных кластера 4 (рис. 3), у которых доля назначения системных ГКС не превышала 11,0 %, а признаки неблагоприятного течения болезни – в кластерах 1 и 3 ($p=0,001$). В кластерах 2 и 5 системные ГКС принимали не более 20 % пациентов, что сопоставимо с кластером 4 ($p > 0,05$), но статистически ниже относительно пациентов кластеров 3 и 5 ($p < 0,05$).

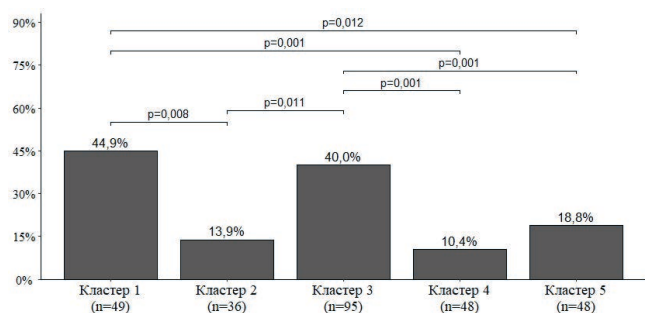


Рисунок 3. Частота назначений системных ГКС у больных саркоидозом с учетом клинических кластеров.

Figure 3. Frequency of prescription of systemic GCs to patients with sarcoidosis, taking into account the clinical clusters.

Интерес к проблеме фенотипирования саркоидоза за последнее десятилетие значительно вырос. Однако работ, посвященных данному направлению медицины, недостаточно. В каждое опубликованное исследование для выделения клинического фенотипа авторы включали разнообразные признаки от самых простых (пол, возраст, раса, факторы риска заболевания, клиника, форма саркоидоза, внелегочные поражения, ответ на терапию системными ГКС) [2, 13, 14, 15] до специфических и дорогостоящих (лабораторные показатели (уровень кальция в крови и моче, ангиотензин-превращающего фермента в крови), параметры респираторной функции (ОФВ1, ФЖЕЛ, диффузионная способность легких), лучевые методы (КТВР органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография сердца), биомаркеры и генотипирование) [5, 11, 16, 17, 18].

В настоящем ретроспективном исследовании проанализировали данные амбулаторных карт 276 пациентов с саркоидозом, наблюдавшихся в реальной клинической практике. Кластерный анализ позволил идентифицировать 5 клинических фенотипов. Каждая фенотипическая группа включала сходный набор признаков (пол, возраст, форма саркоидоза, клинические симптомы, внелегочные проявления), различия в частоте встречаемости которых и определили клинический фенотип изучаемой патологии. Выполнение данного исследования оказалось возможным благодаря активной работе команды пульмонологов ГПКЦ, в котором в течение 18 лет проводится наблюдение за пациентами с саркоидозом.

Все пациенты имели клинико-рентгенологические критерии СОД, преимущественно 2 рентгенологическую стадию, что согласуется с ранее проведенными

исследованиями [10, 14, 19]. Внелегочные поражения (кожа, печень, селезенка, периферические лимфоузлы) на фоне СОД определялись у всех больных только в кластере 1. Этот кластер также отличался инициацией саркоидоза в виде острой формы у каждого второго пациента. При дальнейшем наблюдении у всех больных зарегистрирована трансформация острой формы саркоидоза в хроническую.

Три кластера (2, 4 и 5), включавшие 47,8 % больных, характеризовались признаками благоприятного течения саркоидоза. Кластер 2 состоял из женщин с хронической формой бессимптомного СОД и минимальной потребностью в системных ГКС, в кластере 4 и 5 были только мужчины с наличием или отсутствием клинических проявлений. Следует отметить, что у пациенток кластера 2 чаще развивались сопутствующие заболевания (41,7 %) по сравнению с мужчинами кластера 4 (менее 10 %), что можно связать с возрастными различиями в этих фенотипах – женщины были старше мужчин ($p < 0,001$).

Пациенты кластеров 1, 3 отнесены к фенотипам СОД с клиническими симптомами и прогрессирующим течением. Эта когорта больных отличалась острым началом заболевания и частыми внелегочными проявлениями или изменениями в лабораторных показателях и параметрах легочной функции относительно кластеров 2 и 4.

Мы отметили высокую долю случаев, когда требовалось назначение противовоспалительных препаратов первой линии (пероральные ГКС). Более часто (<40,0 %) системные стероиды использовались у больных кластеров 1 и 3. Тем не менее, обращает на себя внимание, использование системных ГКС у пациентов с бессимптомным течением саркоидоза в кластере 2 (13,9 %) и кластере 4 (10,4 %). Наши данные согласуются с результатами отечественных публикаций по избыточному применению стероидов у пациентов с благоприятным течением саркоидоза (> 9,0 %) [20]. Следует отметить, что с 2016г. системные ГКС у пациентов с хронической формой бессимптомного СОД в ГПКЦ при первичной постановке диагноза «Саркоидоз» не назначены ни одному пациенту.

