

Саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание

Беспалова И.Д.¹, Романов Д.С.¹, Денисова О.А.¹, Брагина Е.Ю.², Кошавцева Ю.И.¹, Митриченко У.М.¹, Тетенева А.В.¹, Калюжина Е.В.¹, Поровский Я.В.¹, Букреева Е.Б.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены и проанализированы результаты отечественных и крупных зарубежных исследований последних лет, касающихся изучения распространенности компонентов метаболического синдрома (МС) и объяснения их роли в механизмах развития саркоидоза. Глубокое понимание патогенеза данного заболевания с позиций участия в нем кластера факторов риска тяжелого течения и осложнений большинства социально значимых неинфекционных заболеваний, объединенных рамками МС, может лечь в основу разработки эффективных патогенетических подходов к лечению.

Ключевые слова: саркоидоз, метаболический синдром, ожирение, атеросклероз, сахарный диабет, дислипидемия

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Беспалова И.Д., Романов Д.С., Денисова О.А., Брагина Е.Ю., Кошавцева Ю.И., Митриченко У.М., Тетенева А.В., Калюжина Е.В., Поровский Я.В., Букреева Е.Б. Саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):80–87. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-80-87>.

Sarcoidosis as a disease associated with metabolic syndrome

Bespalova I.D.¹, Romanov D.S.¹, Denisova O.A.¹, Bragina E.Yu.², Koshchavtseva Yu.I.¹, Mitrichenko U.M.¹, Teteneva A.V.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Porovskiy Ya.V.¹, Bukreeva E.B.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Research Institute of Medicinal Genetics, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
10, Ushaika River Embankment, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The review summarizes and analyzes the results of domestic and major foreign studies of recent years concerning the prevalence of metabolic syndrome components and the explanation of their role in the mechanisms of sarcoidosis development. A deep understanding of the pathogenesis of metabolic syndrome (MS) in terms of the role in it of risk factors for a severe course and complications of most socially sensitive noncommunicable diseases clustered within MS can underly the development of effective pathogen-specific approaches to MS treatment.

Keywords: sarcoidosis, metabolic syndrome, obesity, atherosclerosis, diabetes mellitus, dyslipidemia

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Bepalova I.D., Romanov D.S., Denisova O.A., Bragina E.Yu., Koshchavtseva Yu.I., Mitrichenko U.M., Teteneva A.V., Kalyuzhina E.V., Porovskiy Ya.V., Bukreeva E.B. Sarcoidosis as a disease associated with metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):80–87. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-80-87>.

Рост научного и прикладного интереса специалистов к проблеме метаболического синдрома (МС) объясняется как эпидемическим уровнем распространенности его компонентов (висцерального ожирения, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, гиперурикемии и др.), так и доказанным их участием в патогенезе развития и неблагоприятных исходов целого списка неинфекционных заболеваний, определяющих высокий уровень заболеваемости, инвалидизации, смертности и существенное снижение качества жизни населения в настоящее время [1–3]. Перечень заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, сегодня не ограничен ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. К данной группе патологий относят все нозологии, в основе которых лежит атеросклероз, онкологические процессы разной локализации, болезни обмена (подагра, мочекаменная и желчнокаменная болезнь (ЖКБ), жировая болезнь печени), заболевания соединительной ткани и др. [4–11]. В этой связи необходимость рассмотреть саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание кажется вполне обоснованной.

Вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения саркоидоза продолжают оставаться в числе наиболее актуальных для медицинского сообщества. Внимание клиницистов и исследователей к данной патологии обусловлено рядом причин. Саркоидоз – мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся образованием в пораженных тканях специфических гранул. Социально-медицинская значимость данного патологического процесса объясняется как ростом заболеваемости в последнее время, склон-

ностью к прогрессирующему течению, высоким уровнем инвалидизации трудоспособного населения, так и сложностью на этапе диагностики, контроля за течением в связи с вариабельностью его проявлений и отсутствием этиотропной терапии. Многообразие клинических проявлений саркоидоза определяется не только вовлеченным в гранулематозный процесс органом-мишенью, но и влиянием коморбидной патологии, что также затрудняет диагностику заболевания и тактику ведения пациентов [12–14].

