



Метельский С.М.^{✉1}, Давидовская Е.И.², Богуш Л.С.², Рузанов Д.Ю.², Нагорнов И.В.¹, Ермолкевич Р.Ф.³, Куневич Е.О.⁴

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

³ 432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁴ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

Распространенность, особенности клинического течения саркоидоза и определение прогноза заболевания у военнослужащих

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Давидовская Е.И., Рузанов Д.Ю., Нагорнов И.В., Богуш Л.С.; обзор публикаций по теме, редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Ермолкевич Р.Ф., Куневич Е.О.; концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, утверждение финального варианта статьи – Куневич Е.О., Метельский С.М.

Подана: 09.09.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: Metelskiysm@yandex.ru

Резюме

Малочисленность сведений, характеризующих заболеваемость саркоидозом и особенности его течения у военнослужащих, а также отсутствие критериев прогноза составляют актуальность данной проблемы для медицинской службы Вооруженных Сил. Проблемы частого рецидивирования и прогрессирования саркоидоза, связанные с ними трудопотери в сочетании с отсутствием этиотропной терапии определяют необходимость пожизненного наблюдения за пациентами.

Цель. Изучение клинко-эпидемиологических особенностей саркоидоза и разработка методов прогноза неблагоприятного исхода заболевания у военнослужащих.

Материалы и методы. Проспективно обследованы 193 военнослужащих Министерства обороны Республики Беларусь в период с 2000 по 2018 г., у которых в условиях стационара диагностирован саркоидоз органов дыхания. Диагноз был морфологически подтвержден у 68,4% военнослужащих преимущественно с проведением ВТС-биопсии. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с отечественным протоколом и международными рекомендациями.

Результаты. Установлено, что заболеваемость саркоидозом в Вооруженных Силах Республики Беларусь в 2018 г. составила 39,6 на 100 тыс. человек (0,40‰), распространенность – 100,0 на 100 тыс. (1,0‰). Средний возраст пациентов составил 26,9±7,4 года (от 18 до 48 лет). Преимущественной клинической формой саркоидоза была 2-я форма – саркоидоз внутригрудных лимфоузлов и легких, наблюдавшаяся у 116 (70,3%) военнослужащих, а рентгенологической стадией – I стадия,



диагностируемая у 93 (50,5%) пациентов. Острые формы саркоидоза были отмечены у 6,2% военнослужащих. У 126 (74,6%) пациентов наблюдался бессимптомный дебют саркоидоза, сопутствующие заболевания были отмечены у 56 (35,2%) пациентов. В 22% случаев была зафиксирована гиперкальциурия. У 9,4% военнослужащих отмечено нарушение функции внешнего дыхания. По данным прогностической модели определения неблагоприятных исходов саркоидоза у военнослужащих установлено, что суточная экскреция кальция в моче является благоприятным предиктором прогноза, ОШ=0,40 (95% ДИ: 0,17–0,96), $p=0,041$. Чувствительность модели составила 85,7%, специфичность – 85,2%. Курение тесно ассоциировано с диссеминацией в легких по данным КТ, ОШ=3,96 (95% ДИ: 1,85–8,84), $p=0,0002$.

Заключение. Для военнослужащих отмечена более высокая заболеваемость, ранний дебют саркоидоза с низкой активностью лабораторных показателей, из которых суточная экскреция кальция в моче тесно ассоциирована с прогнозом.

Ключевые слова: саркоидоз, Вооруженные Силы, заболеваемость, прогноз

Metelskiy S.¹✉, Davidovskaya E.², Bohush L.², Ruzanov D.², Nagornov I.¹, Yarmolkevich R.³, Kunevich E.⁴

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

³ 432 Main Military Clinical Medical Center of the Ministry of Defense of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Prevalence, Features of the Clinical Course of Sarcoidosis and Determination of the Prognosis of the Disease in Military Personnel

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the article, review of publications on the topic, scientific editing and processing, approval of the final version of the article – Davidovskaya E., Ruzanov D., Nagornov I., Bohush L.; review of publications on the topic, editing and processing, approval of the final version of the article – Yarmolkevich R., Kunevich E.; concept and article design, review of publications on the topic, writing the first version of the article, approval of the final version of the article – Kunevich E., Metelskiy S.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: Metelskiysm@yandex.ru

Abstract

The paucity of information characterizing the incidence of sarcoidosis and its course in military personnel, as well as the lack of prognosis criteria, represent the relevance of this problem for the medical service of the Armed Forces. The problems of frequent recurrence and progression of sarcoidosis, associated labor losses, combined with the lack of etiotropic therapy, determine the need for lifelong monitoring of patients.

Purpose. To study the clinical and epidemiological features of sarcoidosis and to develop methods for predicting an unfavorable outcome of the disease in military personnel.

Materials and methods. 193 servicemen of the Ministry of Defense of the Republic of Belarus were prospectively examined in the period from 2000 to 2018 inclusive, who were diagnosed with sarcoidosis of the respiratory organs in a hospital setting. The diagnosis was morphologically confirmed in 68.4% of the military personnel, mainly with a VTS biopsy. The examination and treatment of patients was carried out in accordance with the domestic protocol and international recommendations.

Results. It was found that the incidence of sarcoidosis in the Armed Forces of the Republic of Belarus in 2018 was 39.6 per 100 thousand people (0.40‰), the prevalence was 100.0 per 100 thousand (1.0‰). The average age of the patients was 26.9 ± 7.4 years (from 18 to 48 years). The predominant clinical form of sarcoidosis was the 2nd form – sarcoidosis of the intrathoracic lymph nodes and lungs, observed in 116 (70.3%) military personnel, and the X-ray stage was stage I, diagnosed in 93 (50.5%) patients. Acute forms of sarcoidosis were noted in 6.2% of military personnel. An asymptomatic onset of sarcoidosis was observed in 126 (74.6%) patients, concomitant diseases were noted in 56 (35.2%) patients. Hypercalciuria was detected in 22% of cases. 9.4% of military personnel had impaired respiratory function. According to the prognostic model for determining the adverse outcomes of sarcoidosis in military personnel, it was found that daily urinary calcium excretion is a favorable predictor of prognosis, OR = 0.40 (95% CI: 0.17–0.96), $p = 0.041$. The sensitivity of the model was 85.7%, specificity – 85.2%. Smoking is closely associated with lung dissemination according to CT, OR = 3.96 (95% CI: 1.85–8.84), $p = 0.0002$.

