

© М. А. Есенгельдинова, 2020
УДК 616.24-002.28(063)

М. А. Есенгельдинова^{1,2}

САРКОИДОЗ: ПРЕДИКТОРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ

¹Медицинский университет Астана (Нур-Султан, Республика Казахстан);

²Больница Медицинского Центра управления делами Президента (Нур-Султан, Республика Казахстан)

В обзоре представлен анализ рандомизированных исследований, современные взгляды на проблему распространенности и заболеваемости саркоидозом. Эпидемиология саркоидоза и его клинические проявления сильно различаются по географическим регионам, различным этническим и возрастным группам, а также по полу. Проведена оценка воздействия социального статуса, профессиональных факторов, курения, сезонных вариаций. Изучены связь развития болезни с ожирением и прибавкой в весе, влияние инфекционных агентов. Проанализированы данные геномных исследований и наличие семейного саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, распространенность, заболеваемость, пол, возраст, гены, профессиональное воздействие, сезонность, курение, семейный саркоидоз

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестного происхождения. Его клиническое течение варьирует от бессимптомного течения со спонтанной ремиссией до хронического заболевания, приводящего к значительному поражению органов и даже смерти [4, 16, 33, 42]. Наиболее часто поражаемым органом являются легкие (80-90%). Но необходимо помнить и о других локализациях: поражение кожи (16-32%), глаз (5-23%), печень (12-20%), лимфатические узлы (13-15%), селезенка (5-10%), поражение нервной системы (3-9%), сердца (2-5%) [4, 20]. Диагноз ставится на основании клинических, лабораторно-инструментальных и гистологических (при биопсии) данных обследования [1, 33, 36, 42].

Саркоидоз как системная патология иммунной системы характеризуется образованием эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулем и иммунным парадоксом, проявляющимся избыточной клеточной реакцией в местах проявления болезни при периферической анергии [47]. Однако наличие такой гранулемы вне связи с конкретной клинической ситуацией не позволяет установить диагноз «саркоидоз». Известно, что саркоидные гранулемы образуются в коже в местах татуировок, во внутренних органах у больных, получающих интерфероны, инфликсимаб и другие «таргетные» препараты, с опухолевыми процессами, у больных СПИДом как «синдром восстановления иммунитета» [30]. Поэтому считают, что к саркоидозу можно отнести сочетание клинической и морфологической картины у больных, не имеющих причин к формированию эпителиоидных гранулем за исключением вероятного, но пока неизвестного малодеградирующего триггера иммунного ответа [30, 47]. Отношение к гистологическому под-

тверждению диагноза «саркоидоз» некатегорично даже в крупных референтных центрах по саркоидозу. Так, в работе R. P. Vaughan et al. [4] отмечено, что при «очень типичных» признаках саркоидоза в биопсии нет необходимости, однако если характерные гранулемы выявлены в одном органе, то рекомендуется биопсия второго органа для подтверждения диагноза. В этой связи следует отметить, что диагностика саркоидоза нередко затруднительна. Как справедливо замечает А. А. Визель [47], создается критическое отношение к постановке клинического диагноза «саркоидоз», допуская как гипо-, так и гипердиагностику. Постановка диагноза тесно связана с информированностью врачебного сообщества об этом заболевании, поскольку оно, по высказыванию одного из ведущих исследователей саркоидоза XX в. Девида Джеймса, «энigma XX века» или «великий имитатор» [24]. Поражение легких и лимфатических узлов чаще выявляют при флюорографическом исследовании. При обращении пациентов с определенными жалобами чаще выявляют суставные, кожные, глазные, неврологические проявления саркоидоза. В 2003 г. при переходе от МКБ-9 к МКБ-10 саркоидоз из группы инфекционных и паразитарных заболеваний был перенесен в группу «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (код D86), что обусловило упразднение VIII группы диспансерного учета и смену организационных условий оказания помощи больным саркоидозом [47]. Указанные организационные обстоятельства могут также положительно сказаться в вопросах своевременной диагностики саркоидоза.

