

ФИБРОЗИРУЮЩИЙ ЛЁГОЧНЫЙ САРКОИДОЗ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФЕНОТИПЫ, ОСНОВАННЫЕ НА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-код: 5918-465; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7-987-296-25-99. E-mail: lordara@inbox.ru

АВДЕЕВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5999-2150 SPIN-код: 1645-5524; докт. мед. наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, 107045, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д.3. Тел.: (495) 708-35-76. E-mail: serg_avdeev@list.ru

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-код: 6000-3813; докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7-917-903-91-13. E-mail: tatpulmo@mail.ru

ШАКИРОВА ГУЛЬНАЗ РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2551-5671; канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, 420000, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138, Казань. Тел.: +7-917-884-30-39. E-mail: adeleashakirova02@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132. Тел.: +7-843-291-26-76. E-mail: amirovnb@mail.ru

ВИЗЕЛЬ ЛЕОНИД АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-1219-4957; студент, Казанский (Приволжский) федеральный университет. 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. Тел. (843) 233-75-76. E-mail: laskaleo2004@mail.ru

Реферат. Введение. Саркоидоз – эпителиоидноклеточный гранулёматоз, точная причина развития которого неизвестна. В 5-20% формируется лёгочный фиброз, который может негативно влиять на прогноз пациентов. **Цель.** Оценка клинических проявлений фиброзирующего лёгочного саркоидоза и сравнение пациентов, соответствующих различным его фенотипам, согласно данным компьютерной томографии. **Материал и методы.** Проанализированы данные 81 пациента с наличием фиброза лёгких на компьютерной томограмме высокого разрешения. Все пациенты были обследованы пульмонологом. Наряду с оценкой лабораторных, функциональных, лучевых данных всех пациентов, проведено сопоставление четырёх фенотипов проявлений фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения, которые были приняты международным Дельфийским соглашением. **Результаты и их обсуждение.** Среди пациентов было 43 (53,1%) женщины и 38 (46,9%) мужчин, средний возраст которых был 51,81±11,5 года. Медиана срока формирования фиброза от момента выявления составила 8,20 [3,0;11,0] года. Первичное обследование было проведено в многопрофильных учреждениях (53,1%), в противотуберкулёзных диспансерах (31,1%), в онкологических диспансерах (11,1%) и 3 пациента были изначально обследованы в федеральных Научно-исследовательских институтах. Форсированная жизненная ёмкость лёгких ниже нормы была у 58% пациентов, повышение уровня кальция в крови было у 6,5%, а в суточной моче – у 17,5%, повышение ангиотензин превращающего фермента у 38,3% пациентов, у которых это исследование было выполнено. При анализе проведённой терапии, предшествовавшей развитию фиброза, все три условия федеральных клинических рекомендаций (наблюдение не менее 3 месяцев после установки диагноза, начальная доза системного глюкокортикостероида не менее 20 мг, и длительность не менее 10 месяцев) были выполнены только у 11 пациентов (17,5%). 55,4% пациентов получили повторные курсы терапии системных глюкокортикостероидов по поводу рецидивов и обострений. Фенотипы В и С более других близкие по компьютерной томограмме высокого разрешения к идиопатическому лёгочному фиброзу, сопровождалось наибольшим снижением форсированной жизненной ёмкости лёгких и DLco. При этих фенотипах системные глюкокортикостероиды чаще были назначены сразу после выявления, реже выполнялись все требования клинических рекомендаций, реже всего в качестве стартовой терапии применяли пентоксифиллин и витамин Е, и только при этих фенотипах проводилась пульс-терапия. **Выводы.** Среди возможных причин неблагоприятного варианта течения было позднее выявление и позднее направление к специалисту третьего уровня, а также несоблюдение клинических рекомендаций на начальном этапе лечения саркоидоза. Проявления лёгочного фиброза при саркоидозе неоднородны по лабораторным и функциональным показателям. Согласованные недавно компьютерной томографией высокого разрешения фенотипы фиброзирующего лёгочного саркоидоза имели различия по степени нарушений внешнего дыхания и сатурации, что свидетельствует о практической значимости такого деления пациентов по лучевой картине.

Ключевые слова: саркоидоз, фиброз, компьютерная томография, фенотипы.

Для ссылки: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., [и др.]. Фиброзирующий лёгочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16.

FIBROSING PULMONARY SARCOIDOSIS: COMPUTED TOMOGRAPHY-BASED CLINICAL CHARACTERISTICS AND PHENOTYPES

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN code: 5918-5465; Author ID: 195447, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-987-296-25-99. E-mail: lordara@inbox.ru

AVDEEV SERGEY N., ORCID ID: 0000-0002-5999-2150; Dr. sc. med., Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 107045 Moscow, Russia. Tel.: +7-495-708-35-76. E-mail: serg_avdeev@list.ru

VIZEL IRINA YU., ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN code: 6000-3813, Dr. sc. med., Professor at the Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor at the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-917-903-91-13. E-mail: tatpulmo@mail.ru

SHAKIROVA GULNAZ R., ORCID ID: 0000-0002-2551-5671; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-917-884-30-39. E-mail: adeleashakirova@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Dr. sc. med., Professor at the Department of Outpatient Medicine and General Medical Practice, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-843-291-26-76. E-mail: namirov@mail.ru

VIZEL LEONID A., ORCID ID: 0009-0003-1219-4957; Student, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russia. Tel. +7-843-233-75-76. E-mail: laskaleo2004@mail.ru

