

*Антипушина Д.Н., Зайцев А.А., Крюков Е.В., Чернов С.А., Чернецов В.А.*

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА**

*Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко*

**Резюме:** в статье приведены данные по частоте рецидивирующего течения саркоидоза, описаны результаты собственного исследования, на основании которого определены критерии риска развития рецидивов заболевания у молодых пациентов (возраст более 35 лет, наличие клинических проявлений, ФЖЕЛ% от должного менее 85%, терапия ГКС в анамнезе) и смоделирована шкала оценки риска развития саркоидоза ТФК-35.

**Ключевые слова:** саркоидоз, факторы риска рецидивов, шкала прогноза ТФК-35.

Несмотря на длительную историю изучения саркоидоза, проблема рецидивов заболевания по-прежнему является актуальной. По результатам различных исследований их частота составляет 15-68%. Например, в работах зарубежных авторов было показано, что рецидивы отмечаются в 8% - 50% случаев, при этом у прошедших курс терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) частота рецидивов составила 74% [3,7].

Согласно статистике, российских данных на территории России регистрируется более низкая частота рецидивов саркоидоза: в Москве (10-летнее исследование ЦНИИТ РАМН) - 31% случаев, в Санкт-Петербурге (20 лет наблюдения) - 3,5%, в Ярославле - в 14-18,4%, в Республике Татарстан (РТ) - 19,2% реактиваций саркоидоза после завершения лечения или активного наблюдения [3,7].

Следует отметить, что проблема рецидивирования саркоидоза крайне важна, поскольку подобный характер заболевания, обуславливает необходимость пожизненного наблюдения, заставляет искать новые способы оценки прогноза, определяющие дальнейшую лечебную тактику и своевременную диагностику неблагоприятного течения. Различные исследователи неоднократно обращались к данной теме. По итогам работ были определены следующие факторы, связанные с рецидивирующим течением саркоидоза: женский пол, возраст 30-50 лет (либо возраст старше 40 лет), наличие сопутствующих заболеваний, внелёгочных поражений, респираторных симптомов, снижение функции лёгких, III стадия саркоидоза при первичном выявлении, назначение ГКС больным с синдромом Лёфгрена, I и II стадиями заболевания на ранних этапах наблюдения, отсутствие спонтанной ремиссии после первичного выявления заболевания, сопутствующие фоновые заболевания, эозинофилия периферической крови, гипотиреоз, низкий уровень кортизола (менее 200 нмоль/л), ОФВ1/ФЖЕЛ менее 65% от должных величин, распространенное поражение лёгких и пр. [5, 7]. Также отмечалось, что частота рецидивов выше при стационарном лечении саркоидоза в противотуберкулёзных

учреждениях; в случае постепенно нарастающей симптоматики; при назначении системных ГКС без периода наблюдения, а также при наличии вредных профессиональных факторов [2, 7].

Учитывая многочисленность критериев, предпринимались попытки создания удобной дифференциально-диагностической балльной таблицы по расчету риска развития рецидива у больных саркоидозом органов дыхания [6, 3], упрощающей оценку прогноза заболевания. К факторам риска по результатам работы были отнесены: наличие остеопороза, женский пол, выраженность ожирения по индексу массы тела, возраст более 41 года, лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), общий пропептид проколлагена I, паратгормон и латентное течение заболевания [6]. Однако и данная модель, несмотря на упрощенный подход, также не лишена ряда недостатков. К ним можно отнести определение сложных лабораторных параметров, что не всегда доступно в амбулаторной практике, а также женский пол и возрастной порог (более 41 года) – критерии, которые снижают предсказательную ценность данного инструмента в случае ведения молодых больных из профессиональных групп с преобладающим числом мужчин в коллективе [1, 3, 4]. Например, пациенты с саркоидозом из различных силовых ведомств, военнослужащие, пожарные, полицейские, лётчики гражданской авиации, машинисты поездов и пр. Безусловно, повседневная деятельность указанных служб сопряжена с негативным воздействием разнообразных профессиональных факторов: высокая запыленность воздуха, пары дизельного и ракетного топлива, газы (пороховые, выхлопные, угарный газ), различные виды излучений (СВЧ, магнитное и пр.) [1, 3, 4]. Это повышает риск неблагоприятного течения заболевания у наиболее дееспособной возрастной категории служащих и актуализирует проблему [1].

В связи с этим, в собственном исследовании нами были изучены факторы риска рецидивирующего течения у пациентов с саркоидозом из числа военнослужащих и создана шкала прогноза рецидивов заболевания. В исследование было включено 85 пациентов, наблюдающихся более 2-х лет (военнослужащие, проходящие службу по контракту), средний возраст которых  $31,8 \pm 9,9$  год. Период наблюдения за больными составил в среднем  $26,6 \pm 7,8$  месяцев. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа - стабильное течение саркоидоза и 2 группа с рецидивирующим течением заболевания. Первую группу было включено 68 пациентов, средний возраст  $35 \pm 9,9$  лет. Во вторую группу вошли 17 больных, средний возраст  $40,8 \pm 9,86$  лет. Частота рецидивирования саркоидоза органов дыхания (СОД) у военнослужащих по результатам нашего исследования составила 20%. В ходе обследования оценивались жалобы, анамнез заболевания, проводился анализ рентгенологических, клинических проявлений саркоидоза у военнослужащих, лабораторных показателей, включая уровень кальция крови и мочи, показателей спирометрии, диффузионной способности лёгких, качества жизни. Статистические расчеты включали корреляционный анализ, анализ ассоциаций, анализ межгрупповых различий, ROC- анализ. Анализ ассоциаций с рецидивирующим течением заболевания для лабораторных, функциональных, клинических данных проведен с помощью двустороннего точного критерия

