

ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Факультет фундаментальной медицины
Кафедра внутренних болезней

на правах рукописи

**Шоломова
Виктория Игоревна**

**Клиническое значение избыточной массы тела и полиморфизма генов ренин-
ангиотензиновой системы, факторов эндотелиальной дисфункции,
воспалительных цитокинов у больных саркоидозом**

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., профессор, академик РАН
Николай Алексеевич Мухин
к.м.н., доцент
Лариса Михайловна Самоходская

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Саркоидоз: эпидемиология, этиология, патогенез, особенности течения, показания к терапии	10
1.2. Генетические факторы при саркоидозе	15
1.3. Патологическое влияние избыточной массы тела на организм человека	16
1.4. Связь между саркоидозом и избыточной массой тела	18
1.5. Влияние компонентов сигнальных систем и полиморфизма их генов на течение саркоидоза	21
1.5.1. Ренин-ангиотензиновая система и её влияние на течение саркоидоза	21
1.5.2. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе саркоидоза	28
1.5.3. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе и прогрессировании саркоидоза	35
1.6. Заключение	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Контингент исследования	40
2.2. Методы исследования больных	44
2.2.1. Общеклинические методы исследования	44
2.2.2. Генетические методы исследования	46
2.3. Статистическая обработка результатов	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	53
3.1. Клиническая характеристика групп пациентов	53
3.2. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, воспалительных цитокинов и факторов эндотелиальной дисфункции и у больных саркоидозом, в группе контроля и в группе здоровых доноров	55

3.3. Анализ взаимосвязи избыточной массы тела с клиническими проявлениями саркоидоза, частотой и выраженностью сопутствующей патологии	65
3.4. Анализ взаимосвязи между избыточной массой тела и носительством вариантов исследованных ОНП у больных саркоидозом	69
3.5. Оценка влияния пола и изученных полиморфизмов на развитие избыточной массы тела.	73
3.6. Анализ взаимосвязи носительства вариантов исследованных ОНП с сопутствующей патологией, ассоциированной с избыточной массой тела, и метаболическими нарушениями	76
3.7. Анализ связи исследованных ОНП с вариантами течения и клиническими проявлениями саркоидоза	89
3.8. Прогностическая модель неблагоприятного течения саркоидоза	113
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неясной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных гранул в лимфатических узлах, лёгких, других органах и разнообразием клинических проявлений [241]. Наблюдается как бессимптомное, саморазрешающееся течение, так и неблагоприятные прогрессирующие формы заболевания с развитием дыхательной недостаточности и/или тяжелым внелегочным поражением. Прогноз больных определяется не только патогенетически связанными с саркоидозом проявлениями, но и сопутствующей общепопуляционной патологией [113] – артериальной гипертензией (АГ), хронической болезнью почек, нарушениями обмена углеводов, мочевой кислоты и липидов, которые могут усугубляться при терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Особое место занимает избыточная масса тела (МТ), влияние которой на течение системных заболеваний воспалительной природы, в том числе саркоидоза, в настоящее время обсуждается достаточно широко.

Изучение взаимосвязей между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) и клиническими проявлениями – GWAS (genome wide association study = полногеномный поиск ассоциаций) в настоящее время широко распространено в мире. С современных позиций, в сопряжении воспалительных процессов и метаболических нарушений может иметь значение полиморфизм генов:

- воспалительных цитокинов (ВЦ): интерлейкина (IL) 1 β и 6, фактора некроза опухоли- α (TNF),
- факторов эндотелиальной дисфункции (ФЭД): синтазы монооксида азота (NOS3), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1),
- компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), секретирующегося макрофагами саркоидных гранул; его субстрата ангиотензина (AGT) и ангиотензиновых рецепторов (AGTR) 1 и 2 типов.

Значение этих генетических маркеров при избыточной МТ широко обсуждается в мировой литературе, но при саркоидозе изучено мало.