Эпидемиология саркоидоза характеризуется ростом заболеваемости и инвалидизации населения в разных странах, включая Россию и страны СНГ [15]. Распространенность, уровень заболеваемости и клинические характеристики саркоидоза определяются географической, этнической, социальной и даже профессиональной принадлежностью, а также полом, возрастом и преморбидным фоном [16, 17]. Наиболее обоснованным объяснением роста заболеваемости саркоидоза в последнее время может быть повсеместный эпидемический уровень распространенности компонентов метаболического синдрома [15, 18–20]. При этом важно учитывать, что МС и его отдельные компоненты можно рассматривать и как факторы риска развития саркоидоза, и как следствие лечения кортикостероидами, что также характеризует актуальность научных работ в данной области.

В ряде научных статей приведены данные о влиянии компонентов МС на распространенность саркоидоза, и наоборот. Так, южнокорейскими коллегами проведено эпидемиологическое исследование, которое продемонстрировало, что у пациентов с метаболическими расстройствами заболеваемость

саркоидозом, рассчитанная на 100 тыс. населения, была значительно выше, чем у пациентов без нарушений метаболизма. У пациентов с СД – 2,40 против 0,76; у пациентов с артериальной гипертензией – 1,81 против 0,74; у лиц с дислипидемией – 2,60 против 0,74. Также было показано, что данные категории пациентов имеют не только более высокий риск развития саркоидоза, но и существенно более высокий риск смерти [21].

Коллеги из Стамбульского университета медицинских наук провели исследование 47 пациентов с саркоидозом и 45 условно здоровых лиц. Диагностика МС проводилась согласно критериям NCEP-АТР III, оценивали также уровень инсулинорезистентности путем расчета индекса НОМА-IR. Группы существенно не различались по полу и возрасту. Сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), уровня триглицеридов и глюкозы в крови показал существенно более высокие значения этих показателей у пациентов с саркоидозом, чем у лиц контрольной группы. У 80% был диагностирован саркоидоз 2-й стадии, и почти половина пациентов основной группы получала стероиды. Относительный риск развития МС у пациентов с саркоидозом составил 7,66; тогда как относительный риск развития инсулинорезистентности – 5,48 [22].

Другая группа турецких ученых провела исследование, в которое включили 133 пациента с впервые диагностированным саркоидозом, 133 человека контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу, и 51 пациента с ревматоидным артритом (РА), все пациенты были исследованы до получения патогенетической терапии. Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости МС в соответствии с критериями NCEP-АТР III и отдельных его компонентов. Установлено, что МС значительно чаще встречался при саркоидозе, чем в контрольной группе, эти результаты были сопоставимы с данными группы пациентов с РА. Важным заключением этого исследования, как подчеркивают авторы, является доказательство того, что компоненты МС ассоциированы с саркоидозом и могут быть расценены как факторы риска его развития вне связи с эффектами кортикостероидной терапии [23].

Саркоидоз является мультисистемным заболеванием, что характеризуется поражением помимо органов дыхания и других систем организма. К внелегочным проявлениям саркоидоза относят поражения глаз, нервной системы, сердца, почек и т.д., которые могут отягощать прогноз [24].

В некоторых исследованиях показана связь течения саркоидоза с рядом ассоциированных с МС заболеваний. В частности, было установлено взаим-

ное отягощающее влияние саркоидоза и ишемической болезни сердца. При наличии постинфарктного кардиосклероза и недостаточности кровообращения уменьшение ФЖЕЛ было объяснено снижением сократительной способности миокарда вследствие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. При этом снижение функциональных показателей совпадало со сроками кардиального заболевания [20]. В этой связи сложно дифференцировать наличие у пациентов кардиосаркоидоза, который также снижает сократительную функцию левого желудочка и влияет, в конечном итоге, на снижение функции аппарата внешнего дыхания [25]. Клинически симптомы заболевания сердца наблюдаются только в 5% случаев саркоидоза, но в серии аутопсий было обнаружено, что 27% пациентов с саркоидозом имели гранулематозную инфильтрацию в сердце [26, 27].

В настоящий момент нет данных о том, что для саркоидоза характерен выраженный стеноз коронарных артерий, но описаны жалобы, подобные стенокардии [28]. При этом саркоидоз, как и атеросклероз, имеет хроническую воспалительную природу, которая лежит в основе микрососудистых повреждений и эндотелиальной дисфункции и определяет высокий кардиоваскулярный риск у пациентов этой категории [29, 30]. Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы при саркоидозе может быть обусловлено не только поражением сердечной мышцы специфическим процессом, но и коморбидной патологией [31]. В этой связи научный поиск может быть направлен на установление общих звеньев патогенеза, а именно определение роли компонентов МС.