Заболеваемость и распространенность саркоидоза и его клинические проявления мо-

гут сильно различаться по географическим регионам, различным этническим группам и возрасту больных, а также по полу [2, 3, 4, 20, 24, 33]. O. Cinos et al. [24] в своем обзоре указывают, что в Соединенных Штатах Америки заболеваемость среди афроамериканцев составляет 35,5/100 000 по сравнению с 10,9/100 000 у белых, в Испании – около 1,3 на 100 000, в Восточной Европе – 3,7 на 100 000, а в Японии – 1 на 100 000 населения. При этом средний возраст пациентов составлял 48 лет. J. Grunewald et al. [20] отмечают, что заболеваемость саркоидозом в скандинавских странах составляет 11-24 случая на 100 000 человек в год, среди афроамериканцев – 18-71 случай на 100 000 человек в год, самая низкая – в азиатских странах (1 случай на 100 000 человек в год). Средний возраст дебюта саркоидоза – 40-55 лет. Согласно данным S. Salah et al. [33] распространенность саркоидоза варьируется от 0,04 до 64 случаев на 100 000: в Финляндии 100 пациентов на 100 000 населения, в США (афроамериканцы) 50, Латинской Америке 10, Азии 10, Восточной Европе 10. В Европе саркоидоз является наиболее часто наблюдаемым интерстициальным заболеванием легких неизвестной этиологии. Показатели распространенности варьируют от 64 пациентов на 100 000 населения в Швеции до 0,2 на 100 000 населения в Португалии с промежуточными показателями, наблюдаемыми в Дании (53 на 100 000); Германии (43), Ирландии (40), Норвегии (27), Нидерландах (22), Великобритании (20), Швейцарии (16), Франции (10), Венгрии (5) и Испании (1,2) [2]. Исследование из Швеции [3], использующее общенациональные регистры населения, оценило заболеваемость 11,5 на 100 000 в год и распространенность 0,16%, при этом наибольшая распространенность наблюдалась в северных менее густонаселенных районах. Пик заболеваемости достиг максимума у мужчин в возрасте 30-50 лет и у женщин в возрасте 50-60 лет. Возраст на момент постановки диагноза постоянно увеличивается в течение последних четырех десятилетий.

Внутри стран распределение саркоидоза зависит от географического региона и некоторые исследования показали, что распространенность выше в менее густонаселенных районах [3, 20].

В России заболеваемость изучена недостаточно и находится в пределах от 2 до 7 на 100 тыс. взрослого населения. Распространенность саркоидоза в России колеблется от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения и зависит

от наличия специализированных центров и специалистов [1]. В Москве по данным на 2012 г. соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, женщин – 53 года. Распространенность саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространенности составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин – 7,8 на 100 тыс. женского населения [2]. В Казани в 2002 г. был проведен первый активный скрининг этих больных, распространенность составила 64,4 на 100 тыс. [1]. Публикации по эпидемиологии саркоидоза за последние 40 лет показывают, что имеется общая тенденция к росту заболеваемости и распространенности саркоидоза. Распространенность саркоидоза была наиболее высокой в Карелии – 73 на 100 тыс. населения и самой низкой в Амурской области – 8,2 на 100 тыс. населения [47].

Часто клинические проявления саркоидоза могут варьировать в зависимости от социального статуса пациентов. Так, в исследовании ACCESS [10] выявлено, что черная раса и низкий доход связаны с большей тяжестью заболевания. Различия в характере поражения органов и тяжести заболевания в зависимости от расы и этнического происхождения указывают на генетическую предрасположенность к саркоидозу [19, 24, 33, 35, 49]. Поражение глаз колеблется от 10% до 25%, причем более высокая распространенность наблюдается среди чернокожих [24, 33]. В 2017 г. опубликованы результаты исследования саркоидоза у пациентов полинезийского происхождения, маори и жителей тихоокеанских островов (ТО) [49]. Поражение легких было редкостью. Поражение кожи и глаз чаще встречалось у маори и ТО. Синдром Лёфгрена имеет самый высокий уровень заболеваемости у представителей белой расы и редко диагностируется у чернокожих или азиатских пациентов [19]. В 2015 г. M. Sawahata et. al опубликовали результаты исследования 588 японских пациентов с впервые диагностированным саркоидозом в период между 1974 и 2012 гг.: у более молодых пациентов чаще встречались поражения внегрудных лимфатических узлов, околоушной/слюнной железы и печени, в то время как у пациентов более старшего возраста чаще встречались поражения глаз, сердца, мышц и почек. Наблюдалась тенденция к увеличению гиперкальциемии и поражению желудочно-кишечного тракта, кожи, нервной системы,

мышц и почек [35]. Волчанка и другие кожные проявления саркоидоза, которые считаются стигматами хронического заболевания, чаще встречаются у афроамериканцев, чем у кавказцев [24].

Патофизиология саркоидоза также зависит от генетических данных, которые определяют специфические полиморфизмы HLA, воздействия в форме предполагаемых антигенов и реакции Т-клеток, которые могут быть генетически запрограммированы и включать память о предыдущем воздействии антигена. Это также может свидетельствовать о том, что есть несколько причин саркоидоза, каждая из которых требует определенного расположения антигена, молекулы HLA и рецептора Т-клеток. Исследование генов, вовлеченных в саркоидоз, было сосредоточено на генах HLA [19, 29, 31, 32, 33, 34, 38]. Присутствие аллеля HLA-DRB1*1101 является фактором риска саркоидоза у белых и афроамериканцев [29, 33]. Hitomi Suzuki et al. [38] показали, что аллель HLA-DRB1 является основным генетическим фактором, влияющим на развитие саркоидоза в Японии. Кроме того, HLA-DRB1*0803 также был связан с поражением глаз в японской популяции (аллель редко встречается в кавказской популяции). Анализ пациентов, включенных в многоцентровое исследование саркоидоза в США, продемонстрировал, что носительство аллелей HLA-DRB1*1101 и HLA-DPB1*0101 является фактором риска заболевания [29]. Семейное исследование ассоциации у чернокожих пациентов с саркоидозом в США показало, что восприимчивость к болезни может быть связана с определенными аллелями HLA-DQB1 [32]. На фенотип и исход саркоидоза, вероятно, сильно влияют гены HLA. Например, носительство HLA-DRB1*03 у шведских пациентов с саркоидозом тесно связано с развитием синдрома Лёфгрена, а также с разрешением заболевания [19]. Точно так же HLA-DQB1*0201 ассоциируется с хорошим прогнозом у голландских и британских пациентов, хотя трудно установить, что является причинным аллелем из-за его сильной связи с HLA-DRB1 [34]. Milton D. Rossman et al. [29] выявлено, что аллель HLA-DRB1*1101 был ассоциирован с саркоидозом у чернокожих и белых и имел популяционный риск 16% у чернокожих и 9% у белых. Более того, аллели HLA класса II могут быть маркерами для различных фенотипов саркоидоза (DRB1*0401-для глаз у черных и белых, DRB3 – для костного мозга у черных и DPB1*0101 – для гиперкальциемии у белых). Это подтверждает генетическую предрасполо-