Conclusion. For military personnel, there was a higher incidence, an early onset of sarcoidosis with low activity of laboratory parameters, of which the daily excretion of calcium in urine is closely associated with the prognosis.

Keywords: sarcoidosis, armed forces, morbidity, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. История изучения саркоидоза насчитывает уже более 100 лет [1, 2], однако актуальность данного вопроса сохраняется до сих пор. На сегодняшний день не установлена этиологическая природа заболевания, до конца не раскрыты механизмы патогенеза и иммуногенеза при саркоидозе, соответственно, и не подобрана этиотропная терапия. Однако саркоидоз остается потенциально излечимым заболеванием с частотой полного выздоровления, не превышающей 50% (А.А. Визель). В некоторой доле случаев саркоидоз выступает в качестве инвалидизирующего фактора и может приводить к смертельным исходам. Учитывая данные особенности, саркоидоз является социально значимым заболеванием не только для гражданского здравоохранения, но и для Вооруженных Сил Республики Беларусь (ВС РБ), так как сопряжен с определенными трудовыми потерями и увольняемостью с военной службы.

Исследования саркоидоза в силовых структурах начали проводиться в 60–70-х годах прошлого века как в СССР, так и в США. Однако на современном этапе изучения вопроса можно встретить единичные публикации о распространенности заболевания в когортах военнослужащих, в том числе среди зарубежных исследований.



С 1977 г. заболеваемость саркоидозом в Республике Беларусь увеличилась в 6,2 раза и в 2010 г. составила 8,0 на 100 тыс. населения. Распространенность саркоидоза в 1997 г. составила 28,7 на 100 тыс. населения, а в 2010 г. находилась на уровне 47,5 на 100 тыс. населения [30]. В Российской Федерации распространенность данного заболевания варьирует от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения [2]. Согласно данным Российского всеармейского реестра больных туберкулезом и саркоидозом, в период с 2001 по 2006 г. заболеваемость саркоидозом у военнослужащих срочной службы составила 1,1‰, а у военнослужащих контрактной службы – 3,5‰ [3].

Другим немаловажным фактором, определяющим актуальность саркоидоза, является отсутствие общепринятых инструментов, позволяющих точно оценить прогноз, характер течения, необходимость в назначении терапии и отдаленные результаты лечения. Возможность спонтанных ремиссий и регрессий, а также рецидивов заболевания определяет необходимость пожизненного медицинского наблюдения за пациентами. Разработка прогностических шкал позволит пересмотреть экспертные вопросы в отношении годности военнослужащих к военной службе. Так, российскими исследователями была разработана шкала прогноза рецидивирующего течения саркоидоза у молодых военнослужащих КФТ-35 (К – клинические проявления, Ф – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), Т – терапия системными стероидами в анамнезе), имеющая достаточно высокую прогностическую ценность (82,4%) при чувствительности 58,8% и специфичности 88,2% [4].

Было выполнено множество работ с целью создания шкал для прогноза течения саркоидоза в когорте пациентов гражданского здравоохранения. Пульмонологами из Москвы были оценены критерии, определяющие динамику течения саркоидоза, и предложен алгоритм прогноза заболевания. Наиболее значимыми факторами отрицательного прогноза оказались одышка, изменения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии (КТ) и изменение диффузионной способности легких DL_{CO} . Разработанный алгоритм, параметрами которого являются рентгенологическая стадия болезни, выделенные компьютерно-томографические синдромы, характеристики респираторной функции (DL_{CO} , общий объем легких (ООЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), ФЖЕЛ) и одышка, показал высокую точность прогноза 87,8% при использовании исходных клинических данных и 94,5% – с учетом предложенных характеристик через 1 год наблюдения [5]. По данным 40-летнего когортного исследования установлено, что статистически значимыми предикторами неблагоприятного рецидивирующего течения саркоидоза являются дебют заболевания после 40 лет, наличие поражения легочной ткани по данным рентгенологического исследования, поражение селезенки и необходимость использования в терапии системных кортикостероидов. При этом клиническая картина в виде синдрома Лефгрена, а также изолированная внутригрудная лимфаденопатия (без признаков интерстициального поражения легких) были маркерами доброкачественного течения заболевания [6]. По данным чешского ретроспективного исследования 306 пациентов с саркоидозом, основанного на использовании многопараметрического анализа, установлено, что женский пол, начальная стадия заболевания, более высокое соотношение CD4/CD8 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), лимфоцитоз в БАЛ и сохранение нормальных функций легких при диагностике были квалифицированы как благоприятные факторы спонтанного разрешения гранулематозного процесса [7].

Отечественное исследование продемонстрировало, что уровень секреции TNF α альвеолярными макрофагами $<3,9$ нг/мл/ 10^6 и общего липидного фосфора (ОЛФ) в БАЛ менее 30 мкмоль/л может служить маркером плохого прогноза при легочном саркоидозе [8]. В другом исследовании установлено, что содержание ОЛФ в индуцированной мокроте в интервале от 55,67 до 92,13 мкМ Р/л предсказывает неблагоприятное течение саркоидоза, а содержание ОЛФ в интервале от 95,76 до 180,44 мкМ Р/л свидетельствует в пользу благоприятного течения процесса [9]. Повышенный уровень TNF α , IL-6, IL-8 в сыворотке крови коррелирует с прогрессированием заболевания [10].

Повышение уровня СРБ на момент дебюта саркоидоза связано с хорошим прогнозом и является негативным прогностическим показателем рентгенологического прогрессирования. Среди пациентов без синдрома Лефгрена высокий уровень СРБ и низкая диффузионная способность легких на момент постановки диагноза и принятия решения о выборе терапии могут выявить подгруппу пациентов, более склонных к развитию клинического прогрессирования, которым необходимо назначать системное лечение в ранние сроки [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности саркоидоза у военнослужащих ВС РБ.