Фишера. Факторы, для которых выявлены наиболее значимые ассоциации, были объединены в прогностические модели. Оценка значимости моделей прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза проведена методом ROC – анализа, где определялось значение площади под ROC-кривой, построенной по показателям чувствительности и специфичности модели, с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Путём корреляционного анализа и подсчета отношения шансов с 95% ДИ были установлены факторы, достоверно ассоциированные с рецидивирующим течением саркоидоза ( $p < 0,05$ ): возраст более 35 лет ( $p = 0,039$ ); наличие клинических проявлений саркоидоза ( $p = 0,011$ ) (кашель, слабость, одышка); ФЖЕЛ % от должного  $< 85\%$  ( $p = 0,029$ ); терапия системными ГКС в анамнезе ( $p = 0,004$ ). Необходимо отметить, что анализу подвергались все клинико-лабораторные и инструментальные параметры, но для таких показателей, как лихорадка, артралгии, потливость, показатели периферической крови, уровень антител к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также для шкал опросника Sarcoidosis Health Questionnaire (анализ качества жизни) прогностической ценности в отношении развития рецидивов саркоидоза не выявлено ( $p > 0,05$ ). Для параметра «возраст» был определён пороговый уровень более 35 лет, а для ФЖЕЛ% от должного - менее 85%, так как при таких значениях указанных критериев группы 1 и 2 наиболее значимо различались ( $p < 0,05$ ).

На основании указанных факторов, достоверно ассоциированных с риском развития рецидивов саркоидоза, составлена шкала прогноза рецидивирующего течения заболевания, которую мы назвали ТФК-35 (где Т – терапия ГКС, Ф – функциональные нарушения, К – клинические проявления, 35 – пороговое значение возраста). Шкала включает четыре критерия риска: возраст более 35 лет, наличие клинических проявлений, ФЖЕЛ% от должного менее 85%, терапия ГКС в анамнезе (табл. 1). Каждому критерию присвоен 1 балл. Методом отношения шансов рассчитан оптимальный пороговый балл для определения риска развития рецидива СОД, который равен 3. То есть, если пациент набирает 3 и более баллов, то прогноз развития в дальнейшем рецидива саркоидоза считается положительным, если менее 3-х баллов, то прогноз отрицательный.

Таблица 1

Шкала оценки риска рецидивирующего течения саркоидоза у военнослужащих (ТФК – 35)

| Факторы риска   | Баллы |
|---|-------|
| возраст более 35 лет  | 1     |
| наличие клинических проявлений  | 1     |
| ФЖЕЛ менее 85% от должного  | 1     |
| лечение ГКС в анамнезе  | 1     |
| 3 и более баллов - положительный прогноз развития рецидива саркоидоза органов дыхания |       |

Оценка диагностической ценности (дискриминационной способности) шкалы проведена методом ROC-анализа. Полученные значения AUC (площадь

под ROC-кривой) оказались достаточно высокими (AUC - 0,839) – рис. 1. Чувствительность модели составила 58,8%, прогностическая ценность теста – 82,4% и специфичность 88,2%.

Таким образом, шкала прогноза рецидивирующего течения саркоидоза у военнослужащих (ТФК - 35) обладает высокой прогностической ценностью, включает доступные в общей практике параметры и даёт возможность прогнозировать риски в молодых коллективах. Целесообразно внедрение оценки прогноза течения заболевания по предложенной шкале в алгоритм ведения больных саркоидозом из числа военнослужащих и представителей других силовых ведомств. У пациентов, набравших 3 и более балла, рекомендуется сократить интервалы между контрольными обследованиями до 2 месяцев в первый год заболевания.

### Литература

1. Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз органов дыхания у военнослужащих. Вестник современной клинической медицины. 2015; Т. 8. № 3: 7-11.
2. Визель А.А. и др. Сопоставление саркоидоза со стабильным и рецидивирующим течением // Вестник МКДЦ.- 2004.- № 1.- С.87-95.
3. Зайцев А.А., Крюков Е.В., Антипушина Д.Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения. Практическая пульмонология. 2015; № 2: 28-31.
4. Крюков Е.В., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз - актуальная проблема различных силовых ведомств. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; № 4 (56): 224-227.
5. Насретдинова Г.Р. Особенности клинических проявлений саркоидоза в республике Татарстан // Автореф. дисс. канд. мед. наук.- М., 2005.- 22 с.
6. Саликова Н.А. Критерии прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания // Диссертация канд. мед. наук.- М., 2011.- 106 с.
7. Саркоидоз. Монография / под ред. А.А. Визеля. - М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. - 416 с.