В связи с разнообразием клинических проявлений и возможными спонтанными ремиссиями, до сих пор не определены чёткие критерии, указывающие на необходимость и объем патогенетической противовоспалительной терапии при саркоидозе.

В настоящее время важным является установление взаимосвязи между избыточной МТ и саркоидозом, поиск генетических факторов прогноза течения саркоидоза, в первую очередь, для обоснования необходимости, вида и объема терапии с целью минимизации рисков возникновения и прогрессирования сопутствующих метаболических нарушений.

Цель исследования: установить связь между избыточной массы тела, выраженностью метаболических нарушений, полиморфными вариантами генов ренин-ангиотензиновой системы, факторов эндотелиальной дисфункции, воспалительных цитокинов и особенностями клинического течения саркоидоза.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-демографические особенности течения саркоидоза, частоту и выраженность сопутствующих метаболических нарушений, их связь с избыточной массой тела.
2. Изучить и сопоставить характер распределения аллелей полиморфных генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин, ангиотензиновые рецепторы 1 и 2 типов), воспалительные цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α) и белки, участвующие в регуляции функции эндотелия (ингибитор активатора плазминогена-1, эндотелиальная синтаза оксида азота, метилентетрагидрофолатредуктаза) у больных саркоидозом и в группе контроля.
3. У больных саркоидозом выявить ассоциации изученных полиморфизмов и их комбинаций с избыточной массой тела и сопутствующими метаболическими нарушениями.

4. Установить наличие взаимосвязи между особенностями течения саркоидоза и носительством изученных полиморфных аллелей и генотипов.

5. Построить интегральную модель, позволяющую дополнительно к клиническим критериям оценить характер течения саркоидоза.

Научная новизна:

В работе на большом клиническом материале впервые показана взаимосвязь между избыточной МТ и течением саркоидоза.

Впервые выполнен комплексный анализ распределения аллелей и их комбинаций 10 однонуклеотидных полиморфизмов генов РАС, ВЦ и ФЭД у больных саркоидозом (142 больных).

Впервые описаны клинические проявления саркоидоза и сопутствующей патологии (АГ и её тяжесть, хроническая болезнь почек (ХБП), нарушения обмена углеводов и липидов) в зависимости от носительства полиморфных аллелей *AGT T704C*, *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A*, *ACE I/D*, *IL1 β G(-511)A*, *IL6 G(-174)C*, *TNF G308A*, *NOS3 G894T*, *MTHFR C677T*, *PAI-1 -675 5G/4G*.

Разработана прогностическая модель оценки вероятности неблагоприятного течения саркоидоза на основании комбинации генетических параметров.

Практическая значимость:

Определены распространенность аллелей и генотипов *AGT T704C*, *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A*, *ACE I/D*, *IL1 β G(-511)A*, *IL6 G(-174)C*, *TNF G308A*, *NOS3 G894T*, *MTHFR C677T*, *PAI-1 -675 5G/4G* у российских больных саркоидозом и в группе контроля (n=177), а также их ассоциации с избыточной МТ, метаболическими нарушениями, благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза.

С использованием модели логистической регрессии разработана формула, позволяющая по сочетанию полиморфных генотипов прогнозировать вероятность неблагоприятного течения саркоидоза и обосновать ранее начало терапии заболевания или отказ от неё.

Полученные данные могут использоваться для персонифицированного подхода к определению варианта течения саркоидоза, риска развития метаболических

нарушений и показаний к активной терапии саркоидоза.