женность к саркоидозу и представляет доказательства аллельной изменчивости в локусе HLA-DRB1 в качестве основного фактора. Вышеперечисленные исследования выявили важные проблемы популяционной стратификации и необходимости тщательного клинического фенотипирования в исследованиях саркоидоза.

Были также идентифицированы гены восприимчивости не-HLA-кандидатов [31, 37]. Например, исследование в семьях немцев с саркоидозом привело к обнаружению мутации в предполагаемом иммунорегуляторном гене, похожем на бутирофилин 2 (BTNL2), который может объяснить 23% атрибутивного риска в этой популяции [37]. Анализ того же гена у чернокожих пациентов в США не смог выявить какой-либо роли BTNL2, но подтвердил его связь с саркоидозом у белых [31].

Саркоидоз поражает представителей обоих полов, значительно чаще диагностируется у женщин (6,3 на 100 тыс. населения), чем у мужчин (5,9 на 100 тыс. населения) [2, 20, 41]. По данным J. Grunewald et al. [36] в 45-60% случаев саркоидоз развивается у женщин, с большей частотой у афроамериканок, у мужчин возраст начала болезни (30-50 лет) меньше, чем у женщин (50-60 лет). P. Ungprasert et al. [43] наблюдали 345 случаев саркоидоза: 174 (50%) были женщины и 171 (50%) мужчины. Возраст при постановке диагноза был значительно выше среди женщин, чем среди мужчин (48,3 года против 42,8 года; $p < 0,001$). Следует отметить, что второй пик заболеваемости среди мужчин в возрасте около 60 лет наблюдается в Дании и Сингапуре и у женщин около 70 лет в Израиле [1, 26]. Результаты турецкого ретроспективного исследования, опубликованного в 2017 г., свидетельствуют, что большинству пациентов было от 40 до 59 лет. Женское доминирование отмечено для саркоидоза во всех возрастных группах [14]. С учетом распространенности саркоидоза в женской популяции Y. C. Cozier et al. [9] оценили связь гормональных факторов и факторов, связанных с беременностью, с частотой возникновения данной патологии.

Были получены интересные выводы – никаких ассоциаций между развитием саркоидоза с возрастом при менархе, беременности, лактации, использовании оральных контрацептивов или применении женских гормонов не наблюдалось. Эти данные показывают, что более поздняя беременность и более длительное воздействие эндогенных женских гормонов могут быть связаны со сниженным риском саркоидоза.

Этническая принадлежность играет важную роль в эпидемиологии саркоидоза, заболеваемости, клинических результатах и смертности [25]. Данные общенационального исследования населения из Национального центра статистики здравоохранения США показали значительную разницу этнической принадлежности и пола среди пациентов, умерших от саркоидоза. С учетом возраста смертность среди афроамериканцев была в 12 раз выше, чем среди кавказцев. Первые умерли в более раннем возрасте, чем вторые. Уровень смертности от саркоидоза с поправкой на возраст не изменился за 12-летний период, этот показатель увеличился для кавказцев ($p=0,005$), но не для афроамериканцев [25]. К. М. Hena et al. [21] также была показана широкая вариабельность в зависимости от расы/этнической принадлежности у американцев: 11 на 100 000 у белых людей в США и 36 на 100 000 у чернокожих в США. NHSII, изучающая когорту медсестер женского пола с 1989 г. [12], учитывала диагноз саркоидоз с помощью опросника, сообщила о частоте (11 на 100 000 в год) и распространенности (0,10%). Большинство населения были белыми, но 4% чернокожих имели более высокую заболеваемость (43/100 000 в год) и распространенность (0,52%) по сравнению с белыми женщинами. R. P. Vaughan et al. [5] при анализе базы данных по медицинским страховым выплатам Optum в США выявили, что заболеваемость и распространенность выше для афроамериканцев (17,8 и 141,4 на 100 000 соответственно), чем для белых представителей (8,1 и 49,8), латиноамериканцев (4,3 и 21,7) или азиатов (3,2 и 18,9). В последние годы появились работы с описанием саркоидоза в других популяциях, которые ранее не изучались, что свидетельствует о распространенности болезни в других частях мира [11, 46, 50]. Данные тайваньской Национальной базы данных по медицинскому страхованию (NHIRD) показали распространенность саркоидоза 2,17 на 100 000 [50]. В исследовании из Сен-Дени, графства Большой Париж (Франция), заболеваемость составила 4,9 на 100 000 в год, а распространенность – 0,03% [11]. Население было довольно разнообразным, что позволило исследовать заболеваемость саркоидозом по происхождению и этнической принадлежности. У африканского населения Карибского бассейна были самые высокие показатели заболеваемости (16,9 на 100 000 в год), за которыми следуют жители Северной Африки (9,7), другие (6,4) и европейцы (2,4). Изучение саркоидоза