Задачи исследования:

- изучение заболеваемости и клинической характеристики саркоидоза у военнослужащих;
- сравнение особенностей течения саркоидоза в когорте военнослужащих и гражданского населения Беларуси;
- разработка алгоритма определения неблагоприятного прогноза заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективно обследованы 193 военнослужащих ВС РБ с 2000 по 2018 г. с выявленным саркоидозом на базе 432 Главного военного клинического медицинского центра Министерства обороны Республики Беларусь (МО РБ). Ретроспективно проанализированы истории болезней военнослужащих, изучены их анкетные данные. Средний период наблюдения составил $41,9 \pm 5,6$ мес. с максимальным периодом наблюдения 18 лет. Обследуемая выборка включила 185 (95,9%) мужчин и 8 (4,1%) женщин, соотношение мужчины:женщины – 23:1. Средний возраст пациентов составил $26,9 \pm 7,4$ года (от 18 до 48 лет), в том числе у мужчин – $26,8 \pm 7,3$ года, у женщин ($n=8$) – $26,5 \pm 5,3$ года, $p=0,609$. Средний возраст военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, составил $30,8 \pm 7,2$ года, военнослужащих срочной службы – $21,4 \pm 2,1$ года, $p<0,001$. В исследование включались только военнослужащие, проходящие службу в рядах МО РБ, за исключением других силовых ведомств.

Диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных и гистологического исследования биопсийного материала. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническим протоколом по диагностике и лечению саркоидоза Министерства здравоохранения Республики Беларусь и международными рекомендациями [2, 12, 13, 32]. Дополнительно назначались: исследование крови на антитела ВИЧ, HBsAg, HBcorAg, a-HCV методом иммуноферментного анализа, иммунограмма, УЗИ органов брюшной полости с исследованием



периферических лимфоузлов, фиброгастродуоденоскопия, эхокардиоскопия. Забор материала для гистологического исследования проводился при видеоторакоскопической биопсии (ВТС-биопсии) внутригрудного лимфоузла и/или легкого ($n=128$, 97,0%), биопсии при фибробронхоскопии ($n=2$, 1,5%), пункции печени ($n=1$, 0,8%) и периферического лимфоузла ($n=1$, 0,8%). В целом диагноз саркоидоза был морфологически подтвержден у 68,4% военнослужащих, в 31,6% случаев был оформлен письменный отказ от выполнения ВТС-биопсии либо диагноз не требовал морфологического подтверждения (синдром Лефгрена, синдром Хеерфорда – Вальденстрема). Для выделения клинических форм использовалась расширенная классификация, разработанная А.Г. Хоменко с соавт. в 1982 г. [14], согласно которой выделяют 5 клинико-рентгенологических форм саркоидоза: 1) саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ); 2) саркоидоз ВГЛУ и легких; 3) саркоидоз легких; 4) саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов; 5) генерализованный саркоидоз.

Данные анализировались с использованием программ Excel 2010 (Microsoft), Statistica 10.0 (StatSoft), SPSS Statistics 23.0 (IBM). Все количественные переменные были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Параметрические данные оценивались с помощью t -критерия Стьюдента при соразмерности дисперсий, в отличных случаях использовался непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Независимые категориальные данные (анализ ассоциаций) сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона, в случае малых выборок – точного двустороннего теста Фишера; зависимые категориальные переменные анализировались с использованием критерия Мак-Немара. Анализ наблюдаемых и ожидаемых частот проводился с помощью критерия χ^2 , корреляционный анализ – с помощью метода Спирмена. Анализ вида зависимости одного признака от нескольких проводился методом логистической регрессии. Количественные параметрические данные представлены в виде $M \pm s$, непараметрические – в виде Me (10-й и 90-й процентиля). Качественные бинарные признаки представлены в виде абсолютных или относительных частот с указанием 95% доверительного интервала – P (95% ДИ). Уровень значимости считали равным $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология

В 2018 г. общая заболеваемость саркоидозом в ВС составила 39,6 на 100 тыс. человек, или 0,40‰, распространенность – 100,0 на 100 тыс. (1,0‰). Заболеваемость отдельных категорий военнослужащих распределилась следующим образом: военнослужащих срочной службы – 0,23‰, военнослужащих, проходящих службу по контракту, – 0,52‰.

В обследованной выборке 111 (57,5%) военнослужащих проходили военную службу по контракту и 82 (42,5%) – срочную военную службу (1–1,5 года). Таким образом, доля военнослужащих контрактной службы в исследуемой выборке составила 0,575 (95% ДИ: 0,453–0,697), а доля данной категории военнослужащих в общей численности ВС составляет 0,492, что попадает в вышеописанный 95% ДИ. Соответственно, численность военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, значимо не отличается в исследуемой выборке по сравнению с популяционным значением (ВС РБ), однако при сравнении частот с использованием критерия χ^2 различия статистически значимы – $p=0,0212$, $\chi^2=5,307$.

Клинико-рентгенологическая характеристика

Преимущественной клинической формой саркоидоза была 2-я – саркоидоз ВГЛУ и легких, встретившаяся в 116 (70,3%) случаях. В 23 (13,9%) случаях была диагностирована 1-я форма (саркоидоз ВГЛУ), в 1 (0,6%) – 3-я форма (саркоидоз легких), в 22 (13,3%) – 4-я форма (саркоидоз органов дыхания, комбинированный с поражением других органов), и в 3 (1,8%) случаях был обнаружен генерализованный саркоидоз.

Рентгенологическая стадия определялась по результатам рентгенографического исследования органов грудной клетки в двух проекциях (прямой и боковой). Выделяли следующие рентгенологические паттерны саркоидоза легких: лимфоаденопатия средостения и симптомы поражения легочной паренхимы: синдром «матового стекла», единичные крупные очаги, мелкоочаговая диссеминация. Стадия I диагностировалась в 93 (50,5%) случаях, II стадия – в 89 (48,4%) случаях, III стадия была зарегистрирована у 2 (1,1%) пациентов, IV стадия не была выявлена ни у одного пациента, $n=184$.

Сравнение данных, полученных при использовании стандартного рентгеновского исследования и КТ, показало, что по результатам КТ II стадия саркоидоза встречается значительно чаще, чем это может предсказать скрининговое двухпозиционное рентгеновское обследование – в 73,8% (95% ДИ: 62,0–85,6%) случаев против 49,2% (95% ДИ: 36,9–61,5%), $p<0,001$, $\chi^2=37,500$ – χ^2 Мак-Немара В/С (В/С – ячейки четырехпольной таблицы), $n=187$. В силу преобладания в медицине, ограниченности широкого использования КТ в ВС (за исключением центральных госпиталей) и соблюдения единых принципов верификации стадийности заболевания мы считаем, что рентгенологическую стадию необходимо определять по данным стандартного рентгеновского обследования. Отдельно стоит отметить, что при сопоставлении данных о наличии рентгенологических симптомов поражения легочной ткани по результатам КТ и непосредственной визуализации хирургом во время проведения ВТС-биопсии установлено, что наличие диссеминации в легких и на плевре при проведении ВТС-биопсии регистрируется чаще, чем при КТ-исследовании, на 20,5% и в 12,8% случаев – наоборот, изменения на оперируемом легком отсутствуют (но имеются по результатам КТ). Однако полученные различия не являются статистически достоверными ($p=0,540$, $\chi^2=0,375$ – χ^2 Мак-Немара В/С, $n=78$). Отмечено, что у военнослужащих срочной службы признаки диссеминации в легочной ткани встречаются статистически значимо чаще – 81,7% (95% ДИ: 64,0–99,4%) – по сравнению с военнослужащими контрактной службы – 68,2% (95% ДИ: 52,0–84,4%), $p=0,0361$, $\chi^2=4,9345$.