Российскими учеными Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом определена взаимосвязь дислипидемии с активностью воспалительного процесса и недостаточной антиоксидантной защитой при саркоидозе, что и повышает кардиоваскулярный риск у пациентов данной категории [32]. Эти результаты согласуются с данными, представленными в обзоре итальянских авторов, которые подтвердили, что патогенез саркоидоза связан с усилением окислительного стресса (карбонилирование белков и перекисное окисление липидов) и изменениями липидного профиля циркулирующей крови. Нарушения метаболизма липидов, включая снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и концентрации аполипопротеина А1, вызывают повреждение плазматической мембраны, бронхиальных и капиллярных эндотелиальных клеток у пациентов с саркоидозом. Зарубежные исследователи также подтверждают, что дислипидемия связана с окислительным стрессом,

снижением общей антиоксидантной защиты и, соответственно, повышенным риском развития атеросклероза [33, 34].

Египетскими исследователями для оценки распространенности сахарного диабета у пациентов с саркоидозом и установления взаимосвязи между этими нозологиями проведен метаанализ, который включил 19 исследований ($n = 18\ 686\ 162$). В среднем распространенность СД у пациентов с саркоидозом составила 12,7% (95%-й доверительный интервал (ДИ) 10–16,1): самой высокой была распространенность СД в Северной Америке с 21,3% (13,5–31,8), в Европе она составила 10,4% (7,9–13,7), а в Азии – 10% (1,8–39,7). Пациенты с саркоидозом имели более высокие показатели СД по сравнению с контрольной группой на всех территориях (ОШ 1,75; 95%-й ДИ 1,49–2,05) [35].

Данный метаанализ не предусматривал поиск причин высокой распространенности СД у пациентов с саркоидозом, и возможное влияние кортикостероидной терапии не учитывалось. Коллектив авторов из Таиланда и Швеции считают, что высокая распространенность СД у пациентов с саркоидозом в Северной Америке может быть объяснена как более высокой распространенностью ожирения на этом континенте, так и использованием больших доз кортикостероидов при лечении саркоидоза, которые могут потенцировать развитие СД 2 [36]. Данное положение подтверждается большим популяционным шведским когортным исследованием, в котором пациенты с саркоидозом, получавшие кортикостероиды, продемонстрировали высокий риск развития СД 2 в течение 2 лет после постановки диагноза саркоидоза по сравнению с пациентами с нелеченным саркоидозом [37].

По мнению большинства экспертов, основным компонентом МС является абдоминальное ожирение в связи с доказанной ролью активной в метаболическом и эндокринном плане висцеральной жировой ткани в процессах развития ассоциированных с ним патологий [38, 39]. Ожирение усиливает симптомы саркоидоза, а терапия кортикостероидами увеличивает ИМТ. Обратили на себя внимание проспективные эпидемиологические исследования, проведенные с целью изучения роли ожирения как потенциального фактора риска развития саркоидоза. Три исследования в Соединенных Штатах и одно исследование в Дании продемонстрировали более высокий риск развития саркоидоза среди пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения; оценки риска варьировались от 1,42 (95%-й ДИ 1,07–1,89) до 3,59 (95%-й ДИ 2,31–5,57) [40]. Исследование здоровья 59 000 афроамериканских жен-

щин [41] показало, что ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30\ \text{кг/м}^2$) в начале исследования было связано с увеличением распространенности саркоидоза на 40%. При условии ожирения в восемнадцатилетнем возрасте и последующего роста массы тела на 30 кг и более отмечался рост заболеваемости саркоидозом.

В проспективном исследовании здоровья 116 430 американских женщин, которые наблюдались в течение 14 лет, в 270 случаях развился саркоидоз, а наличие ожирения было связано с повышением риска развития саркоидоза на 70% [42]. Исследование населения округа Олмстед, штат Миннесота (США) [43], в которое были включены 345 пациентов с саркоидозом и такое же количество условно здоровых лиц группы контроля, обнаружило положительную корреляцию между ИМТ и риском развития саркоидоза. Отношение шансов развития саркоидоза у людей с ожирением, по сравнению с лицами с нормальным или низким ИМТ, составило 2,54 (95%-й ДИ 1,58–4,06).