Полученные результаты могут служить основой для дальнейшего изучения патогенеза саркоидоза, в т.ч. участие компонентов РАС, ВЦ и ФЭД, а также вклада генетических факторов в течение саркоидоза.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных саркоидозом наличие избыточной массы тела ассоциировано с более поздним дебютом заболевания, лабораторными признаками воспаления, поражением кожи и печени, а также с большей частотой и выраженностью коморбидных состояний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ХБП).
2. Существует связь между полиморфизмом *AGTR1* *A1166C* и развитием саркоидоза. Носительство генотипов *AGTR2* *1675 GG* и *GA*, *TNF* *308 GA*, *NOS3* *894 TT*, *PAI-1* *-675 4G4G* ассоциировано с неблагоприятным течением саркоидоза.
3. У больных саркоидозом носительство генотипов *AGTR1* *1166 AA*, *AGT* *704 TT* и *TC*, *PAI-1* *-675 5G4G*, *TNF* *308 GA* ассоциировано с избыточной массой тела; генотипа *IL1β* *-511 GG* – с выраженным ожирением ($ИМТ \geq 37$ кг/м²), а генотипов *AGTR1* *1166 AA*, *AGT* *704 CC*, *ACE* *II*, *NOS3* *894 GG* – с наибольшим спектром сопутствующей патологии и метаболических нарушений (артериальная гипертензия, ХБП, нарушения обмена углеводов, липидов и мочевой кислоты).

Внедрение результатов работы в практику. Результаты исследования используются на поликлиническом и стационарном этапах ведения больных саркоидозом врачами Университетской клинической больницы №3 (главный врач – к.м.н. В.В. Панасюк) и сотрудниками кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии (заведующий – д.м.н., профессор С.В.Моисеев) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова (и.о.заведующего – к.м.н. Краснова Т.Н.); внедрены в практику преподавания дисциплин внутренних болезней студентам ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Апробация работы состоялась 19 марта 2019 года на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО МГУ имени М.В.Ломоносова) и кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации доложены на международной конференции Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозов WASOG (Крит, 2018), одобрены к представлению в виде презентации на международной конференции Европейского респираторного общества ERS (Мадрид, октябрь 2019) и в виде устного доклада на XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, ноябрь 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 9 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций, 7 статей, индексируемых в RSCI (Web of Science Core Collection), 3 статьи в изданиях, индексируемых в наукометрических базах данных Web of Science и Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 - "внутренние болезни". Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно - пунктам 2,3,5 паспорта внутренние болезни.

Личный вклад автора. Автор принимал активное участие во всех этапах исследования: планировании исследования, постановке задач, поиске и анализе литературы, наборе и клиническом обследовании больных, формировании базы

данных, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, их обсуждении в научных публикациях и внедрении в практику. Автором освоена методика выделения геномной ДНК и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени для определения полиморфизма изучаемых генов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав – «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», практических рекомендаций, выводов, 2 приложений и списка литературы (содержит 242 источника, из которых 24 работы отечественных авторов). Работа иллюстрирована 55 таблицами и 28 рисунками.

База проведения исследования. Работа выполнена на базе кафедры внутренних болезней ФФМ (и.о.заведующего доцент к.м.н. Краснова Т.Н.) и отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова (заведующая доцент к.м.н. Л.М. Самоходская), а также клиники внутренних, профессиональных болезней и ревматологии им. Е.М. Тареева УКБ№3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (директор профессор д.м.н. С.В. Моисеев, главный врач к.м.н. В.В. Панасюк).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Саркоидоз: эпидемиология, этиология, патогенез, особенности течения, показания к терапии