Abstract. Introduction. Sarcoidosis is the epithelioid cell granulomatosis, the exact cause of which is unknown. In 5-20% of cases, pulmonary fibrosis develops that can adversely affect the patient's prognosis. **Aim.** Assessing the clinical manifestations of fibrosing pulmonary sarcoidosis and comparing patients relevant to its various phenotypes, according to computed tomography findings. **Materials and Methods.** Findings in 81 pulmonary fibrosis patients were analyzed using high-resolution computed tomography. All patients were examined by a pulmonologist. Along with the assessment of laboratory, functional, and radiology findings in all patients, four phenotypes of fibrosis manifestations were compared according to high-resolution computed tomography findings, which were accepted using the international Delphi consensus technique. **Results and Discussion.** Among the patients, there were 43 (53.1%) women and 38 (46.9%) men, and their average age was 51.81±11.5 years. The median fibrosis formation duration was 8.20 [3.0; 11.0] years from the detection date. The primary examination was conducted in multidisciplinary institutions (53.1%), in tuberculosis dispensaries (31.1%), in oncology dispensaries (11.1%), and 3 patients were initially examined in federal research institutes. Decreased forced vital lung capacity was found in 58% of patients, increased blood calcium levels were in 6.5%, and in 17.5% it was found increased in their daily urine, and the increased angiotensin-converting enzyme levels were found in 38.3% of the patients studied. When analyzing the therapy performed prior to the fibrosis development, all three prerequisites of the Federal Clinical Guidelines (observation for at least 3 months after diagnosis, an initial dose of systemic glucocorticosteroid of at least 20 mg, and duration of at least 10 months) were only met in 11 patients (17.5%). 55.4% of patients received the repeated courses of systemic glucocorticosteroid therapy for relapses and exacerbations. Phenotypes B and C, which are closest to idiopathic pulmonary fibrosis according to high-resolution computed tomography, were accompanied by the greatest decrease in forced vital lung capacity and DLco. With these phenotypes, systemic glucocorticosteroids were more often prescribed immediately after detection, while all the requirements of clinical guidelines were met less often, pentoxifylline and vitamin E were used the least often as starting therapy, and pulse therapy was only performed with these phenotypes. **Conclusions.** Possible reasons for the unfavorable course included late detection and late referral to a third-level specialist, as well as failure to comply with clinical recommendations at the initial stage of sarcoidosis treatment. Manifestations of pulmonary fibrosis in sarcoidosis are heterogeneous in laboratory and functional parameters. Phenotypes of fibrosing pulmonary sarcoidosis recently agreed upon by high-resolution computed tomography had differences in the degree of respiratory impairment and saturation, which indicates the practical significance of such division of patients by the radiographic picture.

Keywords: sarcoidosis, fibrosis, computed tomography, phenotypes.

For reference: Vizel AA, Avdeev SN, Vizel IYu, et al. Fibrosing pulmonary sarcoidosis: Computed tomography-based clinical characteristics and phenotypes // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.7-16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16.

С аркоидоз – эпителиоидноклеточный гранулё-матоз неизвестной природы, изучение которого проводится более 150 лет. Прогрессирующие и самоограничивающиеся варианты заболевания определяются генетическими профилями пациентов [1]. По данным литературы фиброзирующий лёгоч-

ный саркоидоз (ФЛС) поражает от 5% до 20% пациентов с саркоидозом, однако прогноз его весьма вариабелен и зависит главным образом от степени фиброза, выраженности функциональных нарушений и развития легочной гипертензии. Его лечение является сложной задачей, включая противовоспали-

тельное лечение, если гранулематозная активность сохраняется, а антифибротическая терапия может быть показана у тщательно отобранных пациентов с прогрессирующим фиброзом [2, 3]. Активное изучение фиброзирующего варианта течения саркоидоза было связано с появлением антифибротических препаратов и публикации результатов клинического исследования IBUILD [4]. Однако в это исследование нинтеданиба было включено всего 12 пациентов с фиброзирующим лёгочным саркоидозом (ФЛС) и значимого преимущества в сравнении с плацебо получено не было [5]. По исследованию пирфенидона при ФЛС зарегистрировано одно исследование NCT03260556, которое имело очень продуманный дизайн и предполагало включение 60 пациентов с ФЛС, однако пандемия COVID-19 привела к закрытию центров, и рандомизированы были только 16 пациентов вследствие чего значимой разницы между группами получено не было [6]. Растущий интерес к ФЛС нашёл отражение в международном Дельфийском консенсусе по фиброзирующим и не фиброзирующим фенотипам саркоидоза согласно компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [7]. В связи с этим представилось важным и практически значимым проанализировать случаи ФЛС, зарегистрированные практическими пульмонологами Казанского медицинского университета.

Целью работы была оценка клинических проявлений ФЛС и сравнение пациентов, соответствующих различным фенотипам ФЛС согласно КТВР.

Материал и методы. База пациентов, обратившихся к пульмонологу, включала в себя 1661 пациента (1075 женщин и 586 мужчин), медиана возраста которых составляла 43 (33;52) года (рисунк 1). Сведения вносились в базу данных, разработанную на кафедре фтизиопульмонологии Казанского ГМУ Минздрава России, на основе которой в Казанском (Приволжском) федеральном университете была разработана диалоговая программа контролируемо-

го ввода данных. При выявлении у этих пациентов лучевые стадии были распределены следующим образом: нулевая – 0,8% (13), первая – 30,6% (508), вторая 61,4% (1020), третья – 6,2% (103), четвёртая 0,9% (15) и саркоидоз плевры – 0,1% (2). Синдром Лёфгрена был у 17,8% (296 пациентов). В 60,0% случаев (996 пациентов) диагноз был гистологически подтверждён. Пациенты были обследованы согласно клиническим рекомендациям (КР), утверждённым Минздравом России – анамнез, лабораторные, лучевые, функциональные исследования, проведённая терапия.

81 пациент с ФЛС был разделён на 5 подгрупп, 4 – согласно недавно принятому международному Дельфийскому консенсусу и 1 подгруппа, не соответствовавшая ни одному варианту. Эти фенотипы представлены в соответствии с оригинальной публикацией консенсуса на основании КТВР на рисунке 2 – А) двусторонние ретикулярные бронхоцентрические изменения, сетчатые изменения лёгочного рисунка; В) обширная симметричная бронхоцентрическая сетчатость и «сотовое лёгкое»; С) фиброзно-полостные изменения, в том числе с признаками мицетомы внутри полостей; D) плотные двусторонние бронхоцентрические массы, картина прогрессирующего массивного фиброза в сочетании с очаговыми тенями в лёгких [7].

Материал был статистически обработан с помощью программы SPSS-18 (IBM). Количественные параметры были проверены на нормальность распределения рядов по Колмогорову-Смирнову (Z_{K-C}). При нормальном распределении рассчитывали средние, ошибку средней и стандартное отклонение, при отклонении от нормального отклонения – медиану и межквартильный интервал. При сравнении частот явлений проводился расчёт критерия Хи-квадрат (χ^2) для таблиц 2x2 и расчёт критерия Крускала-Уоллиса с указанием степени свободы (d.f.). Статистически значимыми принимались значения $p < 0,05$.