В 11 (5,7%) случаях был диагностирован синдром Лефгрена, в 1 (0,5%) – синдром Хеерфорда – Вальденстрема, не требовавшие морфологической верификации.

Внелегочные формы саркоидоза диагностированы у 16 военнослужащих (9,6%, $n=166$). Поражение лимфоузлов было отмечено у 8 (50%) пациентов, печени и селезенки – по 2 (12,5%) случая, поражение глазного яблока, околоушной слюнной железы, кожи и почек – по 1 (6,3%) зарегистрированному случаю.

У 126 (74,6%) пациентов наблюдалось бессимптомное начало заболевания (средний возраст $26,1\pm6,6$ года), у 43 (25,4%) – подострый дебют саркоидоза (средний возраст $27,3\pm8,0$ года). Обе группы пациентов статистически значимо не различались по возрасту ($p=0,662$). Между военнослужащими срочной и контрактной службы различия по вариантам дебюта саркоидоза отсутствовали, отношение шансов (ОШ) = 0,90 (95% ДИ: 0,44–1,82), $p=0,7601$, $\chi^2=0,0932$.



Сопутствующие заболевания встречались у 56 (35,2%) военнослужащих, $n=159$. Среди пациентов с клиническими проявлениями в дебюте болезни ($n=43$) наиболее часто были отмечены следующие симптомы: кашель, слабость, кожные высыпания, гепатомегалия (по данным УЗИ), одышка, слабость. Клинические данные включенных в исследование военнослужащих представлены в табл. 1.

У 123 пациентов была оценена группа крови по системам AB0 и Rh. У 45 (36,6%) военнослужащих определена 0(I) группа крови, у 43 (35,0%) – A(II) группа, у 23 (18,7%) – B(III) группа, у 12 (9,8%) – AB(IV) группа крови (табл. 2). Носителями антигена Rh(D) являются 81,3% военнослужащих, у 18,7% антиген Rh(D) отсутствовал. Вышеуказанные частоты групп крови по системам AB0 и Rh статистически значимо не отличаются от таковых популяционных частот (данные по Беларуси), $p=0,907$, $\chi^2=0,553$ и $p=0,632$, $\chi^2=0,230$ соответственно [15]. Статистически значимой связи между группой крови (AB0) и рентгенологической стадией найдено не было ($p=0,083$, $\chi^2=11,118$).

У 30 (34,9%, $n=86$) военнослужащих отмечена положительная проба Манту с 2 ТЕ единицами. С 2012 г. в лечебном учреждении выполнялся диаскинтест, у всех 24 пациентов (100%, которым выполнено исследование) результат был отрицательным.

Отмечается относительно высокая частота встречаемости курения в анамнезе – 59,9% (95% ДИ: 47,7–72,1%) при $n=162$. Индекс курильщика составил 3 (10 и 90 процентиля: 2; 8) пачка/лет. Установлено, что военнослужащие срочной службы курили чаще – 82,1% (95% ДИ: 70,5–93,7%), чем военнослужащие контрактной службы –

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов
Table 1
Clinical characteristics of the examined patients

Симптом	Количество пациентов		Наименование заболевания	Встречаемость	
	абс. число	% от общ. числа ($n=159$)		абс. число	% от общ. числа ($n=159$)
Кашель	37	23,3	Хронический гастрит	21	13,2
Лихорадка	11	6,9	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	7	4,4
Кожные высыпания	11	6,9	Язвенная болезнь	3	1,8
Гепатомегалия (по УЗИ)	11	6,9	Эмфизема легких	3	1,8
Одышка	9	5,7	Нефропатия (вторичного генеза)	3	1,8
Слабость	8	5,0	Хронический тиреоидит, зоб	3	1,8
Боль в грудной клетке	7	4,4	Хронический вирусный гепатит	2	1,3
Потливость	7	4,4	Аутоиммунный тиреоидит	1	0,6
Артралгии	7	4,4	Сахарный диабет II типа	1	0,6
Отечность суставов	3	1,9	Ожирение (при $n=149$)	14	9,4
Спленомегалия	1	0,6	Дефицит массы тела (при $n=149$)	2	1,3
Снижение массы тела	1	0,6			

Таблица 2
Распределение пациентов с саркоидозом по группам крови в зависимости от рентгенологической стадии, n=123
Table 2
Distribution of patients with sarcoidosis by blood groups depending on the X-ray stage, n=123

Стадия	Группа крови, %				Всего
	O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	
I	13,8	21,1	11,4	2,4	48,7
II	21,1	13,8	7,3	6,5	48,7
III	1,6	0	0	0,8	2,4
Всего	36,5	34,9	18,7	9,8	100

44,2% (95% ДИ: 31,9–56,5%), $p<0,0001$, $\chi^2=23,4653$. Курение тесно ассоциировано с наличием диссеминации в легких по данным КТ, т. е. способствует формированию II рентгенологической стадии, ОШ=3,96 (95% ДИ: 1,85–8,84), $p=0,0002$, $\chi^2=13,6112$, и не связано как с вариантом дебюта саркоидоза – ОШ=1,06 (95% ДИ: 0,51–2,22), $p=0,8592$, $\chi^2=0,0315$, так и с наличием внелегочных поражений – ОШ=1,07 (95% ДИ: 0,53–2,17), $p=0,8435$, $\chi^2=0,039$.

ИМТ, измеренный у военнослужащих (n=149), составил 23,96 (10 и 90 процентиля: 20,15; 29,71) кг/м². Избыточная масса тела была выявлена у 39,6% пациентов, ожирение – у 9,4%. ИМТ у военнослужащих контрактной службы – 25,81 кг/м² (10 и 90 процентиля: 21,14; 31,10) статистически значимо превышал данный показатель у военнослужащих срочной службы – 22,46 кг/м² (10 и 90 процентиля: 19,49; 26,57), $p<0,001$.