Саркоидоз – системное заболевание неясной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных гранул в легких и других внутренних органах. В связи с отсутствием четких диагностических критериев эпидемиологические исследования заболеваемости саркоидозом сложно сравнивать между собой, в России на федеральном уровне не проведено ни одного подобного исследования. В отдельных регионах РФ за последние 10-15 лет заболеваемость саркоидозом колебалась в широких пределах от 1,6 до 73 случаев на 100 тыс. человек, что указывает на высокую вероятность как гипо-, так и гипердиагностики этой патологии [221]. Наиболее подробная эпидемиологическая информация в мировой литературе представлена работами из США. По данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного R.P. Vaughan и соавт., с 2010 по 2013 годы заболеваемость саркоидозом в США составила от 7,6 до 8,8 случаев на 100 тыс. человек в год. При этом авторы обнаружили существенную зависимость от пола (в 1,5-2 раза выше у женщин) и от расы (наибольшая заболеваемость характерна для афроамериканцев и наименьшая – для азиатов) [19]. По данным другого эпидемиологического исследования, проведенного P. Ungprasert и соавт., за период с 1946 по 2013 год в одном из штатов США средняя заболеваемость саркоидозом составила 10 случаев на 100 тыс. человек. На протяжении данного временного промежутка заболеваемость статистически значимо не изменялась, при этом в 97% случаев были поражены легкие и/или внутригрудные лимфатические узлы, у 18% больных были отмечены кожные проявления, поражения других органов диагностировали намного реже [189].

Основной характеристикой саркоидоза является нарушение иммунного ответа, приводящее к формированию эпителиоидноклеточных гранул. В связи со схожестью саркоидных гранул с туберкулезными долгое время этиологию заболевания связывали с неизвестным инфекционным агентом, однако в настоящее

время большее внимание уделяют иммунопатологическим и генетическим факторам [56, 218]. Отмечено наличие общих черт между саркоидными гранулемами и клеточными пролифератами, формирующимися у пациентов, страдающих некоторыми злокачественными опухолями, тяжелым клеточным иммунодефицитом, после терапии биологическими препаратами и воздействия бериллия [144].

Формирование саркоидных гранул связано с реализацией определенного типа неполноценного иммунного ответа на широкий спектр внешних факторов. Есть основания полагать, что причиной образования характерных для саркоидоза эпителиоидноклеточных гранул и всех связанных с ним реакций служит врожденный или приобретенный дефект Т-клеточного иммунного ответа [123, 239].

Примерно 4% случаев саркоидоза – семейные, что подразумевает наличие генетической предрасположенности [142]. В связи с чем, идентификация генов – участников реализации иммунного ответа при саркоидозе относится к одной из приоритетных задач, имеющих важное значение для более полного понимания природы данного заболевания и поиска новых подходов к его лечению [173].

Наибольшая встречаемость легочного саркоидоза, вероятно, связана с преимущественно респираторным распространением антигенов, запускающих пролиферацию эпителиоидных гранул. Хотя в настоящее время не показано четкой причинно-следственной связи между какими-либо инфекционными агентами и развитием саркоидоза, обнаружены корреляции между вероятностью его появления и их наличием [35]. Согласно мета-анализу 58 исследований, проведенному Т. Esteves и соавт. в 2016 году, наибольший риск развития саркоидоза связан с пропионовыми бактериями (ОШ = 18,8, 95% ДИ = 12,62 – 28,01), микобактериями (ОШ = 6,8, 95% ДИ = 3,73 – 12,39), боррелиями (ОШ = 4,82, 95% ДИ = 0,98 – 23,81) и вирусом герпеса 8 (ОШ = 1,47, 95% ДИ = 0,02 – 110,06) [54].

Для саркоидоза характерно самоограничивающееся течение. В половине случаев происходит спонтанная ремиссия в течение 2 лет, а у большинства пациентов – в

течение 5 лет. По прошествии пяти лет от постановки диагноза ремиссия наступает гораздо реже. В связи с этими особенностями течения выделяют острый (≤ 2 лет) и хронический ($\geq 3-5$ лет) фенотипы саркоидоза [18, 40, 127]. Также выделяют "рефрактерный саркоидоз", который прогрессирует, несмотря на лечение [20]. Основными проблемами при хроническом саркоидозе являются развитие фиброза (легочного и внелегочного), легочная гипертензия, стойкие инвалидизирующие нарушения и снижение качества жизни.