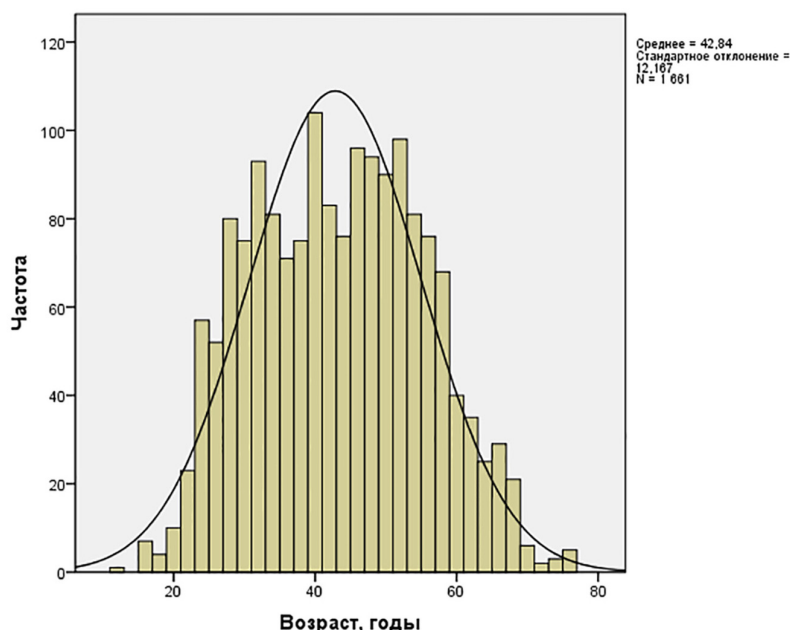


Рисунок 1. Распределение общей базы данных пациентов с саркоидозом по возрасту.
Figure 1. Distribution of the general database of sarcoidosis patients by age.

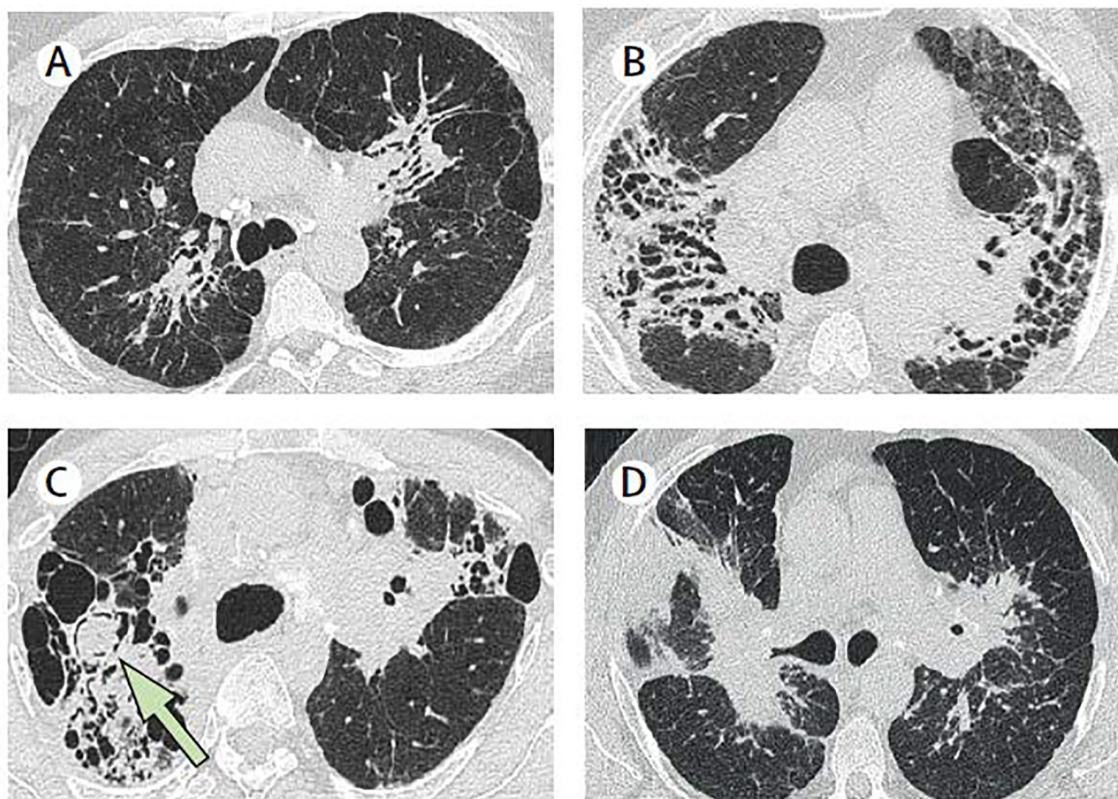


Рисунок 2. Примеры изображений компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) четырех пациентов, демонстрирующих четыре фенотипа, которые достигли консенсуса в процессе Дельфи по наличию у них фиброза.

(А) КТВР-изображение на уровне карины с двусторонней бронхоцентрической ретикуляцией; в обоих лёгких также имеется рисунок рыхлой сетчатой структуры. (В) КТВР-изображение верхних долей, демонстрирующее более обширную симметричную бронхоцентрическую сетчатость и «сотое лёгкое». (С) КТВР-изображение чуть выше карины, демонстрирующее фиброзно-полостное заболевание верхней доли, в том числе с признаками мицетомы (стрелка); (D) КТВР-изображение чуть ниже карины, демонстрирующее плотные двусторонние бронхоцентрические массы, создающие картину прогрессирующего массивного фиброза; в левом легком имеется несколько рассеянных мелких очагов, но это не доминирующая аномалия [7].

Figure 2. Exemplary high-resolution computed tomography (HRCT) images of four patients demonstrating the four phenotypes that reached a Delphi consensus on whether they had fibrosis. (A) HRCT image at the carina level with bilateral bronchocentric reticulation; both lungs also have a pattern of loose mesh structure. (B) HRCT image of the upper lobes demonstrating a more extensive symmetrical bronchocentric reticularis and honeycomb lung. (C) HRCT image just superior to the carina demonstrating fibrocavitary disease of the upper lobe, including features of mycetoma (arrow); (D) HRCT image just inferior to the carina demonstrating dense bilateral bronchocentric masses creating a picture of progressive massive fibrosis; there are several scattered small lesions in the left lung, but this is not a dominant abnormality [7].

Результаты исследований.

Общая характеристика пациентов с фиброзирующим саркоидозом.

У 81 пациента (4,88%) специалисты по лучевой диагностике описали фиброз, была подтверждена четвертая лучевая стадия – ФЛС, и они стали предметом дальнейшего детального анализа. Среди них было 43 (53,1%) женщины и 38 (46,9%) мужчин. В отличие от общей обследованной группы пациентов возраст имел нормальное распределение ($Z_{\text{K.C}} = 0,623$; $p = 0,832$; рисунок 3), от 24 до 73 лет, $51,81 \pm 11,5$ (1,3) года.

Медиана срока наблюдения у пульмонолога составила 4,54 [0; 7,0] года, тогда как истинная длительность заболевания была почти в 2 раза больше – 8,20 [3,0; 11,0]. Эти параметры нормального распределения не имели (рисунок 4). Данный факт свидетельствует о позднем обращении пациента к пульмонологу экспертного уровня пациентов, у кото-

рых в итоге развился фиброз. Время от появления симптомов до первичного обращения пациента к врачу у 9,9% (8 чел.) составило 1 год, тогда как к пульмонологу учреждения третьего уровня 35,8% (29 чел.) были направлены впервые уже с наличием признаков фиброза лёгких.