Показатели клинического анализа крови (n=156) находились в пределах референсных значений: эритроциты $5,03\pm0,41\times10^{12}/л$, гемоглобин $150\pm11 г/л$, лейкоциты $5,7\times10^9/л$ (10 и 90 процентиля: $4,2\times10^9/л$; $8,3\times10^9/л$), моноциты (абс.) $0,5\times10^9/л$ (10 и 90 процентиля: $0,3\times10^9$; $0,8\times10^9/л$), моноциты (отн.) $8,8\pm3,3\%$, СОЭ 5 мм/ч (10 и 90 процентиля: 2; 16). Более чем в 20% случаев были повышены следующие показатели: моноциты (отн.) – у 30,8% пациентов, СОЭ – у 22,6% пациентов.

Среди биохимических параметров уровень общего билирубина превышал референсные значения у 21,2% военнослужащих, n=151. Остальные показатели (общий белок, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, общий холестерин, глюкоза) находились в пределах нормальных значений у абсолютного числа пациентов.

Уровень общего кальция в крови несущественно превышал норму в 5,9% случаев, n=119. Медиана суточной экскреции кальция в моче составила 5,6 ммоль/сут (10 и 90 процентиля: 2,6; 9,0). Данный параметр был повышен у 22,0% военнослужащих, n=109.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) были оценены у 138 пациентов. У 125 (90,6%) пациентов из общего числа обследованных показатели ФВД соответствовали антропометрическим данным и возрастной норме. Снижение ФЖЕЛ зарегистрировано у 10 пациентов (7,2%). ФЖЕЛ была снижена у 4 пациентов (3,1%, n=127), а ОФВ₁ – у 8 военнослужащих (5,8%). В целом обструктивный тип вентиляционных нарушений наблюдался у 2,2% пациентов, рестриктивный – у 2,9%, смешанный – у 4,3%. Нарушение ФВД не было ассоциировано с курением, ОШ=1,11 (95% ДИ: 0,34–3,63), $p=0,8604$, $\chi^2=0,031$, и контингентом военнослужащих, ОШ=0,48 (95% ДИ: 0,14–1,66), $p=0,2358$, $\chi^2=1,4058$.



Согласно алгоритму диспансерного наблюдения пациентов с саркоидозом органов дыхания в Беларуси, активная фаза определяется в первые два года наблюдения после первичного выявления или рецидива после периода стабилизации процесса, далее фаза верифицируется в зависимости от динамики гранулематозного процесса по данным визуализирующих исследований. Таким образом, на декабрь 2018 г. активная фаза наблюдалась у 50 (43,5%) пациентов, фаза регрессии – у 48 (41,7%), фаза стабилизации – у 17 (14,8%), $n=115$.

Характер течения заболевания оценивался только у военнослужащих контрактной службы, так как все военнослужащие срочной службы подлежали увольнению в запас по заболеванию и переходили под наблюдение гражданских специалистов. Рецидивирующее течение наблюдалось у 7%, а прогрессирующее – у 13% пациентов, $n=100$. Полное разрешение клинической симптоматики и отсутствие постсаркоидных фиброзных изменений в легких в отдаленные сроки регистрировалось у 21 (22,8%) военнослужащего, $n=92$. Период наблюдения за пациентами при оценке характера течения и исходов саркоидоза составил от 2 до 18 лет ($8,8 \pm 0,5$).

Критерии прогноза неблагоприятного течения саркоидоза

К вариантам неблагоприятного течения мы отнесли отсутствие положительной динамики на фоне проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, а также наличие рецидивов и прогрессирование саркоидного процесса. Исследуемая выборка состояла из 92 военнослужащих, среди которых 31 (33,7%) пациент – с неблагоприятным прогнозом и 61 (64,3%) – с относительно благоприятным прогнозом и течением (регрессия, полная ремиссия).

На основе уравнения логистической функции

$$f(z) = \frac{e^z}{(1+e^z)}, z = b_0 + \sum b_i x_i,$$

где b_0 – точка пересечения с осью ординат; b_i – коэффициенты объясняющих факторов; x_i – факторы в модели,

получено уравнение по типу множественной регрессионной модели

$$z = 13,5 + 1x_1 + 5,1106x_2 - 0,31769x_3 - 6,59496x_4 + 2,28547x_5 - 9,28493x_6 - 0,91642x_7 - 1,00733x_8 - 0,58549x_9 - 0,13571x_{10} - 0,31104x_{11} - 0,06681x_{12} + 0,15x_{13},$$

где количественные признаки: x_1 – возраст (лет); x_3 – время дебюта саркоидоза с момента призыва в ВС (лет, с точностью до десятых); x_6 – уровень общего кальция в крови (ммоль/л); x_7 – суточная экскреция кальция в моче (ммоль/сут); x_9 – ИМТ (кг/м²); x_{10} – относительное число моноцитов (%); x_{11} – СОЭ (мм/ч); x_{12} – ФЖЕЛ (% от должного); x_{13} – ОФВ₁ (% от должного);

качественные бинарные признаки: x_2 – контингент (1 – военнослужащие контрактной службы, 0 – военнослужащие срочной службы); x_4 – вариант дебюта саркоидоза (1 – клинически выраженное, 0 – бессимптомное начало); x_5 – наличие внелегочных поражений (1 – есть внелегочные поражения, 0 – нет); x_8 – курение (1 – курит, 0 – не курит).