Понимание механизма взаимного влияния ожирения и саркоидоза является крайне важным с точки зрения обоснования новых направлений профилактики и лечения, поскольку избыточная масса тела может представлять собой не только модифицируемый фактор риска данной патологии, но и отягощать его течение. Российские исследователи указали ожирение в числе наиболее информативных критериев прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания [44], а ИМТ определили как фактор риска развития внеплевральных форм развития саркоидоза [19]. Для того чтобы понять механизм взаимного влияния ожирения и саркоидоза, следует учитывать, что ожирение и при отсутствии респираторных заболеваний может влиять на многие физиологические респираторные факторы, включая статические и динамические показатели спирограммы, влиять на гиперреактивность бронхов, механическую функцию верхних дыхательных путей, нервно-мышечную силу и газообмен [45].

Известно также, что средняя частота дыхания у пациентов с ожирением выше на 30–50%, чем у лиц с нормальной массой тела [46, 47]. Одышка при нагрузке, связанная с избыточной массой тела, лежит в основе снижения физического функционирования пациентов [48]. Показатели, характеризующие выраженность ожирения (окружность талии, отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и толщина подлопаточной кожной складки), имеют обратную корреляцию с дыхательным объемом, что объясняют высоким стоянием купола диафрагмы [45, 49, 50]. Исследование EPIC-Norfolk британских пациентов обоого пола обнаружило обратную взаимосвязь между индексом ОТ/ОБ

и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкостью легких [51]. Известно также, что ожирение ассоциировано с такими респираторными заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, пневмония и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) [52–54].

Влияние ожирения на развитие и тяжесть СОАС у пациентов с саркоидозом полностью не изучено. В двух опубликованных исследованиях в Турции сообщалось, что 66 и 52% пациентов с саркоидозом, соответственно, имели СОАС [55, 56]. Более раннее исследование с использованием полисомнографии показало, что СОАС наблюдается только у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² [57]. Взаимосвязь ожирения и саркоидоза была оценена с позиций влияния высокого ИМТ на симптомы усталости, одышки, состояние здоровья и показатели спирометрии у 184 сербских пациентов с саркоидозом [58]. По сравнению со здоровой контрольной группой того же возраста и пола, пациенты с саркоидозом были более склонны к избыточному весу или ожирению, имели более низкий индекс одышки и низкие значения ОФВ1, более выраженные показатели утомляемости и отмечали худшее самочувствие. Когда авторы исследовали независимые и комбинированные эффекты саркоидоза и ИМТ, они обнаружили, что саркоидоз сам по себе способствовал ухудшению одышки и снижению субъективной оценки здоровья.

Ожирение может быть как следствием лечения саркоидоза, так и фактором риска заболевания, вероятно, в связи метаболическим и провоспалительным статусом висцеральной жировой ткани. Именно поэтому абдоминальное ожирение ассоциировано с целым рядом неинфекционных заболеваний и помимо СД 2 и атеросклероза: с бронхо-обструктивными заболеваниями (бронхиальная астма, ХОБЛ), заболеваниями соединительной ткани (РА, псориатический артрит, системная красная волчанка), с заболеваниями обмена (ЖКБ, мочекаменная болезнь, жировая болезнь печени, подагра) и др. [59–63].

Согласно современным представлениям, висцеральную жировую ткань относят к органу эндокринной и иммунной системы, что подтверждается характерными структурными и функциональными изменениями. Фундаментальные исследования последних лет показали, что жировая ткань при ожирении инфильтрирована мононуклеарными лейкоцитами [38, 64, 65] и характеризуется провоспалительным и прооксидантным статусом. Это подтверждается способностью клеток жировой ткани продуцировать не только адипокины, но и провоспалительные цитокины и активные формы кислорода [38, 39, 64–66].