Для оценки тяжести течения саркоидоза используют данные клинической картины, лабораторных и инструментальных методов обследования, тогда как для прогноза заболевания важную роль отводят результатам компьютерной томографии, на основании которой традиционно выделяют следующие стадии саркоидоза:

Стадия 0 – отсутствие патологических изменений на томограмме;

Стадия I – двусторонняя лимфаденопатия;

Стадия II – двусторонняя лимфаденопатия и инфильтраты в лёгких;

Стадия III – инфильтраты в лёгких без внутригрудной лимфаденопатии;

Стадия IV – фиброз легочной ткани [60, 237].

Существует обратная связь между рентгенологической стадией и вероятностью самопроизвольного выздоровления [127, 197]. Медикаментозное лечение не показано пациентам при первой и второй стадиях саркоидоза в отсутствие симптомов и при стабильной функции лёгких, так как на этих стадиях высока вероятность спонтанного излечения [171]. Если улучшение рентгенологической картины не наступает в течение 3–6 месяцев, допустимо как назначение терапии, так и продолжение наблюдения [87]. По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования A. Pietinalho и соавт. в 1999 году, значимых преимуществ кортикостероидной терапии в сравнении с плацебо у пациентов с нулевой или первой стадией саркоидоза нет ни во время приёма препаратов, ни на протяжении пяти лет наблюдения [138]. Длительное наблюдение таких пациентов показывает, что более 95% из них имеют нормальную рентгенографическую картину грудной клетки спустя 10 лет после постановки

диагноза [124]. По данным исследования С.А. Терпигорева и В.А. Ильченко 2014 г., 85% больных с первой рентгенологической стадией саркоидоза в отсутствие узелковых затемнений легочной ткани на КТ выздоравливают вне зависимости от проводимой терапии, лечение системными ГКС больных с этой стадией саркоидоза не оказывает влияния на его течение [238].

Лечение должно быть начато в случае ухудшения самочувствия, прогрессирующего течения второй или третьей стадии заболевания, появления признаков значимых функциональных нарушений, либо при наличии серьёзных внелёгочных проявлений [239]. Терапия системными ГКС, по мнению экспертов, остаётся основой лечения и является обычной практикой у таких пациентов [135, 159]. Так, для пациентов с II–IV стадиями саркоидоза, имеющих лёгочную симптоматику, существуют убедительные доказательства их эффективности [64, 139, 204]. В пользу проведения терапии в этих случаях говорит не только улучшение лёгочной функции в результате неё, но и сохранение этого эффекта, по меньшей мере, на протяжении пяти лет после ее прекращения [139]. Paramothayan и соавт. провели мета-анализ 13 исследований, включавших данные 1066 пациентов, получавших системные ГКС в течение 6–24 месяцев, улучшения по данным рентгенографии лёгких были достигнуты у пациентов со II–III стадиями саркоидоза, получавших стероидную терапию [135].

Вместе с тем, при отмене системных ГКС часто наблюдается рецидив саркоидоза. Существует мнение, что гранулематозный ответ при саркоидозе представляет собой попытку организма удалить предполагаемый антиген, причём если антиген устранен, гранулематозная реакция прекратится. Хотя ГКС разрешают гранулематозное воспаление, они могут помешать самому процессу клиренса антигена [87] и оставшийся после отмены терапии антиген приведет к иммунной реакции в виде возобновления гранулематозного воспаления [66, 145]. Опасность необоснованного назначения ГКС кроется также в широком спектре их побочных эффектов, в первую очередь, обусловленных метаболическими нарушениями – развитие или усугубление течения ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других состояний, в конечном итоге влияющих

на качество и продолжительность жизни пациентов [41, 88, 220]. Таким образом, назначение терапии в каждом конкретном случае требует тщательного взвешивания потенциальных рисков и пользы. Рекомендуется избегать назначения системных ГКС, если имеется большой шанс самопроизвольного излечения, а в случае рецидивирующего течения отдавать предпочтение комбинированной терапии с цитостатиками, минимизируя дозу ГКС [192].