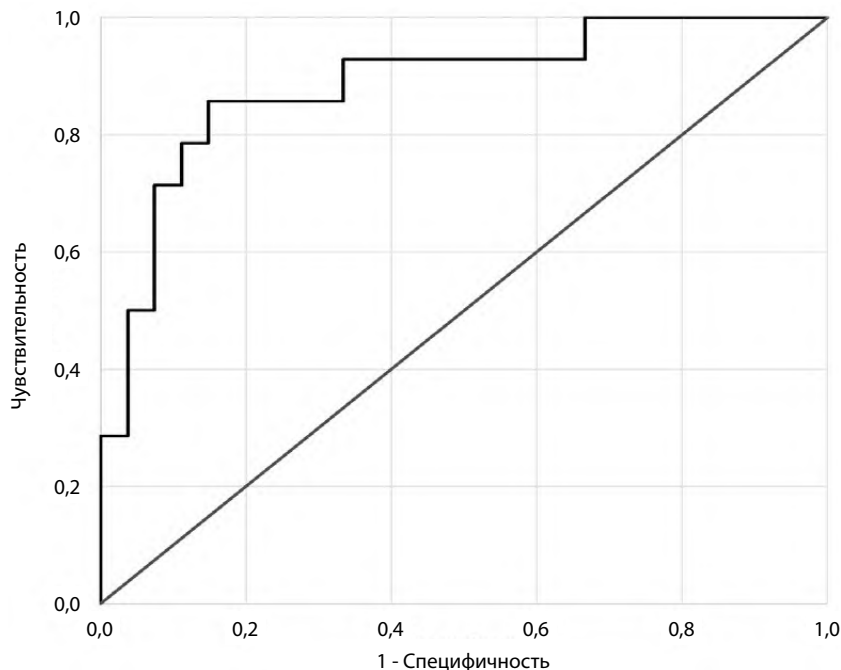
В данном случае $f(z)$ представляет собой вероятность предсказания варианта течения саркоидоза и лежит в интервале значений $[0; 1]$, где благоприятное течение определяется на интервале $[0; 0,5)$, неблагоприятное – на интервале $[0,5; 1]$. Для определения $f(z)$ необходимо вычислить z , после чего найденное значение подставить в уравнение

$$f(z) = \frac{e^z}{1+e^z}.$$

Показатели уровней значимости коэффициентов b_i для прогностических признаков составили $p > 0,05$, для x_7 , $p = 0,041$, общая статистическая значимость модели составила $p = 0,0103$. Таким образом, суточная экскреция кальция в моче тесно ассоциирована с прогнозом варианта течения саркоидоза в полученной модели. Установлено, что увеличение этого параметра на 1 ммоль/сут способствует снижению вероятности неблагоприятного прогноза на величину, равную значению ОШ для данного фактора: $ОШ = e^{b_7} = e^{x_7} = e^{-0,91642} = 0,40$ (95% ДИ: 0,17–0,96).

На основании результатов ROC-анализа построен график соотношения чувствительности и специфичности (ROC-кривая) для данной модели (см. рисунок).

Статистическая значимость полученной ROC-кривой $p < 0,0001$. Площадь под кривой (AUROC) составила 0,886 (95% ДИ: 0,775–0,998). Чувствительность модели – 85,7%,



ROC-кривая полученной модели
ROC is the curve of the resulting model



специфичность – 85,2%. Отношение правдоподобия положительного результата составило 5,79, отрицательного – 0,17. С учетом доли пациентов с неблагоприятным прогнозом 33,7% в исследуемой когорте, при применении нашей модели и получении результата от 0,5 до 1,0 апостериорная вероятность неблагоприятного прогноза саркоидоза составит 74,6%.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен эпидемиологический анализ саркоидоза в ВС РБ. Установлено, что заболеваемость в 2018 г. составила 0,4‰ (39,6 на 100 тыс. человек), а распространенность к 2019 г. достигла 1‰ (100,0 на 100 тыс. человек). Полученные показатели (0,23‰ и 0,52‰ для военнослужащих срочной и контрактной службы соответственно) в 5–6 раз ниже данных в исследовании, проведенном за период 2001–2006 гг. в Вооруженных Силах Российской Федерации, где заболеваемость анализируемых категорий военнослужащих находилась в пределах 1,1‰ и 3,5‰ соответственно [3]. В 27-летнем проспективном исследовании Военно-морских сил США (с 1975 по 2001 г.) установлено, что заболеваемость саркоидозом среди чернокожих мужчин составляет 24,9 на 100 тыс., а среди лиц европеоидной расы – 3,5 на 100 тыс. [16]. Следовательно, можно констатировать, что на постсоветском пространстве отмечается более высокая заболеваемость и, соответственно, распространенность заболевания среди военнослужащих.

Повышенная заболеваемость саркоидозом в ВС РБ по сравнению с гражданским здравоохранением обусловлена особенностями системы ежегодного диспансерного динамического обследования военнослужащих и, как следствие, выявления заболевания на более ранней стадии. Вторым обстоятельством, объясняющим более частую встречаемость саркоидоза в ВС, является военная служба, сопряженная с большим количеством факторов как армейской службы, так и внешней среды.

Установлено, что ожирение тесно ассоциировано с саркоидозом. В недавнем исследовании «случай – контроль», проведенном в округе Олмстед, Миннесота (США), авторы обнаружили связь между ИМТ, курением и риском саркоидоза. Исследователи установили, что риск возникновения саркоидоза у текущих курильщиков значительно ниже, чем у никогда некурящих людей, ОШ=0,34 (95% ДИ: 0,23–0,50), а риск развития заболевания у пациентов с ИМТ >30 кг/м² превосходит риск у лиц с нормальной массой тела, ОШ=2,38 (95% ДИ: 1,60–3,56) [17]. В нашем исследовании доля военнослужащих с ожирением составила 9,4%, что значительно ниже, чем частота ожирения среди лиц мужского пола в Беларуси – 18,5% [18]. Ожирение как фактор риска имеет вполне обоснованные иммунопатологические связи с саркоидозом. В настоящее время ожирение рассматривается с точки зрения концепции хронического системного воспалительного процесса, одним из центральных звеньев которого являются макрофаги, синтезирующие цитокины (TNF α , TGF β , IFN γ), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18), фибриноген, ангиопоэтинсвязывающий белок, металлоионин, компонент С3 комплемента, MCP-1 и некоторые другие факторы, поляризующие дифференцировку Т-хелперов в сторону Th1-ответа [19, 20]. В исследованиях, проведенных в конце XX в., установлено, что часть вышеперечисленных молекул принимает непосредственное участие в развитии саркоидной гранулематозной реакции и некоторые из них являются основными факторами хронизации воспалительного процесса [2]. Также выявлено, что жировая ткань может модулировать

функциональную активность макрофагов путем эндокринной регуляции. Лептин – гормон, секретируемый адипоцитами, *in vitro* является фактором адгезии и трансмиграции макрофагов, адипонектин блокирует эти процессы [21]. В заключение необходимо отметить, что исследование провоспалительной активности альвеолярных макрофагов у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением показало, что макрофаги имеют уникальную чувствительность к лептину [22]. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что ожирение способно отягощать течение саркоидоза, однако наше исследование продемонстрировало отсутствие статистически значимой связи ожирения и неблагоприятного прогноза, $ОШ = e^{b_1} = e^{x_9} = e^{-0,58549} = 0,56$ (95% ДИ: 0,11–2,87).