в азиатской популяции проведено в Корее в период 2003-2015 гг. [27]. В него были включены 6 376 человек с данной патологией. Их средний возраст равнялся 48,8 года, женщины составляли 58,6%. В Корее ежегодная частота и распространенность заболевания были относительно низкими, но имелась тенденция к увеличению в течение 13-летнего периода наблюдения. Между 1990 и 2014 гг. в больничной клинике Барселоны (Испания) было проведено исследование с участием 175 пациентов с саркоидозом [6]. По этнической принадлежности пациенты, не родившиеся в Испании, имели более низкий средний возраст (40 против 49 лет, $p=0,001$), преобладание женщин (68% против 54%; $p=0,036$) и высокую частоту рентгенологических стадий I/II (97% против 78%; $p=0,041$) по сравнению с пациентами, родившимися в Испании.

Распространенность саркоидоза в различных профессиональных группах больных изучалась редко. Почти все когортные исследования, где публиковались сообщения о случаях саркоидоза у пациентов, контактирующих с токсическими или инфекционными агентами, проведены в США [21]. В зоне риска оказывались пожарные, служащие ВМС США, работники здравоохранения и рабочие, контактирующие с бериллием. Поскольку воздействие окружающей среды может быть триггером саркоидоза, то пожарные – одна из ряда профессий с повышенным риском развития данной патологии. Бедствие Всемирного торгового центра (WTC) 9/11/2001 привело к выбросу огромного количества разнообразных токсических веществ в окружающую среду. Проведенные исследования работников, подвергшихся воздействию, показали «большее, чем ожидалось» число случаев после 9/11/2001. В 2016 г. Mayris P. Webber et al. [48] опубликовали результаты обследования у 13 000 мужчин-пожарных и сотрудников службы скорой медицинской помощи Департамента пожарной охраны города Нью-Йорка (FDNY) по сравнению с неэкспонированными и демографически схожими мужчинами из Рочестерского эпидемиологического проекта (REP) после 11 сентября. Было обнаружено значительное число случаев саркоидоза у работников, подвергшихся воздействию WTC: показатели были значительно выше ожидаемых в группе спасателей, приехавших на место трагедии позже, чем в группе приехавших раньше, и значит, более сильно подвергавшихся воздействию. Увеличение саркоидоза после нападения на WTC у пожарных и медицинских работников экстренной

помощи отмечены и по данным других работ [21]. Возможные запускающие агенты включают в себя твердые частицы (карбонат кальция и диоксид кремния) и волокна (асбест, стекловолокно, гипс), органические загрязнители (полициклические ароматические углеводороды), газы, побочные продукты сгорания от пожаров [21, 48]. На основании увеличения заболеваемости саркоидозом вскоре после интенсивного воздействия ингаляционных факторов окружающей среды было предложено усилить меры, направленные на защиту органов дыхания при пожарах, катастрофах и других существенных воздействиях окружающей среды [18].

Воздействие кремнеземной пыли было проанализировано в когортном исследовании с использованием данных из шведской когорты строителей [23]. Общее количество мужчин, включенных в исследование, составило 297 917 человек. Рассматривались следующие профессии, подверженные воздействию: горный рабочий, бетонщик, укладчики кирпича и асфальта, операторы машин, а также работники по техническому обслуживанию и ремонту. Относительный риск (ОР) саркоидоза для работника, подвергшегося воздействию кремнеземной пыли, составил 1,15 [95% ДИ 0,89-1,50] по сравнению с работниками, не подвергавшимися воздействию. ОР саркоидоза у рабочих на местах с наибольшим воздействием был выше и значительно увеличился [ОР 1,83 (95% ДИ 1,14-2,95)] по сравнению с работниками, не подвергавшимися воздействию.

Военная служба также сопряжена с негативным воздействием различных факторов внешней среды (высокая запыленность воздуха во время исполнения служебных заданий, пороховые газы, пары дизельного и ракетного топлива, различные виды излучений – СВЧ, магнитное и пр.). Так, например, военнослужащие ВМС, проходящие службу на авианосцах, подвержены риску ингаляционного воздействия разнообразных веществ, включая покрытия, используемые для предотвращения заноса самолетов при посадке на палубу судна. Эти реагенты при удалении с палубы могут находиться в виде аэрозолей, в которых были идентифицированы частицы, содержащие алюминий, титан и силикаты [18].