52 пациента (64,2%) были жителями Татарстана, а остальные – из других 18 регионов России. Чаще всего диагноз саркоидоз был выставлен фтизиатрами – 33 случая (40,7%), пульмонологами – 20 случаев (24,7%) и терапевтами – 14 случаев (17,3%). На рентгенологов и онкологов пришлось по 6,2% (по 5 случаев), а еще 4 случая выявили хирурги.

Чаще всего первичное обследование было проведено в многопрофильных учреждениях (43 чел., 53,1%), в противотуберкулёзных диспансерах (26 чел., 31,1%), в онкологических диспансерах (9 чел., 11,1%) и 3 пациента были изначально обследованы в федеральных Научно-исследовательских институтах.

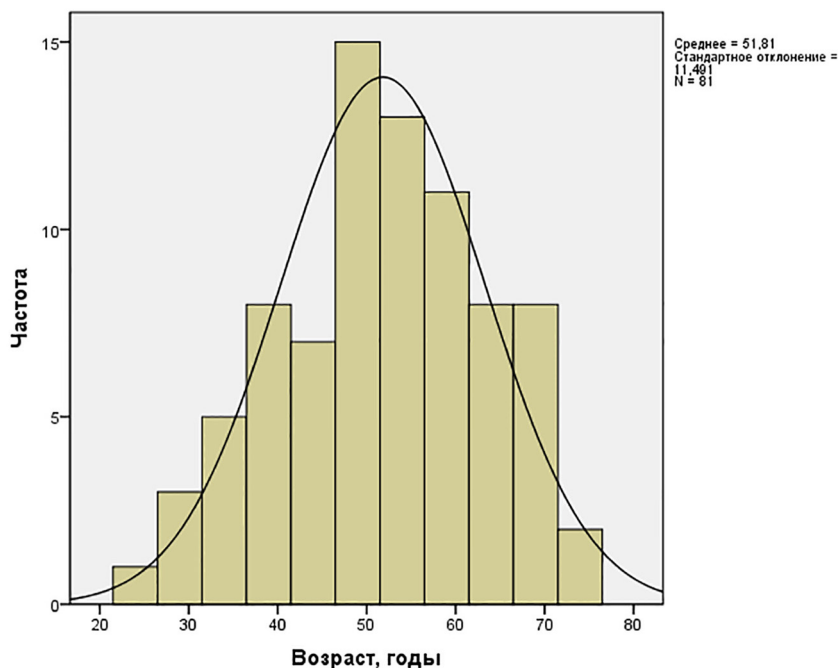


Рисунок 3. Распределение пациентов с фиброзирующим лёгочным саркоидозом по возрасту.
Figure 3. Age distribution of patients with fibrosing pulmonary sarcoidosis.

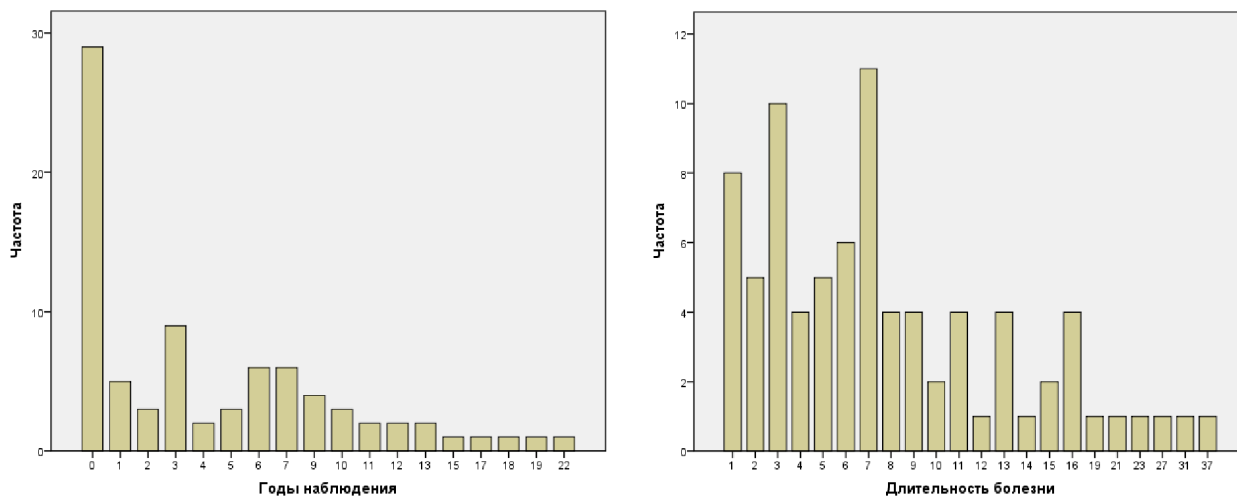


Рисунок 4. Длительность наблюдения и длительность заболевания у пациентов с фиброзирующим саркоидозом.
Figure 4. Follow-up duration and disease duration in fibrosing sarcoidosis patients.

Диагностический поиск у больных саркоидозом, у которых к моменту данного анализа развился фиброз, чаще всего начинался с туберкулёза – 27 случаев (33,1%), с пневмонии – 14 случаев (17,3%) и только в 12 случаях (14,8%) сразу предположили саркоидоз. В остальных случаях предполагались различные диагнозы, такие как бронхит, диссеминация неясного генеза и даже хроническая обструктивная болезнь лёгких. После первичного обследования на 1-2 уровне оказания медицинской помощи диагноз саркоидоз был выставлен 53 пациентам (65,4%), тогда как у 12 пациентов (14,8%) оставалось подозрение на туберкулёз. В 4 случаях (4,9%) предположили идиопатический лёгочный фиброз. Остальные варианты вторичных диагнозов (по одному на каждый) также широко варьировали (от онкологии до гиперчувствительного пневмонита и бронхита). В целом в ходе диагностического поиска 31,1% (26 чел.) получили противотуберкулёзную «пробную» терапию.

Среди внелёгочных проявлений саркоидоза в 11 случаях (13,6%) был саркоидоз кожи, в 11 случаях (13,6%) – суставной синдром, в 1 случае (1,2%) был увеит и еще в 1 случае (1,2%) – иридоциклит. В 1 случае (1,2%) был саркоидоз центральной нервной системы и в 3 случаях (3,7%) – периферическая нейропатия. У 2 пациентов (2,5%) было воспаление подчелюстных слюнных желёз, в 9 случаях (11,1%) саркоидоз периферических лимфатических узлов. У 5 пациентов (6,2%) саркоидоз был семейным.