По данным различных проведенных исследований, курение не относится к доказанным факторам риска в отношении развития и прогрессирования саркоидоза [2, 17]. Соответственно, высокая частота курения в исследуемой когорте теоретически должна обуславливать низкую распространенность заболевания, менее выраженную активность процесса и более оптимистичный прогноз. Полученная относительно высокая частота встречаемости курения в анамнезе 59,9% (95% ДИ: 47,7–72,1%), которая достоверно выше, чем у пациентов в гражданском здравоохранении Беларуси, по данным Г.Л. Бородиной, – 17,8%, $p < 0,001$, $\chi^2 = 194,2152$, не связана с уменьшением заболеваемости, более того, нами установлено, что курение ассоциировано с наличием диссеминации в легких по данным КТ, $ОШ = 3,96$ (95% ДИ: 1,85–8,84). Однако в исследовании, проведенном в США в 2011 г., авторы установили, что курение у пациентов с саркоидозом связано с более низкой частотой бронхо-сосудистого утолщения, которое является независимым фактором развития обструктивной болезни легких у пациентов с саркоидозом, $ОШ = 3,28$ (95% ДИ: 1,31–8,22), $p = 0,02$ [23]. Согласно данным крупнейшего на сегодняшний день исследования «случай – контроль» (ACCESS) показано, что шансы риска развития саркоидоза у курящих пациентов значительно ниже, чем у некурящих, $ОШ = 0,65$ (95% ДИ: 0,51–0,82), $p < 0,001$ [24].

Средний возраст военнослужащих в нашем исследовании – $26,9 \pm 7,4$ года – был значительно меньше по сравнению с возрастом в выборках, взятых из гражданской популяции. Согласно данным мультицентрового ретроспективного анализа пациентов с саркоидозом установлено, что средний возраст пациентов составил $39,81 \pm 1,13$ года (от 16 до 69 лет) [25]. Отмечено, что за последние 10–15 лет дебют саркоидоза и его выявляемость регистрируются в более позднем возрасте – 30–55 лет [26] – по сравнению с данными рекомендаций ATS, ERS, WASOG от 1999 г., в которых указывался возраст дебюта 20–40 лет [27]. В исследовании, проведенном на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, было обследовано 124 военнослужащих с гистологически верифицированным диагнозом, средний возраст пациентов составил $31,8 \pm 9,9$ года (от 18 до 59 лет), наиболее частой клинко-рентгенологической формой был саркоидоз ВГЛУ и легких (85,5%), внелегочная форма саркоидоза отмечена у 9,6% пациентов, острые формы (синдром Лефгрена, синдром Хеерфорда – Вальденстрема) – у 3,5% военнослужащих [31]. В нашем исследовании частота острых форм саркоидоза составила 6,2%. Низкая частота синдрома Лефгрена в армейской популяции, вероятнее всего, связана с малой долей военнослужащих женского пола. Так, по данным И.Ю. Визель, синдром Лефгрена в 3 раза чаще встречался у женщин, чем у мужчин (среди всех пациентов – 17,8% vs 5,5%, $p < 0,001$) [28].



Отдельно стоит остановиться на сопоставлении клинического течения саркоидоза у пациентов гражданского здравоохранения и военнослужащих Беларуси. Частота гистологического подтверждения диагноза в ВС составила 68,4% (95% ДИ: 56,4–80,4%), что достоверно не отличается от данного показателя в гражданском здравоохранении – 64,0%, $p=0,2295$, $\chi^2=1,4437$. Стадия I диагностировалась в 50,5% (95% ДИ: 42,6–58,1%) случаев в исследуемой выборке, что статистически значимо не превышает частоту встречаемости I стадии по данным ГЛ. Бородиной – 46,8%, $p=0,300$, $\chi^2=1,070$. Стоит отметить, что в гражданском здравоохранении Беларуси чаще выявляется III стадия – 54 (13,5%) случая, $p<0,001$, $\chi^2=25,141$, при этом отмечено 15 (3,8%) случаев саркоидоза с IV рентгенологической стадией, $n=400$. Доля пациентов с вентиляционными нарушениями у военнослужащих составила 0,094 (95% ДИ: 0,035–0,223), что значительно ниже, чем у гражданских пациентов, – 47,3%, $p<0,001$, $\chi^2=78,6411$ [30].

Повышенная заболеваемость военнослужащих контрактной службы по сравнению с военнослужащими, проходящими срочную военную службу, в нашем исследовании, вероятнее всего, обусловлена старшим возрастом, сопутствующей патологией, более высокой частотой ожирения, неблагоприятными прогностическими факторами и достоверно более низкой частотой курения [17, 24].

Своевременное выявление пациентов на доклинической стадии, вероятнее всего, обуславливает низкую частоту (9,4%) вентиляционных нарушений в обследованной когорте военнослужащих.

С целью разработки метода прогнозирования неблагоприятного течения саркоидоза нами была разработана статистически значимая регрессионная модель, показавшая высокую диагностическую ценность. Непосредственно только один показатель – суточная экскреция кальция в моче – статистически значимо ассоциирован с вариантом прогноза саркоидоза, ОШ=0,40 (95% ДИ: 0,17–0,96), $p=0,041$. Установлено, что в когорте военнослужащих уровень гиперкальциемии является благоприятным прогностическим фактором, что не соответствует данным других авторов [2, 27]. В исследовании, оценивавшем метаболизм кальция у 44 пациентов с саркоидозом, установлено, что процесс хронизации заболевания ассоциирован с гиперкальциемией [29]. Использование шкалы предоставит возможность заблаговременного планирования диспансерного учета и специфической терапии у пациентов с потенциально неблагоприятным течением заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что саркоидоз является значимой медико-социальной проблемой для медицинской службы силовых ведомств. Установлено, что заболеваемость саркоидозом в ВС РБ составила 39,6 на 100 тыс. человек, распространенность – 100,0 на 100 тыс., что значительно превышает данные показатели в гражданском здравоохранении. Преимущественной клинической формой является саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов (70,3%), а рентгенологической стадией – I стадия, регистрируемая с частотой 50,5%. Установлена низкая частота встречаемости острых форм саркоидоза – 6,2%. Отмечена невысокая частота бессимптомных форм саркоидоза – 25,4% и сопутствующей патологии – 35,2%. Установлено, что курение ассоциировано с рентгенологическим паттерном по данным КТ, ОШ=3,96 (95% ДИ: 1,85–8,84), $p=0,0002$, $\chi^2=13,6112$, при этом не выявлено статистической связи между рентгенологической стадией и группами крови по системе АВ0 и Rh. У военнослужащих

молодого возраста саркоидоз органов дыхания характеризуется в целом благоприятным течением с низкой частотой нарушений ФВД (9,4%) и редким отклонением лабораторных показателей от референсных значений.