Для оценки возможной связи саркоидоза с профессиональной деятельностью военных моряков военно-медицинская служба США в течение 27 лет проводила исследование персонала военно-морских сил США (1975-2001 гг.) [18]. По результатам анализа ежегодная

заболеваемость саркоидозом военных моряков на 100 тыс. составила 24,9 для чернокожих мужчин и 3,5 – для белых мужчин (отношение чернокожие/белые=7,1, $p < 0,0001$). В этом исследовании впервые были выявлены профессиональные ассоциации как для чернокожих, так и для белых. Заболеваемость чернокожих судовых и авиационных механиков более чем в 2 раза превышала заболеваемость всех чернокожих. Белые служащие кают-компаний имели в два раза большую заболеваемость по сравнению со всеми белыми. Самая сильная положительная связь с саркоидозом наблюдалась у чернокожих военнослужащих, которые работали в прачечных, выполняли сухую чистку на борту судна и были парикмахерами (пребывание в среде с высокой влажностью, использование растворителей типа перхлорэтилена для сухой чистки, воздействие микроскопических частиц углерода от двигателей машинок для стрижки волос). В 2019 г. опубликованы данные исследования связи между профессиональным воздействием и саркоидозом. Риск саркоидоза повышается у людей, трудящихся на работах, связанных с сельским хозяйством, водоснабжением, строительством, металлообработкой, образованием и здравоохранением, и снижается у тех, кто работает на рабочих местах, главным образом сосредоточенных на личной гигиене [28].

Одной из самых сильных ассоциаций, обнаруженных в исследовании ACCESS [22], было снижение вероятности саркоидоза на 35% среди курящих когда-либо по сравнению с никогда не курящими, что согласуется с несколькими более ранними наблюдениями. Исследование случай-контроль жителей округа Олмстед, Миннесота (США) [45] обнаружило более сильную отрицательную связь между курением и саркоидозом. По сравнению с теми, кто никогда не курил, отношение шансов для нынешних курильщиков и бывших курильщиков составило 0,34 (95% ДИ 0,23-0,50) и 0,68 (95% ДИ 0,45-1,01) соответственно. Следовательно, нынешние курильщики имеют более низкий риск развития саркоидоза. Также воздействие курения проанализировано в вышеупомянутом когортном исследовании с использованием данных из шведской когорты строителей [23]. Анализ по статусу курения показал более высокий риск среди постоянно курящих пациентов [ОР 2,44 (95% ДИ 1,37-4,33)], а также среди работников, не подвергавшихся воздействию кремнеземной пыли, курение было негативно связано с саркоидозом [ОР 0,54 (95% ДИ 0,42-0,69)]. Имеются

данные, которые показывают, что риск развития саркоидоза модулируется курением при генетической предрасположенности.

В последние годы исследователи стали уделять внимание роли инфекционных агентов в патогенезе саркоидоза. T. Esteves et al. [15] в четырех различных базах данных (Medline, Scopus, Web of Science и Cochrane Collaboration) проанализировали все оригинальные статьи, опубликованные с 1980 по 2015 г. Этот метаанализ включал в себя 58 исследований случай-контроль, более 6 000 пациентов в нескольких странах, в которых сообщалось о наличии микроорганизмов в образцах пациентов с саркоидозом. Выявлена этиологическая значительная связь между *Propionibacterium acnes* и саркоидозом с OR 18,80. (95% ДИ 12,62-28,01) и связь между саркоидозом и микобактериями с OR 6,8 (95% ДИ 3,73-12,39). Данные по *Borrelia* и HHV-8 были статистически не значимы. Было предположено, что в патогенез саркоидоза может быть вовлечено более одного инфекционного агента и географическое положение пациента может указывать, какие микроорганизмы являются более вовлеченными. E. S. Chen et al. [7] в 2015 г. выдвинули новую гипотезу, предполагающую, что саркоидоз запускается гипериммунным ответом Th1 на патогенные микробные и тканевые антигены, связанные с aberrантной агрегацией сывороточного амилоида A в гранулемах, что способствует прогрессирующему хроническому гранулематозному воспалению при отсутствии продолжающейся инфекции. Эти обстоятельства диктуют необходимость дополнительных клинических исследований, чтобы вывести эти доказательства на более глобальный уровень.