Ведущей причиной первичного обращения были жалобы со стороны органов дыхания (34 чел., 42%) и направление после профилактической флюорографии (34 чел., 42%). 5 пациентов (6,2%) были выявлены при рентгенографии, проведённой вне связи жалобами со стороны органов дыхания. У 3 пациентов (3,7%) была изначально необъяснимая слабость, у 2 (2,5%) – поражение кожи. По 1 случаю пришлось на выявление связи с суставным синдромом.

мом, увеличением периферических лимфатических узлов и проведении РКТ.

Все пациенты были благополучными по социальному статусу. Большинство – 43 чел. (53,1%) имели высшее образование, 29 чел. (35,8%) – среднее специальное и 9 чел. (11,1%) – полное среднее образование. Значимых вредных факторов внешнего воздействия установлено не было.

На момент обращения к пульмонологу 5 (6,2%) курили (4 – сигареты и 1 – электронные сигареты), а 20 (24,7%) курили ранее не менее 10 лет и бросили.

28 пациентов (34,6%) перенесли COVID-19, при этом только 4 пациентам (4,9%) потребовалась госпитализация. 16 пациентов (19,8%) были вакцинированы от коронавирусной инфекции, во всех случаях осложнений вакцинации не было.

При обследовании у пульмонолога лечебно-профилактического учреждения третьего уровня 46 (56,8%) пациентов отмечали одышку при физической нагрузке, 14 (17,3%) – одышку при обычной ходьбе и 21 (25,9%) жалобы на одышку не предъявляли. 67 пациентов (59,3%) жаловались на беспричинную слабость и утомляемость. Только 4 пациента (4,9%) имели повышение температуры тела до субфебрильной. 69 пациентов (61,7%) жаловались на кашель (48,1% – сухой, 12,3% – со слизистой мокротой и 1,2% – с гнойной мокротой). 17 пациентов (21%) отмечали дискомфорт и небольшую боль в грудной клетке.

При аускультации у 75 (92,6%) дыхание было жёстким, у 5 (6,2%) везикулярным и у (1,2%) ослабленным. У 32 (39,5%) были выслушаны сухие хрипы, у 25 (30,9%) – «треск целлофана» и у 24 (29,6%) хрипов не было.

Все пациенты перед консультацией пульмонолога были обследованы на туберкулёз (вне зависимости от первичных исследований). Проба Манту была проведена 64 пациентам (79%), у 55 (67,9%) она была отрицательной, у 2 (2,5%) – сомнительной и у 7 (8,7%) положительной. Диаскин-тест был проведён 41 пациенту (50,5%) – во всех случаях результат был отрицательным. Мокрота на кислотоупорные микобактерии (КУМ) была исследована у 71 пациента (87,8%), результат был отрицательным. У 3 пациентов была проведена полимеразная цепная реакция мокроты на КУМ также с отрицательным результатом.

Клинический анализ крови не выявил общих негативных тенденций. Изменения АлАТ, АсАТ и креатинина крови не были клинически значимыми. Активность ангиотензин превращающего фермента (АПФ) крови была определена только у 26 пациентов, при этом у 10 из них (38,5%) она была выше 70 ед.

У 62 пациентов был измерен уровень общего кальция крови. Среди них у 41 (66,1%) он был нормальным, у 17 пациентов (27,4%) был ниже 2,23 ммоль/л, а 4 (6,5%) – выше 2,57 ммоль/л. Кальций суточной мочи был определён у 40 пациентов. Среди них у 25 (62,5%) этот показатель был нормальным, у 8 (20,0%) пониженным, а у 7 (17,5%) – повышенным.

Уровень 25-ОН витамина D был измерен у 21 пациента и только в 1 случае он был нормальным, а в остальных – был ниже нормы. Уровень 1.25-ОН витамина D₃ в крови был измерен только у 7 пациентов, у 5 он был ниже нормы и у 2 – нормальным.

Уровень общих иммуноглобулинов А, М, G был измерен у 36 пациентов, только у 1 пациента был снижен уровень IgA, тогда как у остальных все иммуноглобулины были в норме или немного повышены, что позволило исключить иммунодефицитные состояния, как причину гранулёматоза.

Согласно данным спирометрии форсированного выдоха форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) была ниже 80% от должной у 47 пациентов (58%), причём у 16% – ниже 50% от должной. Значения объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) были ниже 80% от должного у 57 (70,4%), при этом 25,9% – ниже 50% от должного. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было ниже 70% только у 30 (37%) пациентов. Уровень сатурации крови был ниже 95% у 24 пациентов (29,6%), причём у 6 (7,4%) – ниже 91%.

Диффузионная способность лёгких была измерена у 30 пациентов, только у 4 (13,3%) она была выше 80% от должной, у 11 (36,7%) была в пределах 60-79% от должных, у 12 (40%) – 40-60% от должных и у 3 (10%) – ниже 40% от должных.

Ультразвуковое исследование селезёнки было проведено 63 пациентам. Спленомегалия была у 15 (23,8%), у 4 (6,3%) были очаговые тени в селезёнке и у 1 (1,6%) селезёнка была удалена.

При описании КТВР этих пациентов с признаками фиброза лёгких, были также отмечены увеличенные (более 10 мм) внутригрудные лимфатические узлы в 51,9% случаев (42 чел.), очаги/диссеминация в лёгких в 54,3% (44 чел.), в 30,9% (25 чел.) консолидация, 6,2% (5 чел.) участки «матового стекла». Кроме того, в 5 случаях (6,2%) была релаксация одного из куполов диафрагмы.

В 37% (30 чел.) фиброз был описан как ограниченный и в 63% (51 чел.) как обширный. Лучевая картина была сопоставлена с лучевыми фенотипами фиброза, определёнными международными экспертами при достижении Дельфийского соглашения. Чаще всего это был тип А – 46,9% (38 чел.) бронхоцентрическая ретикуляция с наличием рыхлой сетчатой структуры лёгочного рисунка. В 15 случаях (18,5%) был тип С – фиброзно-полостные поражения, иногда с мицетомой. В 13 случаях (16%) – двусторонние бронхоцентрические массы, создающие картину прогрессирующего массивного фиброза. У 11 пациентов (13,6%) была описана обширная симметричная бронхоцентрическая сеть с признаками сотового лёгкого (картина, сходная с идиопатическим лёгочным фиброзом). В 4 случаях (4,9%) картина не уложилась ни в один из 4-х фенотипов. Это были пациенты с ограниченными участками фиброза лёгких.

Проведённая терапия. Пациенты за время их наблюдения от выявления до формирования фиброза получали в 31,1% (26 чел.) противотуберкулёзную

терапию, 35,8% (29 чел.) ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), 77,8% (63 чел.) системные глюкокортикостероиды (СГКС), в 3,7% (3 чел.) пульс-терапии, 91,4% (74 чел.) альфа-токоферол, 13,6% (11 чел.) нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), 3,7% (3 чел.) хлорохины, 59,3% (48 чел.) пентоксифиллин, 30,9% (25 чел.) метотрексат, 11,1% (9 чел.) лефлуномид, 33,3% (27 чел.) N-ацетилцистеин.