Разработана логистическая модель прогнозирования неблагоприятного течения саркоидоза у военнослужащих. По данным ROC-анализа установлено, что полученная модель имеет высокую чувствительность – 85,7% и специфичность – 85,2%. AUROC составила 0,886 (95% ДИ: 0,775–0,998). Показано, что суточная экскреция кальция в моче ассоциирована с благоприятным прогнозом саркоидоза, ОШ=0,40 (95% ДИ: 0,17–0,96), $p=0,041$.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало исключительную важность ежегодно проводимого диспансерного динамического учета, благодаря которому саркоидоз и многие другие патологические процессы могут быть заподозрены на доклинической стадии либо в ранний манифестный период. Это обуславливает сравнительно высокую частоту заболеваемости и в то же время более легкое течение саркоидоза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bogush L., Davidovskaya E., Krivosheeva Zh., et al. Topical Aspects of Pharmacotherapy of Respiratory Sarcoidosis. *Recept.* 2022;25(5):712–721. (in Russian). DOI: 10.34883/Pl.2022.25.5.012
2. Vize A., et al. (2010) *Sarcoidosis*. M.: Izdat. (in Russian)
3. Grishin V.K., Grishin A.V. The Incidence of Sarcoidosis in the Armed Forces: Diagnosis, Treatment and Regular Medical Check-Up. *Military Medical Journal*. 2007;328(4):32–35. (in Russian).
4. Antipushina D., Zaytsev A. Respiratory sarcoidosis in military servants. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2015;8(3):7–11. (in Russian).
5. Terpigorev S.A., Ilchenko V.A. Prognostic algorithm for disease flow in pulmonary and thoracic lymph nodes sarcoidosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;35:42–48. (in Russian)
6. Mañá J., Rubio-Rivas M., Villalba N., et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29). DOI: 10.1097/MD.00000000000007595
7. Doubková M., Pospíšil Z., Skříčková J., et al. Prognostic markers of sarcoidosis: an analysis of patients from everyday pneumological practice. *Clin. Respir. J.* 2015;9(4):443–449. DOI: 10.1111/crj.12160
8. Tahanovich A.D., Katovich I.L., Baradzina H.L. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid phospholipids and cytokine release by alveolar macrophages as prognostic markers in sarcoidosis. *Respiration*. 2003;70(4):376–381. DOI: 10.1159/000072901
9. Baradzina H., Dushmankeeva M., Taganovich A., et al. Prognosis of sarcoidosis on the base of induced sputum principal phospholipids level investigation. *Medical Journal*. 2006;3:31–34. (in Russian)
10. Denisova O., Egorova K., Chernogoryuk G. TNF- α , IL-8, IL-6 levels in serum of sarcoidosis patients with different clinical course. *Europ. Respir. J.* 2013;42:3787.
11. McDonnell M.J., Saleem M.I., Wall D., et al. Predictive value of C-reactive protein and clinically relevant baseline variables in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016;33(4):331–340.
12. Baughman R., Daniel A., Judson M. Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(5):573–581. DOI: 10.1164/rccm.201006-0865CI
13. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(5):1–58. DOI: 10.1136/thx.2008.101691
14. Homenko A., Shvajgera O. (ed.) (1982) *Sarcoidosis*. M.: Medicina. (in Russian)
15. Peshnyak Zh., Kravchuk Z., Smirnova L., et al. Peculiarities of oxygen metabolism of erythrocytes and their reducing activity in normal conditions and in anemias. *Achievements of Medical Science in Belarus: Peer-reviewed scientific and practical yearbook*. 2013;18:250. (in Russian)
16. Gorham E.D., Garland C.F., Garland F.C., et al. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel: a 27-year historical prospective study, 1975–2001. *Chest*. 2004;126(5):1431–1438. DOI: 10.1378/chest.126.5.1431
17. 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
18. Cherevko A., Girkov I., Perkovskaya A. Problem of obesity in adult population of the Republic of Belarus: age, gender and social aspects. *Issues of organization and informatization of health care*. 2015;3(84):68–70. (in Russian)
19. Cancelli R., Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*. 2006;113(10):1141–1147. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x
20. Strissel K.J., DeFuria J., Shaul M.E., et al. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):1918–1925. DOI: 10.1038/oby.2010.1
21. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. DOI: 10.1126/science.7678183



22. Lugogo N.L., Hollingsworth J.W., Howell D.L., et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(5):404–411. DOI: 10.1164/rccm.201109-1671OC
23. Gerke A.K., van Beek E., Hunninghake G.W. Smoking inhibits the frequency of bronchovascular bundle thickening in sarcoidosis. *Acad. Radiol.* 2011;18(7):885–891. DOI: 10.1016/j.jacr.2011.02.015
24. Newman L.S., Rose C.S., Bresnitz E.A., et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;170(12):1324–1330. DOI: 10.1164/rccm.200402-249OC
25. Vizel' I., Shmelev E., Baranova O., et al. Multicenter retrospective analysis of the patients with sarcoidosis with a 10 year interval in observations. *Clinical Medicine.* 2014;6:28–34. (in Russian)
26. Arkema E.V., Cozier Y.C. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. DOI: 10.1177/2040622318790197
27. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(2):736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
28. Vizel' I., Vizel' A. Features of the condition of patients with sarcoidosis and Löfgren's syndrome upon their detection and with various options of treatment and observation. *Practical pulmonology.* 2016;1:44–49. (in Russian)
29. Rottoli P., Rottoli L., Gommelli S., et al. Abnormalities in calcium metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1991;8(2):180–181.
30. Baradzina H. (2013) *Pulmonary sarcoidosis: prevalence, diagnosis, treatment and rehabilitation: Abstract of the dissertation for PhD.* Minsk: BSMU. (in Russian)
31. Antipushina D. (2016) *Clinical and prognostic aspects of pulmonary sarcoidosis in servicemen: Dissertation.* SPb. (in Russian)
32. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P., et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021 Dec 16;58(6):2004079.