При тяжёлом и прогрессирующем саркоидозе лёгких пациенту может потребоваться трансплантация [203], посттрансплантационные исходы мало отличаются при саркоидозе и других заболеваниях лёгких [8, 164, 165]. Хотя имеются сведения о рецидиве неказеозных гранулём в трансплантате, они не сопровождаются клиническими проявлениями [15, 158].

Для более достоверной оценки активности саркоидоза были разработаны две шкалы активности саркоидоза, с помощью которых можно выяснить необходимость и долгосрочность (более 12 месяцев) медикаментозного лечения [141, 201]. Впрочем, ни одна из этих шкал не получила широкого распространения, поэтому поиск новых маркёров активности и поиск признаков необходимости медикаментозного лечения остаётся актуальным вопросом для дальнейших исследований.

Учитывая отсутствие международно принятой и патогенетически обоснованной схемы лечения саркоидоза [89, 183], информация о целесообразности выбора того или иного плана ведения для конкретного пациента с саркоидозом может иметь большое клиническое значение.

На течение саркоидоза может влиять наличие определенных коморбидных состояний, в т.ч. метаболических нарушений. Так, показано, что недостаток витамина D и гормональная недостаточность яичников повышают риск развития саркоидоза [157]. В нескольких работах показано существование связи саркоидоза с ожирением [113, 137, 191]. Патологическим изменениям, развивающимся на фоне ожирения, посвящено большое количество исследований. Показана связь ожирения со многими заболеваниями, ухудшением течения болезней сердечно-сосудистой системы и почек [234]. При этом найдены гены с высокой

пенетрантностью, ассоциированные с развитием морбидного ожирения [28]. Роль ожирения при саркоидозе может быть объяснена провоспалительным действием лептина, вырабатываемого адипоцитами. Исходя из особенностей иммунопатологической реакции при саркоидозе, можно предположить, что изменение состава или структуры цитокинов, клеточных рецепторов, состояния эндотелия и некоторых других важных параметров может повлиять на течение заболевания [93]. Определив спектр ассоциированных полиморфных вариантов генов можно рассчитать риски ухудшения состояния пациента и необходимость более интенсивного лечения.

1.2. Генетические факторы при саркоидозе

Саркоидоз, как и многие другие заболевания с иммуновоспалительным механизмом развития, не является результатом одного строго определенного генетического нарушения, но может быть связан с полиморфизмом нуклеотидных последовательностей ДНК человека [56].

Выявлены аллельные варианты, ассоциированные с острым дебютом саркоидоза (синдром Лефгрена) и без него [70, 206]. Наибольшее число исследований посвящено поиску аллельных вариантов генов *HLA*, связанных с развитием саркоидоза. С синдромом Лефгрена ассоциировано несколько вариантов *HLA*: *HLA-DRB1*03*, **0301*, *-DQB1*0201* [68, 69, 155, 196].

Недавние исследования показали, что пациенты с аллелью *HLA DRB1*03* и без аллелей *DRB1*11* и/или *DRB1*12* имеют более хороший прогноз [24]. Примерно половине *HLA DRB1*03*-негативных пациентов с синдромом Лефгрена, потребовалась системная терапия длительностью более двух лет после постановки диагноза. Почти у каждого *DRB1*03*-положительного пациента саркоидоз разрешился в течение двух лет, причём терапия ГКС не оказала влияния на прогноз пациентов из этой группы [70].

Независимо от аллелей *HLA*, с синдромом Лефгрена ассоциированы одонуклеотидные полиморфные варианты гена трансаактиватора *MHCII*: rs3087456 и rs11074932. С саркоидозом без синдрома Лефгрена связаны аллельные

варианты *HLA-DRB1**14, *12, *10 [151, 156, 196, 206]. В целом генетика *HLA* при саркоидозе хорошо изучена, ОШ развития заболевания при разных вариантах гена колеблется в пределах от 1,5 до 12,5 в зависимости от места проведения исследования и национальности вошедших в него пациентов. Кроме того, некоторые генетические маркеры связаны с более тяжелым течением легочного саркоидоза и персистенцией заболевания [31, 173].