Синтезируемые клетками жировой ткани в большом количестве биологически активные вещества обладают значительными системными эффектами. Решающая роль вялотекущего хронического воспаления в механизмах развития МС и его отдельных компонентов доказана большим числом исследований, в которых показаны статистически значимая взаимосвязь показателей, характеризующих обмен (выраженность ожирения, гипергликемии, дислипидемии, гиперурикемии и т.д.) не только с уровнем острофазовых белков в крови, но с уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , INF γ и др.) [38, 39, 64–66]. Провоспалительный фон, задаваемый МС, не может не отражаться на течении других заболеваний, в патогенезе которых воспалительный процесс играет ведущую роль. В этой связи можно полагать, что механизм ассоциации саркоидоза и метаболического синдрома реализуется посредством одних и тех же провоспалительных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научных публикаций показал, что саркоидоз можно характеризовать как ассоциированное с МС заболевание. С одной стороны, компоненты МС – модифицируемые факторы риска возникновения и тяжелого течения саркоидоза, а с другой стороны, результат кортикостероидной терапии этого заболевания. Глубокое понимание патогенеза ассоциации этих двух патологических состояний может лечь в основу профилактики тяжелого течения саркоидоза, контроля за его течением и эффективных патогенетически обоснованных подходов к лечению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
2. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцева Ю.А., Осихов И.А. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):5–15. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.
3. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(6):17–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-6-17-20.
4. Shaikh S., Dahani A., Arain S.R., Khan F. Metabolic syndrome in young rheumatoid arthritis patients. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2020;32(3):318–322.
5. Liakou A.I., Zouboulis C.C. Links and risks associated with psoriasis and metabolic syndrome. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:125–128. DOI: 10.2147/PTT.S54089.

6. Harpsøe M.C., Basit S., Andersson M., Nielsen N.M., Frisch M., Wohlfahrt J. et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(3):843–855. DOI: 10.1093/ije/dyu045.
7. Щепихин Е.И., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):442–447. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201412.
8. Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кошавцева Ю.И., Цой А.В., Тетенева А.В., Месько П.Е. и др. Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(4):123–130. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-123-130.
9. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018;1:66–75. DOI: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75.
10. Jeong I.G., Kang T., Bang J.K., Park J., Kim W., Hwang S.S. et al. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am. J. Kidney Dis.* 2011;58(3):383–388. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.03.021.
11. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Медянцева Ю.А. и др. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014;13(5):12–19. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-12-19.
12. Чучалин А.Г. Саркоидоз. М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010:416.
13. Costabel U., Hunninghake G.W. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999;14(4):735–737. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
14. Starshinova A.A., Malkova A.M., Basantsova N.Y., Zinchenko Y.S., Kudryavtsev I.V., Ershov G.A. et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front. Immunol.* 2020;10:2933. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02933.
15. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины.* 2017;10(5):66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
16. Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Егорова К.К., Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Чернявская Г.М. Роль геоэкологических факторов в формировании заболеваемости саркоидозом в Томске и Томской области. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2016;60(3):147–151. DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-3-147-151.
17. Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Калачева Т.П., Пурлик И.Л., Болотова Е.В. Роль профессиональных факторов в развитии и течении саркоидоза органов дыхания. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):260–264. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200637.
18. Есенгельдинова М.А. Саркоидоз: предикторы заболеваемости и распространенности. *Медицина и экология.* 2020;3:33–41.
19. Черников А.Ю., Земляных Л.Г. Фенотипы саркоидоза. *Пульмонология.* 2012;(5):53–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-53-55.
20. Визель А.А., Сушенцова Е.В., Визель И.Ю. Анализ публикаций по саркоидозу, представленных на российском и европейском респираторных конгрессах 2019 г. *Практическая пульмонология.* 2020;1:68–77.
21. Choi J.Y., Lee J.H., Seo J.M., Yun S.Y., Koo H.Y.R., Yu D.S. et al. Incidence and death rate of sarcoidosis in Korea in association with metabolic diseases. *J. Dermatol.* 2022;49(5):488–495. DOI: 10.1111/1346-8138.16303.
22. Yıldız G.P., Güleç B.E., Erçelik M., Yıldız Ş., Yılmaz M.A. Is sarcoidosis related to metabolic syndrome and insulin resistance? *Aging Male.* 2020;23(1):53–58. DOI: 10.1080/13685538.2019.1631272.
23. Işık A.C., Kavas M., Tezcan M.E. Metabolic syndrome may be more frequent in treatment-naïve sarcoidosis patients. *Z. Rheumatol.* 2022. DOI: 10.1007/s00393-022-01210-8.
24. Rao D.A., Dellaripa P.F. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2013;39(2):277–297. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.02.007.
25. Martusewicz-Boros M.M., Boros P.W., Wiatr E., Zych J., Kempisty A., Kram M. et al. Cardiac sarcoidosis: worse pulmonary function due to left ventricular ejection fraction?: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18037. DOI: 10.1097/MD.00000000000018037.
26. Sharma O.P., Maheshwari A., Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest.* 1993;103(1):253–258. DOI: 10.1378/chest.103.1.2534.
27. Silverman K.J., Hutchins G.M., Bulkley B.H. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation.* 1978;58(6):1204–1211. DOI: 10.1161/01.cir.58.6.1204.
28. Wait J.L., Movahed A. Anginal chest pain in sarcoidosis. *Thorax.* 1989;44(5):391–395. DOI: 10.1136/thx.44.5.3918.
29. Magda S.L., Mincu R.I., Florescu M., Udrea G.F., Cinteza M. et al. The assessment of subclinical cardiovascular dysfunction in treated rheumatoid arthritis. *Maedica (Bucur).* 2016;11(4):267–276.
30. Caliskan Z., Keles N., Kahraman R., Özdil K., Karagoz V., Aksu F. et al. Impaired retrobulbar blood flow and increased carotid IMT in patients with Crohn's disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;32(11):1617–1623. DOI: 10.1007/s10554-016-0956-3.
31. Yılmaz Y., Kul S., Kavas M., Erman H., Aciksari G., Ozcan F.B. et al. Is there an association between sarcoidosis and atherosclerosis? *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2021;37(2):559–567. DOI: 10.1007/s10554-020-02041-x.
32. Новикова Л.Н., Гармаш Ю.Ю., Рыжов А.М. Роль липидов в патогенезе воспаления при саркоидозе. *Медицинский алфавит.* 2017;3(33):45–53.
33. Bargagli E., Rosi E., Pistolesi M., Lavorini F., Voltolini L., Rottoli P. Increased risk of atherosclerosis in patients with sarcoidosis. *Pathobiology.* 2017;84(5):258–263. DOI: 10.1159/000477736.
34. Ivanišević J., Kotur-Stevuljević J., Stefanović A., Jelić-Ivanović Z., Spasić S., Videnović-Ivanov J. et al. Dyslipidemia