Среди 63 пациентов, получавших СГКС, в 49,2% (31 чел.) случаях гормональная терапия была начата сразу без наблюдения первичной динамики процесса, а в 50,8% (32 чел.) – через 3 месяца и более наблюдения. У 11 пациентов (17,5%) начальное применение гормонов было ограничено 1 месяцем, а у 4 пациентов (6,3%) в интермиттирующем режиме. В 44,4% (28 чел.) в анамнезе был только один курс применения СГКС, в 30,2% (19 чел.) – два курса, в 15,9% (10 чел.) – три курса, в 9,5% (6 чел.) – 4 курса. У 46 (73%) начальная доза СГКС была 25 мг и более, а у 17 (27%) – менее 25 мг. Начальный курс лечения

СГКС у 24 (38,1%) составил 10 месяцев и более, а у 39 (61,9%) – менее 10 месяцев. Все три условия федеральных КР (наблюдение не менее 3 месяцев, доза не менее 20 мг СГКС и длительность не менее 10 месяцев) были выполнены только у 11 пациентов (17,5%), против 52 (82,5%). Только одна пациентка с КТВР фенотипом В получала нинтеданиб, на фоне которого ФЖЕЛ продолжила снижаться, а нежелательные явления в виде тошноты и частого стула привели к снижению массы тела (которая изначально была ниже нормы). Следует отметить, что антифибротическая терапия была назначена поздно, уже на фоне снижения ФЖЕЛ до 53% от должной (снизилась далее до 47%) и десатурации в покое до 82%.

Сравнение фенотипов. Было проведено сравнение параметров пациентов, которые, согласно данным КТВР, были отнесены к одному из четырёх фенотипов и подгруппа, не уложившаяся ни в один из фенотипов, результаты которого представлены в *таблицах 1 и 2*. Сопоставление значений ФЖЕЛ отражает *рисунок 5*.

Таблица 1

Параметры пациентов, которые, согласно данным компьютерной томографии высокого разрешения, были отнесены к одному из четырёх фенотипов и подгруппа, не уложившаяся ни в один из фенотипов

Table 1

Parameters of patients who, according to high-resolution computed tomography findings, were classified into one of four phenotypes, and a subgroup that has not fitted into any of the phenotypes

Параметры	Фенотип А N=38	Фенотип В N=11	Фенотип С N=15	Фенотип D N=13	Фенотип не определён N=4	Сравнение
	1	2	4	5	6	7
Возраст (лет)	51,29±1,85 (11,43)	49,9±4,14 (13,7)	51,8±2,55 (9,86)	51,77±3,36 (12,11)	62,25±4,50 (8,99)	$P_{2-6}=0,076$
Пол:						
Мужской	18 (47,4%)	3 (27,3%)	8 (53,3%)	8 (61,5%)	1 (25%)	$\chi^2=3,796$; d.f.=4; $p=0,434$
Женский	20 (52,6%)	8 (72,7%)	7 (46,7%)	5 (38,5%)	3 (75%)	
Давность болезни (дней)	8,87±1,09 (6,71)	7,45±1,96 (6,49)	6,40±1,52 (5,89)	9,62±2,59 (9,34)	6,00±1,47 (2,94)	$P_{5-6}=0,24$ $P_{4-5}=0,297$
ЖЕЛ%д	82,8±3,66 (22,56)	59,69±5,67 (18,81)	57,7±4,24 (16,42)	76,27±4,78 (17,24)	104,6±7,4 (14,86)	$P_{4-6}=0,02$ $P_{1-4}=0,001$
ЖЕЛ≥80%д	20 (52,5%)	2 (18,2%)	2 (13,3%)	6 (46,2%)	4 (100%)	$\chi^2=14,818$; $d.f.=4$; $p=0,005$
ЖЕЛ<80%д	18 (47,4%)	9 (81,8%)	13 (86,7%)	7 (53,8%)	0	
ОФВ1/ ФЖЕЛ≥70%	25 (65,8%)	10 (90,9%)	7 (46,7%)	6 (46,2%)	3 (75%)	$\chi^2=7,255$; d.f.=4; $p=0,123$
ОФВ1/ ФЖЕЛ<70%	13 (34,2%)	13 (34,1%)	8 (53,3%)	7 (53,8%)	1 (25%)	
SaO ₂ ≥95%	30 (79,9%)	8 (72,7%)	6 (40,0%)	9 (69,2%)	4 (100%)	$\chi^2=9,578$; d.f.=4; $p=0,048$
SaO ₂ <95%	8 (21,1%)	3 (27,3%)	9 (60,0%)	4 (30,8%)	0	
DLco≥80%д	2 (22,2%)	0	1 (12,5%)	1 (16,7%)	2 (100%)	$\chi^2=1,696$; d.f.=4; $p=0,791$
DLco<80%д	7 (77,8%)	5 (100%)	7 (87,5%)	5 (83,3%)	0	
Гипокальцийурия	6 (28,6%)	1 (20,0%)	1 (33,3%)	0	0	$\chi^2=3,754$; d.f.=4; $p=0,440$
Норма 2,5-7,5	13 (61,9%)	2(40,0%)	1 (33,4%)	6 (75,0%)	2 (100%)	
Гиперкальцийурия	2 (9,5%)	2 (40,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)	0	
АПФ≤70 ЕД	8 (66,7%)	2 (40,0%)	0	2 (33,3%)	1 (50%)	$\chi^2=3,077$; d.f.=4; $p=0,545$
АПФ>70 ЕД	4 (33,2%)	3 (60,0%)	1 (100%)	4 (66,7%)	1 (50%)	
Селезёнка:						
Не поражена	26 (81,3%)	7 (77,8%)	3 (33,3%)	6 (54,5%)	3 (75%)	$\chi^2=8,959$; d.f.=4; $p=0,062$
Поражена	6 (18,8%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	5 (45,4%)	1 (25%)	

Примечание: АПФ – ангиотензин превращающий фермент, ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких, ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких, ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду. Значимость рассчитана по критерию Крускала-Уоллиса и по критерию Стьюдента для независимых вариантов.

Лечение пациентов, которые, согласно данным компьютерной томографии высокого разрешения, были отнесены к одному из четырёх фенотипов и подгруппа, не уложившаяся ни в один из фенотипов.