Таким образом, продемонстрированные нами фенотипы саркоидоза, учитывающие гендерные признаки, клинические особенности, лабораторные показатели, функциональную способность легких, вовлечение в воспалительный процесс органов-мишеней, позволяют оптимизировать стратегию наблюдения пациентов, прогнозировать исходы болезни и более тщательно определять критерии целесообразности длительной стероидной терапии.

Заключение

Используя ретроспективный одноцентровой тип исследования, нам удалось категоризировать когорты больных СОД с единым алгоритмом диагностики и подходом в выборе терапии, что позволило получить новое понимание variability саркоидоза.

Среди случаев саркоидоза в анализируемой популяции г. Нижнего Новгорода мы обнаружили:

- высокую долю клинически значимого СОД у женщин;
- преимущественно хронического течения;
- с ограниченным вовлечением внелегочных мишеней;
- частыми коморбидными состояниями.

Кластеризация больных саркоидозом на основании клинических проявлений позволяет идентифицировать клинические фенотипы, которые определяют прогноз течения заболевания. Дополненная иммунобиохимическими маркерами активности воспаления модель клинических фенотипов саркоидоза, несомненно, будет обладать большей информативностью и представлять интерес в клинической практике, что требует дополнительных исследований.

Литература/ References

1. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova MY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, Soprun LA, Mayevskaya VA, Churilov LP, Yablonskiy PK. Sarcoidosis as an Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;(10):2933. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02933
2. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailović-Vučinić V, Rottoli P, Grubanovic A, Müller A, Jochens A, Tittmann L, Schnerch J, Olivieri C, Fischer A, Jovanovic D, Filipovic S, Videnovic-Ivanovic J, Bresser P, Jonkers R, O'Reilly K, Ho LP, Gaede KI, Zabel P, Dubaniewicz A, Marshall B, Kieszko R, Milanowski J, Günther A, Weihrich A, Petrek M, Kolek V, Keane MP, O'Beirne S, Donnelly S, Haraldsdottir SO, Jorundsdottir KB, Costabel U, Bonella F, Wallaert B, Grah C, Peroš-Golubičić T, Luisetti M, Kadija Z, Pabst S, Grohé C, Strausz J, Vašáková M, Sterclova M, Millar A, Homolka J, Slováková A, Kendrick Y, Crawshaw A, Wuyts W, Spencer L, Pfeifer M, Valeyre D, Poletti V, Wirtz H, Prasse A, Schreiber S, Krawczak M, Müller-Quernheim J. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2018;(51):1700991. DOI: 10.1183/13993003.00991-2017
3. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *European Respiratory Review*. 2020;(29):190145. DOI: 10.1183/16000617.0145-2019
4. Pereira CAC, Dornfeld MC, Baughman R, Judson M. Clinical phenotypes in sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2014;20(5):496-502. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000077
5. Sato H, Woodhead FA, Ahmad T, Grutters JC, Spagnolo P, van den Bosch JM, Maier LA, Newman LS, Nagai S, Izumi T, Wells AU, du Bois RM, Welsh KI. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(20):4100-4111. DOI: 10.1093/hmg/ddq325
6. Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M, Yilmaz E. Association of HLA antigens with the clinical course of sarcoidosis and familial disease. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2017;87(3):79-84. DOI: 10.4081/monaldi.2017.835
7. Esendagli D, Ozmen F, Koksall D, Onder S, Emri S. Association of class II human leukocyte antigen (HLA) alleles with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2018;(35):143-149. DOI: 10.36141/svdl.v35i2.6455
8. Malkova A, Starshinova A, Zinchenko Y, Basantsova N, Mayevskaya V, Yablonskiy P, Shoenfeld Y. The opposite effect of human leukocyte antigen genotypes in sarcoidosis and tuberculosis: a narrative review of the literature. *European Respiratory Journal*. Open Research. 2020;(6):00155-2020. DOI: 10.1183/23120541.00155-2020
9. Саркоидоз. Клинические рекомендации. Москва: Российское респираторное общество; 2019. 49 с. Ссылка активна на 01.02.2021. [Sarcoidosis. Clinical Guidelines. Moscow: RRO; 2019. 47 p. Accessed February 01, 2021 (In Russian)] <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>
10. Pérez-Alvarez R, Brito-Zerón P, Kostov B, Feijoo-Massó C, Fraile G, Gómez-de-la-Torre R, De-Escalante B, López-Dupla M, Alguacil A, Chara-Cervantes J, Pérez-Conesa M, Rascón J, Garcia-Morillo JS, Perez-Guerrero P, Fonseca-Aizpuru E, Akasbi M, Bonet M, Callejas JL, Pallarés L, Ramos-Casals M; SarcoGEAS-SEMI Registry. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;(69):77-85. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.08.025
11. Papiris SA, Georgakopoulos A, Papaioannou AI, Pianou N, Kallergi M, Kelekis NL, Gialafos H, Manali ED, Chatziioannou S. Emerging phenotypes of sarcoidosis based on 18F-FDG PET/CT: a hierarchical cluster analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(2):229-238. DOI: 10.1080/17476348.2020.1684902
12. Черников АЮ, Землянских ЛГ. Фенотипы саркоидоза. *Пульмонология*. 2012;(5):53-55. [Chernikov AYU, Zemlyanskikh LG. The phenotypes of sarcoidosis. *Pulmonologiya*. 2012;(5):53-55. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-53-55
13. Rubio-Rivasa M, Corbella X. Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;(77): 59-65. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.024
14. Baughman RP, Nagai S, Balter M, Costabel U, Drent M, du Bois R, Grutters JC, Judson MA, Lambiri I, Lower EE, Muller-Quernheim J, Prasse A, Rizzato G, Rottoli P, Spagnolo P, Teirstein A. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2011;28(1):56-64.
15. Caruana LB, Redwine GD, Rohde RE, Russian CJ. A prospective study of patients diagnosed with sarcoidosis: factors - environmental exposure, health assessment, and genetic outlooks. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2019;36(3):228-242. DOI: 10.36141/svdl.v36i3.7112