Связь ожирения и прибавки в весе с частотой развития саркоидоза представлена в нескольких работах [8, 13, 45]. Так, исследование здоровья чернокожих женщин, включавшее в себя 59 000 афроамериканских женщин [8], показало, что ожирение [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²] в начале исследования было связано с увеличением саркоидоза на 40% по сравнению с 16-летним периодом (1995-2011 гг.). При этом наличие ожирения в 18 лет и дальнейшая прибавка в весе по меньшей мере на 30 кг были связаны с ростом заболеваемости. Связь между ИМТ и саркоидозом также была исследована в упомянутом раннее исследовании здоровья медсестер (NHSII) [13]. Наличие ожирения (за 2 г. до постановки диагноза) было связано с 70% повышенным риском развития саркоидоза. Связь с

заболеваемостью также наблюдалась для ИМТ в возрасте 18 лет и совокупного прибавления в весе не менее 25 кг с 18 лет. В упомянутом раньше исследовании жителей округа Олмстед, Миннесота (США) [45] также обнаружена положительная связь между ИМТ и риском саркоидоза. Отношение шансов развития саркоидоза у людей с ожирением, по сравнению с субъектами с нормальным или низким ИМТ, составило 2,54 (95% ДИ 1,58-4,06). Хотя точный механизм влияния ожирения на саркоидоз неизвестен, обычно считается, что провоспалительный эффект ожирения играет основную роль и наблюдался при других состояниях, включая бронхиальную астму. Обоснование этого механизма может дать возможность поиска новых направлений развития, профилактики и лечения саркоидоза. Избыточное увеличение веса может представлять собой модифицируемый фактор риска для этой болезни. Необходимы дальнейшие проспективные исследования в этом плане для уточнения влияния этих факторов на риск развития болезни [8].

Подтверждено наличие семейного саркоидоза, однако клинические и эпидемиологические данные по своим характеристикам разбросаны и противоречивы. Так, M. Terwiel et al. [39] провели систематический обзор литературы в PubMed и проанализировали данные 27 клинических и эпидемиологических исследований семейного саркоидоза, опубликованные между 1947 и 2017 гг. Согласно анализу, объединенная доля распространенности семейного саркоидоза, основанная на двенадцати исследуемых популяциях, составила 9,5% (ДИ 4,6-16,1), при этом самая высокая среди французских (44,7%), афроамериканских (35,0%), голландских (16,5%) и ирландских (9,6%) пациентов. Типами и отношениями, наиболее часто встречающимися при семейном саркоидозе, были родные братья, мать и ребенок. Распространенность семейного саркоидоза высока в конкретных группах населения из разных стран. Предполагается наличие общей детерминанты и гетерогенного семейного риска, связанного как с генетическими факторами, так и с факторами окружающей среды. Семейные относительные риски и клинические фенотипы могут различаться между этническими группами и относительными типами, но требуют более углубленного изучения.

Лучшее понимание потенциальных факторов, вызывающих развитие саркоидоза в окружающей среде, дают исследования сезонных паттернов заболеваемости [17, 45, 44]. Об этом свидетельствуют данные P. Ungprasert et

al. [45], что саркоидоз с поправкой на возраст и пол был ниже осенью (2,0/100 000) по сравнению с зимой (3,2/100 000), весной (2,8/100 000) и летом (2,9/100 000). Было высказано несколько гипотез сезонности. Во-первых, возможно, что это может быть отражением сезонных колебаний в возникновении экологических триггеров; во-вторых, следствием воздействия сезонных колебаний солнечного света. Предыдущие исследования сезонности саркоидоза в разных частях света дали неоднозначные результаты. Например, в Северной Америке не выявлено значительных различий в частоте саркоидоза в течение года. Однако данные из Турции свидетельствуют о высокой заболеваемости саркоидозом весной и низкой заболеваемости летом, а в исследовании из Индии показана максимальная заболеваемость летом и низкая заболеваемость зимой [44]. Может, разноречивость данных отражает неодинаковые стимулы окружающей среды в регионах/популяциях или показывает другие модели проявления заболеваний среди разных популяций. Например, пациенты с саркоидозом, которые имеют увеит или синдром Лёфгрена, могут обращаться за медицинской помощью раньше, чем пациенты с бессимптомным легочным саркоидозом I стадии, что приводит к более короткой продолжительности от появления симптомов до постановки диагноза [44].

Анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза за последние годы показал, что исследования саркоидоза ведутся во многих странах мира, его распространенность растет, улучшается качество диагностики, однако существенного прогресса не достигнуто в понимании природы этого заболевания.

Проблема саркоидоза актуальна и для медицинского сообщества Республики Казахстан и требует планомерной работы в этой области. В настоящее время отдельные публикации в РК по гранулематозным заболеваниям, в частности, по саркоидозу, обусловлены интересом отдельных исследователей [40]. Прогноз у пациентов с саркоидозом в ряде случаев может быть неблагоприятен, особенно на стадии образования необратимых фиброзных изменений. В связи с этим разработка алгоритма и критериев для своевременной клинико-морфологической диагностики саркоидоза, а также других гранулематозных заболеваний легких имеет несомненный научный и практический интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1 Диагностика и лечение саркоидоза: Федеральные согласительные клинические рекомендации. – М., 2014. – С. 1-45.

2 Саркоидоз: Клинич. рекомендации. – М., 2019. – 49 с.

3 Arkema E. V. Sarcoidosis incidence and prevalence: A nationwide register-based assessment in Sweden //Eur. Respir. J. – 2016. – V. 48, №6. – P. 1690-1699.

4 Baughman R. P. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis /R. P. Baughman, D. A. Culver, M. A. Judson //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – V. 183, №5. – P. 573-581.