- and oxidative stress in sarcoidosis patients. *Clin. Biochem.* 2012;45(9):677–682. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.009.
35. Benmelouka A.Y., Abdelaal A., Mohamed A.S.E., Shamseldin L.S., Zaki M.M., Elsaiedy K.S. et al. Association between sarcoidosis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021;15(12):1589–1595. DOI: 10.1080/17476348.2021.1932471.
36. Papadopoulos K.I., Hallengren B. Multiple etiologies explain the association between sarcoidosis and diabetes mellitus. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2022;16(3):367–368. DOI: 10.1080/17476348.2022.2035220.
37. Entrop J.P., Kullberg S., Grunewald J., Eklund A., Brismar K., Arkema E.V. Type 2 diabetes risk in sarcoidosis patients untreated and treated with corticosteroids. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00028–2021. DOI: 10.1183/23120541.00028-2021.
38. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014;13(1):20–26. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-1-20-26.
39. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Дзюман А.Н., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. et al. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014;34(4):51–58.
40. Cozier Y.C., Govender P., Berman J.S. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24(5):487–494. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000503.
41. Cozier Y.C., Coogan P.F., Govender P., Berman J.S., Palmer J.R., Rosenberg L. Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US black women: data from the Black Women’s Health Study. *Chest.* 2015;147(4):1086–1093. DOI: 10.1378/chest.14-1099.
42. Dumas O., Boggs K.M., Cozier Y.C., Stampfer M.J., Camargo C.A. Jr. Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women. *Eur. Respir. J.* 2017;50(4):170–179. DOI: 10.1183/13993003.01397-2017.
43. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population-based nested case-control study. *Respir. Med.* 2016;120:87–90. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.003.
44. Саликова Н.А. Критерии прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011:117.
45. Lin C.K., Lin C.C. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology.* 2012;17(3):402–411. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02124.x.
46. Burki N.K., Baker R.W. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984;129(4):538–543.
47. Chlif M., Keochkerian D., Choquet D., Vaidie A., Ahmaidi S. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009;168(3):198–202. DOI: 10.1016/j.resp.2009.06.012.
48. Bernhardt V., Babb T.G. Weight loss reduces dyspnea on exertion in obese women. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014;204:86–92. DOI: 10.1016/j.resp.2014.09.004.
49. Koenig S.M. Pulmonary complications of obesity. *Am. J. Med. Sci.* 2001;321(4):249–279. DOI: 10.1097/00000441-200104000-00006.
50. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2010;108(1):206–211. DOI: 10.1152/jappphysiol.00694.2009.
51. Canoy D., Luben R., Welch A., Bingham S., Wareham N., Day N. et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am. J. Epidemiol.* 2004;159(12):1140–1149. DOI: 10.1093/aje/kwh155.
52. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(21):1925–1932. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
53. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin. Chest. Med.* 2009;30(3):445–454. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.05.003.
54. Bosse-Henck A., Koch R., Wirtz H., Hinz A. Fatigue and excessive daytime sleepiness in sarcoidosis: prevalence, predictors, and relationships between the two symptoms. *Respiration.* 2017;94(2):186–197. DOI: 10.1159/000477352.
55. Pihtili A., Bingol Z., Kiyan E., Cuhadaroglu C., Issever H., Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2013;17(4):1281–1288. DOI: 10.1007/s11325-013-0834-3.
56. Bingol Z., Pihtili A., Gulbaran Z., Kiyan E. Relationship between parenchymal involvement and obstructive sleep apnea in subjects with sarcoidosis. *Clin. Respir. J.* 2015;9(1):14–21. DOI: 10.1111/crj.12098.
57. Verbraecken J., Hoitsma E., van der Grinten C.P., Cobben N.A., Wouters E.F., Drent M. Sleep disturbances associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004;21(2):137–146. DOI: 10.1007/s11083-004-3716-2.
58. Gvozdenovic B.S., Mihailovic-Vucinic V., Vukovic M., Lower E.E., Baughman R.P., Dudvarski-Ilic A. et al. Effect of obesity on patient-reported outcomes in sarcoidosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013;17(4):559–564. DOI: 10.5588/ijtld.12.0665.
59. Crowson C.S., Matteson E.L., Davis J.M. 3rd, Gabriel S.E. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):71–77. DOI: 10.1002/acr.21660.
60. Coogan P.F., Palmer J.R., O’Connor G.T., Rosenberg L. Body mass index and asthma incidence in the Black Women’s Health Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123(1):89–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.040.
61. Lu B., Hiraki L.T., Sparks J.A., Malspeis S., Chen C.Y., Awosogba J.A. et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(11):1914–1922. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205459.
62. Viner R.M., Hindmarsh P.C., Taylor B., Cole T.J. Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of Type 1 diabetes: findings from a longitudinal national birth cohort. *Diabet Med.* 2008;25(9):1056–1061. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02525.x.
63. Tedeschi S.K., Barbhuiya M., Malspeis S., Lu B., Sparks J.A., Karlson E.W. et al. Obesity and the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses’ Health Studies.