Treatment of patients who, according to high-resolution computed tomography findings, were classified into one of four phenotypes, and a subgroup that has not fitted into any of the phenotypes

Параметры	Фенотип А N=38	Фенотип В N=11	Фенотип С N=15	Фенотип D N=13	Фенотип не определён N=4	Сравнение
Не получали СГКС Получали СГКС	9 (23,7%) 29 (76,3%)	2 (18,2%) 9 (81,8%)	3 (20%) 12 (80%)	1 (7,7%) 12 (92,3%)	3 (75%) 1 (25%)	$\chi^2=8,127$; d.f.=4; $p=0,087$
Период набл-ния Не было, сразу СГКС Было 3 мес и более	14 (48,3%) 15 (51,7%)	6 (66,7%) 3 (33,3%)	7 (58,3%) 5 (41,7%)	4 (33,3%) 8 (66,7%)	1 (100%) 0	$\chi^2=3,628$; d.f.=4; $p=0,459$
Один курс СГКС Повторные курсы	11 (37,9%) 18 (62,1%)	3 (33,3%) 6 (66,7%)	5 (41,7%) 7 (58,3%)	8 (66,7%) 4 (33,3%)	1 (100%) 0	$\chi^2=4,562$; d.f.=4; $p=0,335$
Доза СГКС < 25 мг Доза СГКС ≥ 25мг	7 (24,1%) 22 (75,9%)	2 (22,2%) 7 (77,9%)	3 (25%) 9 (75%)	5 (41,7%) 7 (58,3%)	0 1 (100%)	$\chi^2=3,710$; d.f.=4; $p=0,447$
СГКС < 10 мес СГКС ≥ 10 мес	16 (55,2%) 13 (44,8%)	5 (55,6%) 4 (44,4%)	8 (66,7%) 4 (33,3%)	10 (83,3%) 2 (16,7%)	0 1 (100%)	$\chi^2=2,652$; d.f.=4; $p=0,618$
КР не соблюдены КР соблюдены	22 (75,9%) 7 (24,1%)	8 (88,9%) 1 (11,1%)	12 (100%) 0	10 (83,3%) 2 (16,7%)	0 1 (100%)	$\chi^2=3,812$; d.f.=4; $p=0,432$
Пульс-терапии не было Пульс-терапия была	38 (100%) 0	10 (90,9%) 1 (9,1%)	13 (86,7%) 2 (13,3%)	13 (100%) 0	4 (100%) 0	$\chi^2=6,825$; d.f.=4; $p=0,145$
ИГКС не применяли ИГКС применяли	22 (57,9%) 16 (42,1%)	9 (81,8%) 2 (18,2%)	9 (60%) 6 (40%)	8 (61,5%) (38,5%)	4 (100%) 0	$\chi^2=4,473$; d.f.=4; $p=0,346$
Витамин Е не применяли Витамин Е применяли	3 (7,9%) 35 (92,1%)	2 (18,2%) 9 (81,8%)	2 (13,3%) 13 (86,7%)	0 13 (100%)	0 4 (100%)	$\chi^2=3,280$; d.f.=4; $p=0,512$
Пентоксифиллин: Не применяли Применяли	13 (34,2%) 25 (65,8%)	7 (63,6%) 4 (36,4%)	9 (60%) 6 (40%)	4 (30,8%) 9 (69,2%)	0 4 (100%)	$\chi^2=8,453$; d.f.=4; $p=0,074$
Пентоксифиллин стартовая терапия не начинали начинали с него	24 (63,2%) 14 (36,8%)	10 (90,9%) 1 (9,1%)	14 (93,3%) 1 (6,7%)	10 (76,9%) 3 (23,1%)	4 (100%) 0	$\chi^2=8,532$; d.f.=4; $p=0,074$
Метотрексат: Не применяли Применяли	26 (68,4%) 12 (31,6%)	8 (72,7%) 3 (27,3%)	9 (60%) 6 (40%)	9 (69,2%) 4 (30,8%)	4 (100%) 0	$\chi^2=2,418$; d.f.=4; $p=0,659$
Лефлуномид: Не применяли Применяли	32 (84,2%) 6 (15,8%)	11 (100%) 0	15 (100%) 0	10 (76,9%) 3 (23,1%)	4 (100%) 0	$\chi^2=6,397$; d.f.=4; $p=0,171$

Примечание: СГКС – системные глюкокортикостероиды, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КР – клинические рекомендации. Значимость рассчитана по критерию Крускала-Уоллиса.

Обсуждение полученных результатов.

Исследование показало, что чаще всего пациенты с ФЛС попадали к специалисту экспертного уровня (третий уровень оказания медицинской помощи) спустя 4-5 лет после выявления саркоидоза. Этот срок реально был еще больше, поскольку от появления первых симптомов до выявления саркоидоза в среднем проходил год. Более, чем в половине случаев первичная диагностика и назначение лечения проходило в медицинских учреждениях, не имевших пульмонологического профиля, и изначально диагноз саркоидоз был предположен только в 14,8%.

Kouganos V. и кол. [8] подчёркивали роль врачей первичной медико-санитарной помощи в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с саркоидозом, и указывали на необходимость разобраться с путаницей, связанной с показаниями к лечению, продолжительностью и мониторингом лечения пациентов с саркоидозом на этом этапе. Одна треть пациентов изначально находилась в противотуберкулезных учреждениях и получала не менее 3 меся-

цев противотуберкулезные препараты. Несмотря на большие успехи в четком разграничении саркоидоза и туберкулеза, дифференциальная диагностика этих заболеваний остаётся предметом современных исследований [9; 10]. Актуальность исключения туберкулеза на первичном этапе диагностики всех интерстициальных заболеваний (ИЗЛ) лёгких обоснована метаанализом, показавшим, что у каждого десятого пациента с ИЗЛ был туберкулез [11].

Причиной первичного диагностического поиска в 42% были результаты профилактического лучевого исследования и также 42% – жалобы со стороны органов дыхания. Другие причины обращения, такие как слабость, поражение кожи, суставной синдром встречались реже. Негативное влияние задержки в диагностике саркоидоза было предметом клинического исследования PROSPERO [12].