5 Baughman R. P. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use //Ann. Am. Thorac. Soc. – 2016. – Т. 13, №8. – P. 1244-1252.

6 Brito-Zerón P. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences //Clin. Exp. Rheumatol. – 2016. – V. 34, №3. – P. 380-388.

7 Chen E. S. Etiologies of Sarcoidosis /E. S. Chen, D. R. Moller //Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2015. – V. 49, №1. – P. 6-18.

8 Cozier Y. C. Obesity and Weight Gain in Relation to Incidence of Sarcoidosis in US Black Women //Chest. – 2015. – V. 147, №4. – P. 1086-1093.

9 Cozier Y. C. Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black women: The Black Women's Health Study //Am. J. Epidemiol. – 2012. – V. 176, №7. – P. 635-641.

10 Cozier Y. C. Sarcoidosis: An Ill-afforded Disease /Y. C. Cozier, P. Govender //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – V. 201, №8. – P. 890-891.

11 Duchemann B. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris //Eur. Respir. J. – 2017. – V. 50, №2. – P. 160-169.

12 Dumas O. Epidemiology of Sarcoidosis in a Prospective Cohort Study of U.S. Women //Ann. Am. Thorac. Soc. – 2016. – V. 13, №1. – P. 67-71.

13 Dumas O. Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women //Eur. Respir. J. – 2017. – V. 50, №4. – P. 170-179.

14 Durmus Kocak N. Analysis of Age Distribution and Disease Presentation of 1269 Patients with Sarcoidosis //Eurasian J. Med. – 2017. – V. 49, №3. – P. 161-166.

15 Esteves T. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: A systematic review and meta-analysis /T. Esteves, G. Aparicio, V. Garcia-Patos //BMC Pulm. – Med. – 2016. – V. 16, №1. – P. 165.

16 Fidler L. M. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: a cohort study //Eur. Respir. J. – 2019. – V. 54, №4. – P. 1-9.

17 Gerke A. K. An analysis of seasonality

of sarcoidosis in the United States veteran population: 2000-2007 //Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. – 2012. – V. 29, №2. – P. 155-158.

18 Gorham E. D. 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. – V. 126, №5. – P. 1431-1438.

19 Grunewald J. HLA associations and Löfgren's syndrome //Expert Rev. Clin. Immunol. – 2012. – V. 8, №1. – P. 55-62.

20 Grunewald J. Sarcoidosis //Nat. Rev. Dis. Prim. – 2019. – V. 5, №1. – P. 45.

21 Hena K. M. Clinical Course of Sarcoidosis in World Trade Center-Exposed Firefighters //Chest. – 2018. – V. 153, №1. – P. 114-123.

22 Iannuzzi M. C. Genome-wide search for sarcoidosis susceptibility genes in African Americans //Genes Immun. – 2005. – V. 6, №6. – P. 509-518.

23 Jonsson E. Silica dust and sarcoidosis in Swedish construction workers /E. Jonsson, B. Järvholm, M. Andersson //Occup. Med. (Chic. Ill). – 2019. – V. 69, №7. – P. 482-486.

24 Llanos O H. N. Sarcoidosis //Med. Clin. North Am. – 2019. – V. 103, №3. – P. 527-534.

25 Mirsaeidi M. Racial Difference in Sarcoidosis Mortality in the United States //Chest. – 2015. – V. 147, №2. – P. 438-449.

26 Müller-Quernheim J. Pathogenesis of sarcoidosis /J. Müller-Quernheim, A. Prasse, G. Zissel //Presse Med. – 2012. – V. 41. – P. 275-287.

27 Park J. E. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: A nationwide population-based study //Respir. Med. – 2018. – T. 144. – P. 28-34.

28 Ramos-Casals M. How the Frequency and Phenotype of Sarcoidosis is Driven by Environmental Determinants //Lung. – 2019. – V. 197, №4. – P. 427-436.

29 Rossman M. D. HLA-DRB1*1101: A Significant Risk Factor for Sarcoidosis in Blacks and Whites //Am. J. Hum. Genet. – 2003. – V. 73, №4. – P. 720-735.

30 Roszkiewicz J. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection /J. Roszkiewicz, E. Smolewska //Rheumatol. Int. – 2016. – V. 36, №11. – P. 1481-1491.

31 Rybicki B. A. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and whites //Am. J. Hum. Genet. – 2005. – T. 77, №3. – P. 491-499.

32 Rybicki B. A. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans //Am. J. Respir. Crit. Care

Med. – 2003. – V. 167, №3. – P. 444-449.

33 Salah S. Sarcoidosis //J. Fr. Ophtalmol. – 2018. – V. 41, №10. – P. 451-467.

34 Sato H. HLA-DQB1*0201: A marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis //Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2002. – V. 27, №4. – P. 406-412.

35 Sawahata M. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan //Respir. Med. – 2015. – V. 109, №2. – P. 272-278.

36 Soto-Gomez N. Diagnosis and Management of Sarcoidosis /N. Soto-Gomez, J. I. Peters, A. M. Nambiar //Sarcoidosis. – 2016. – V. 1. –P. 11.