- Semin. Arthritis Rheum.* 2017;47(3):376–383. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.011.
64. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. и др. Субпопуляции и метаболическая активность мононуклеаров крови при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология.* 2014;16(4):345–352. DOI: 10.15789/1563-0625-2014-4-345-352.
65. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. и др. Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме. *Цитокины и воспаление.* 2013;12(4):50–55.
66. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Кошавцева Ю.И., Тетенева А.В. и др. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):114–120. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120.

Информация об авторах

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail.2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Романов Дмитрий Сергеевич – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, romanovds92@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0002-2028-4963>

Денисова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, oadeni@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4968-1110>

Брагина Елена Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, elena.bragina@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1103-3073>

Кошавцева Юлия Игоревна – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kossy09@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5260-4832>

Митриченко Ульяна Михайловна – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, strashkovaum@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6091-4849>

Тетенева Анна Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, anna.dubodelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4323-2798>

Калюжина Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina@sibmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Поровский Ярослав Витальевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, porovskijaroslav@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0471-5084>

Букреева Екатерина Борисовна – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kbukreeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7699-5492>

(✉) **Беспалова Инна Давидовна**, innadave@mail2000.ru

Поступила в редакцию 04.03.2023;
одобрена после рецензирования 17.03.2023;
принята к публикации 23.03.2023