Среди результатов лабораторных исследований такой признак активности, как повышение АПФ был у 38,3% пациентов, у которых это исследование было выполнено. Это позволило предположить,

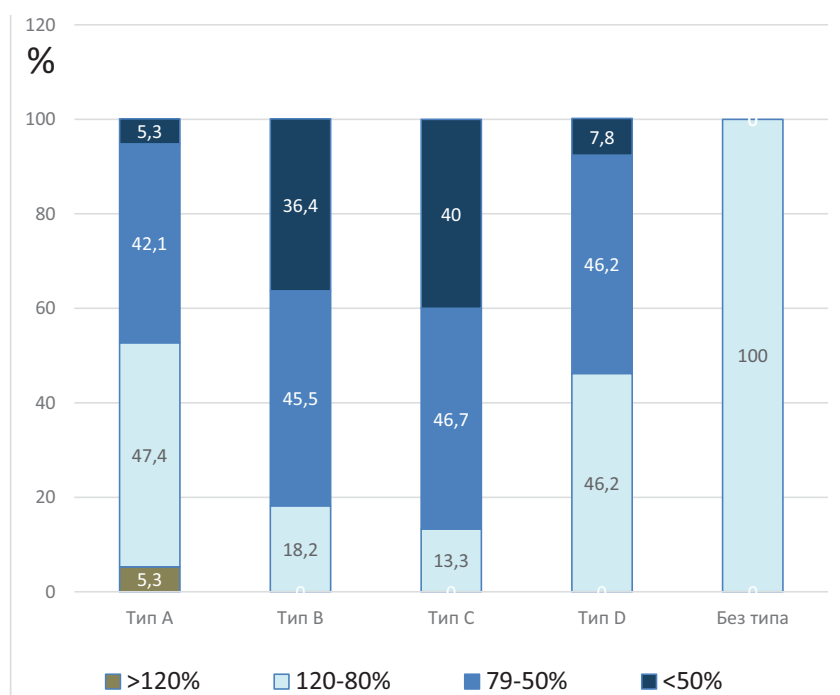


Рисунок 5. Частота разной степени снижения ФЖЕЛ % от должнствующей при разных типах фиброзирующих фенотипов саркоидоза ($\chi^2=24,571$; d.f.=12; p=0,017; критерий Крускала-Уоллеса $\chi^2=19,383$; d.f.=4; p=0,001)
 Figure 5. Frequency of different degrees of decrease in FVC % of the expected value for different types of fibrosing phenotypes of sarcoidosis ($\chi^2=24.571$; d.f.=12; p=0.017; Kruskal–Wallis test $\chi^2=19.383$; d.f.=4; p=0.001)

что только у трети пациентов с ФЛС была высокая активность процесса. Однако, как следует из последних публикаций, активность АПФ сыворотки крови недостаточно надежна, чтобы использовать её изолированно, например, для эскалации терапии саркоидоза [13]. Повышение уровня кальция в крови было у 6,5%, а в суточной моче – у 17,5%, что соответствовало результатам таких исследований при саркоидозе всех стадий [14].

Фиброзные изменения в сочетании со снижением лёгочной функции сопровождаются снижением выживаемости [15]. В нашем исследовании значения ФЖЕЛ ниже нормы были у 58% пациентов, что позволяло говорить об относительно хорошем прогнозе выживания почти у половины пациентов.

При анализе проведённой терапии, предшествовавшей развитию фиброза, все три условия федеральных КР (наблюдение не менее 3 месяцев после установки диагноза, начальная доза не менее 20 мг СГКС и длительность не менее 10 месяцев) были выполнены только у 11 пациентов (17,5%). Более половины пациентов (55,4%) получили повторные курсы стероидной терапии по поводу рецидивов и обострений.

Фенотипы В и С – более других сходные по КТВР с идиопатическим лёгочным фиброзом, сопровождались наибольшим снижением ФЖЕЛ и DLco. При этих фенотипах ГКС чаще были назначены сразу после выявления, реже выполнялись все требования КР, реже всего в качестве стартовой терапии применяли пентоксифиллин и витамин Е и только при этих фенотипах проводилась пульс-терапия.

Результаты работы свидетельствовало о том, что показания к антифибротической терапии при саркоидозе требуют дальнейшего изучения, с акцентом именно на прогрессирующий вариант течения ФЛС, на который указывали участники исследования INBUILD [16, 17].

Заключение. Проведённое ретроспективное наблюдательное исследование показало, что ФЛС характерен для хронического течения саркоидоза. Среди возможных причин этого неблагоприятного варианта течения следует отметить позднее выявление и позднее направление к специалисту третьего уровня, не следование на начальном этапе клиническим рекомендациям по лечению саркоидоза, повторные курсы СГКС. Проявления лёгочного фиброза при саркоидозе неоднородно по лабораторным и функциональным показателям. Согласованные недавно КТВР фенотипы ФЛС имели различия по степени нарушений внешнего дыхания и сатурации, что свидетельствует о практической значимости такого деления пациентов по лучевой картине.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bonham CA, Sharp M. New updates in sarcoidosis research: defining and renewing the quest. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2024; 326 (4): L480-L481. DOI: 10.1152/ajplung.00082.2024
2. Asif H, Ribeiro Neto M, Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2023; 40 (3): e2023027. DOI: 10.36141/svld.v40i3.14830
3. Nunes H, Brillet PY, Bernaudin JF, et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2024; 45 (1): 199-212. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.011
4. Bandyopadhyay D, Mirsaeidi MS. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur Respir Rev.* 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023
5. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022; 19 (6): 1040-1049. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC
6. Baughman RP, Gupta R, Judson MA, et al. Value of pulmonary function testing identifying progressive pulmonary disease in fibrotic sarcoidosis: results of a prospective feasibility study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022; 39 (2): e2022011. DOI: 10.36141/svld.v39i2.12940
7. Desai SR, Sivaraman N, Johannson KA, et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med.* 2024; 12 (5): 409-418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9
8. Kouranos V, Wells AU. The role of primary care in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2023; 29 (5): 493-500. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000991
9. Yang W, Jiang J, Zhao Q, et al. A case of tuberculosis misdiagnosed as sarcoidosis and then confirmed by NGS testing. *Clin Lab.* 2024; 70 (3). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.230823
10. Hoornaert E, Yildiz H, Pothen L, et al. A comparison study of lymph node tuberculosis and sarcoidosis involvement to facilitate differential diagnosis and to establish a predictive score for tuberculosis. *Pathogens.* 2024; 13: 398. DOI: 10.3390/pathogens13050398
11. Rezaee M, Azizi N, Danaei B, et al. TB and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2024; 28 (3): 130-135. DOI: 10.5588/ijtld.23.0428
12. Namsrai T, Phillips C, Desborough J, et al. Diagnostic delay of sarcoidosis: Protocol for an integrated systematic review. *PLoS One.* 2023; 18 (2): e0269762. DOI: 10.1371/journal.pone.0269762
13. Shkolnik B, Sore R, Salick M, et al. The Relationship Between Serum Angiotensin Converting Enzyme Level and the Decision to Escalate Treatment of Sarcoidosis. *Lung.* 2023; 201 (4): 381-386. DOI: 10.1007/s00408-023-00629-3
14. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201 (8): e26-e51. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST
15. Obi ON, Alqalyoobi S, Maddipati V, et al. High-resolution ct scan fibrotic patterns in stage iv pulmonary sarcoidosis: Impact on pulmonary function and survival. *Chest.* 2024; 165 (4): 892-907. DOI: 10.1016/j.chest.2023.10.021
16. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381 (18): 1718-1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
17. Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2024; 63 (2): 2300752. DOI: 10.1183/13993003.00752-2023