16. Patterson KC, Franek BS, Müller-Quernheim J, Sperling AI, Sweiss NJ, Niewold TB. Circulating cytokines in sarcoidosis: Phenotype-specific alterations for fibrotic and non-fibrotic pulmonary disease. *Cytokine*. 2013;61(3):906-911. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.12.016

17. Lundström SL, Heyder T, Wiklundh E, Zhang B, Eklund A, Grunewald J, Zubarev RA. SpotLight Proteomics – A IgG-Enrichment Phenotype Profiling Approach with Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2157. DOI: 10.3390/ijms20092157

18. Rivera NV, Ronninger M, Shchetynsky K, Franke A, Nöthen MM. High-Density Genetic Mapping Identifies New Susceptibility Variants in Sarcoidosis Phenotypes and Shows Genomic-driven Phenotypic Differences. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(9):1008-1022; DOI: 10.1164/rccm.201507-1372OC

19. Te HS, Perlman DM, Shenoy C, Steinberger DJ, Cogswell RJ, Roukoz H, Peterson EJ, Zhang L, Allen TL, Bhargava M. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020;(20):155. DOI: 10.1186/s12890-020-01191-x

20. Визель ИЮ, Визель АА. Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения. *Пульмонология*. 2016;26(3):316-322. [Vizel' IYu, Vizel' AA. Efficacy of prednisolone in patients with pulmonary sarcoidosis: results of a retrospective study. *Pulmonologiya*. 2016;26(3):316-322. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-316-322

Сведения об авторах

Постникова Лариса Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; тел.: +7(910)3906437; e-mail: plbreath@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8509-7133>

Гудим Андрей Леонидович, к.м.н., врач-терапевт, Городская клиническая больница № 38; адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22; тел.: +7(987)5575742; e-mail: andr6665@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0341-1708>

Болдина Марина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; руководитель Городского пульмонологического консультативного центра, Городская больница № 28 Московского района города Нижнего Новгорода; адрес: Российская Федерация, 603035, г. Нижний Новгород, ул. Чаадаева, д. 7; тел.: +7(915)9425502; e-mail: mari.boldina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1794-0707>

Кубышева Наиля Исхаковна, д.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Медицинская информатика», Казанский (Приволжский) федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18; тел.: +7(910)7969838; e-mail: aibolit70@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5582-5814>

Author information

Larisa B. Postnikova, Dr.Med.Sci., Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation 603950; Phone: +7(910)3906437; e-mail: plbreath@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8509-7133>

Andrey L. Gudim, Cand.Med.Sci., internist, City Clinical Hospital No. 38; Address: 22, Chernyshevsky Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603000; Phone: +7(987)5575742; e-mail: andr6665@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0341-1708>

Marina V. Boldina, Cand.Med.Sci., Associate Professor of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950; Head of the City Pulmonary Consultative Center, Clinical Hospital No. 28 of the Moscow District of Nizhny Novgorod; Address: 7, Chaadaeva Str.; Nizhny Novgorod, Russian Federation 603035; Phone: +7(915)9425502; e-mail: mari.boldina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1794-0707>

Nailya I. Kubysheva, Doctor of Biological Sciences, senior research fellow of research laboratory Medical informatics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, Kazan (Volga region) Federal University; Address: 18, Kremlin Str., Kazan, Russian Federation 420008; Phone: +7(910)7969838; e-mail: aibolit70@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5582-5814>

Дата поступления 03.02.2022

Дата рецензирования 02.03.2022

Принята к печати 29.03.2022

Received 03 February 2022

Revision Received 02 March 2022

Accepted 29 March 2022