37 Spagnolo P., Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis //J. Med. Genet. – 2013. – V. 50, №5. – P. 290-297.

38 Suzuki H. Genetic Characterization and Susceptibility for Sarcoidosis in Japanese Patients: Risk Factors of BTNL2 Gene Polymorphisms and HLA Class II Alleles //Investig. Ophthalmology Vis. Sci. – 2012. – V. 53, №11. – P. 7109.

39 Terwiel M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review /M. Terwiel, C. H. M. Moorsel //Respir. Med. – 2019. – V. 149. – P. 36-41.

40 Tussupbekova M. M. Diagnostic difficulties of lungs sarcoidosis /M. M. Tussupbekova, R. A. Bakenova, L. M. Stabayeva //Вестник КазНМУ. – 2019. – №1. – P. 284-288.

41 Ungprasert P. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis /P. Ungprasert, J. H. Ryu, E. L. Matteson //Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes. – 2019. – V. 3, №3. – P. 358-375.

42 Ungprasert P. Epidemiology and clinical characteristics of sarcoidosis: An update from a population-based cohort study from olmsted county, minnesota /P. Ungprasert, C. S. Crowson, E. L. Matteson //Reumatismo. – 2017. – V. 69, №1. – P. 16-22.

43 Ungprasert P. Influence of Gender on Epidemiology and Clinical Manifestations of Sarcoidosis: A Population-Based Retrospective Cohort Study 1976-2013 /P. Ungprasert, C. S. Crowson, E. L. Matteson //Lung. – 2017. – V. 195, №1. – P. 87-91.

44 Ungprasert P. Seasonal variation in incidence of sarcoidosis: A population-based study, 1976-2013 /P. Ungprasert, C. S. Crowson, E. L. Matteson //Thorax. – 2016. – V. 71, №12. – P. 1164-1166.

45 Ungprasert P. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population-based nested case-control study /P. Ungprasert, C. S. Crowson, E. L. Matteson //Respir. Med. – 2016. – V. 120. – P. 87-90.

46 Valeyre D. Sarcoidosis //Lancet. – 2014. – V. 383, №9923. – С. 1155-1167.

47 Vizel A. A. Epidemiology of Sarcoidosis in the Russian Federation /A. A. Vizel, I. Y. Vizel, N. B. Amirov //Bull. Contemp. Clin. Med. – 2017. – V. 10, №5. – P. 66-73.

48 Webber M. P. Post-9/11 sarcoidosis in WTC-exposed firefighters and emergency medical service workers //Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2019. – V. 16 (10). – P. 1727.

49 Wilsher M. L. Characteristics of sarcoidosis in Maori and Pacific Islanders //Respirology. – 2017. – V. 22, №2. – P. 360-363.

50 Wu C.-H. Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: A nationwide case-control study in Taiwan //J. Dermatol. – 2017. – V. 44, №4. – P. 423-430.

Поступила 30.05.2020 г.

M. A. Yessengeldinova

SARCOIDOSIS: PREDICTORS OF INCIDENCE AND PREVALENCE

Astana Medical University (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan);

Hospital of the Presidential Administration Medical Center (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan)

An analysis of randomized trials, and current views on the problem of the prevalence and incidence of sarcoidosis are presented in the review. The epidemiology of sarcoidosis and its clinical manifestations significantly vary depending on geographical regions, various ethnic and age groups, gender. The impact of social status, occupational factors, smoking, seasonal variations was analyzed. The connection between the development of the disease with obesity and gaining of weight, as well as influence by infectious agents was studied. The data of genomic studies and history of sarcoidosis in the family were assessed.

Key words: sarcoidosis, prevalence, incidence, gender, age, genes, occupational exposure, seasonality, smoking, familial sarcoidosis

M. A. Есенгельдинова

САРКОИДОЗ: АУРУДЫҢ ЖӘНЕ ТАРАЛУДЫҢ ПРЕДИКТОРЛАРЫ

Астана медициналық университеті (Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы);

Президент әкімшілігінің медициналық орталығы ауруханасы (Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы)

Шолуда рандомдалған сараптамаларды зерттеу, саркоидоздың таралуы мен дертке шалдығу мәселелеріне заманауи көзқарас көрсетілген. Саркоидоздың эпидемиологиясы мен оның клиникалық көріністері географиялық аймақтар, әртүрлі этникалық және жастық топтар, сонымен қатар жыныс бойынша қатты ерекшеленеді. Әлеуметтік статустың, кәсіби факторлардың, темекі шегудің, маусымдық өзгерістердің әсер етуіне баға берілген. Аурудың дамуына салмақ қосу мен семіздіктің, инфекциялық агенттердің әсерінің байланысы зерттелген. Геномдық зерттеулердің мәліметтері мен жанұялық саркоидоздың болуы сарапталған.

Кілт сөздер: саркоидоз, таралу, дертке шалдығу, жыныс, жас, ген, кәсіби әсер, маусымдық, темекі шегу, жанұялық саркоидоз