Помимо *HLA*, показана связь саркоидоза с полиморфными вариантами генов *BTNL2* (butyrophilinlike 2 gene, бутирофилин-подобный ген 2), который ингибирует активацию Т-лимфоцитов, а инактивирующие мутации в этом гене приводят к аутоиммунным реакциям и саркоидозу [58, 128, 193]. Показана связь полиморфных вариантов гена *SLC11A1* (кодирует макрофагальный мембранный белок, участвующий в активации клетки), генов *TNF α* и *TNF β* [161], гена *TGF- β 1* [129] и *IL-23*, стимулирующего Т-хелперы-17 и связанный со многими аутоиммунными заболеваниями [86] и генов некоторых других цитокинов [56].

1.3. Патологическое влияние избыточной массы тела на организм человека

Среди всех метаболических расстройств ожирение занимает особое место. В последние десятилетия изменение образа жизни привело к взрывному росту числа людей с патологически высокой массой тела [225, 233]. С одной стороны, избыточный вес связан с дислипидемией, которая непосредственно приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу, инсулинорезистентности, желчнокаменной болезни, жировой дистрофии печени, сердца и других внутренних органов [52, 234]. С другой стороны, пролиферация жировой ткани приводит к гормональному дисбалансу и активации воспалительных процессов. Кроме того, ожирение способствует развитию остеоартрита, ночного апноэ, артериальной гипертензии, почечной недостаточности, рака молочной железы и эндометрия [28].

Основной гормон, выделяемый адипоцитами – лептин, контролирующий пищевое поведение человека. Хорошо изучено центральное действие лептина, связанное с чувствами насыщения и голода. Однако более подробные исследования

показали, что лептин является регулятором энергетического обмена во всех тканях организма, и особенное значение этот процесс имеет в балансировании иммунного ответа [28]. Рецепторы к лептину найдены на моноцитах, гранулоцитах, NK-клетках и Т-лимфоцитах, при этом рецептор проявляет структурное и функциональное сходство с рецептором к интерлейкину-6. Действуя на эти мишени лептин вызывает активацию фагоцитоза, продукцию цитокинов и другие изменения иммунных процессов [137]. Показано, что в качестве воспалительного цитокина при ожирении он способствует развитию жировой болезни печени и инсулинорезистентности. Высокий уровень лептина наблюдают при воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваниях, что указывает на его глубокую связь с патогенезом нарушений иммунитета. В рамках феномена, называемого липотоксичностью, развивается системное воспаление, изменяющее гомеостаз всех ключевых маркеров иммунной системы: интерлейкинов, в частности, -1 и -6, TNF- α и многих других [210]. Также лептин может стимулировать индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF1 α), который играет решающую роль в формировании фиброза, напрямую связан с прогрессированием метаболической дисфункции при наличии гипоксии [179].

Ключевую позицию в патогенезе ожирения занимает эндотелиальная дисфункция, общий патогенетический компонент большинства сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний [228–230, 232, 240]. При избыточной массе тела в силу действия всех вышеперечисленных факторов нарушаются целостность эндотелиального покрова, экспрессия эндотелиальной NO-синтазы и молекул клеточной адгезии [32]. Можно ожидать, что склонность к развитию хронических заболеваний сосудов и клинически значимому нарушению обмена липидов имеют общие генетические предпосылки [29]. Генетика ожирения активно изучается, и сейчас найдены сотни полиморфных вариантов, ассоциированных с избыточной массой тела и коморбидными состояниями. Интересно, что схожие маркеры могут быть связаны и с течением саркоидоза [59].

1.4. Связь между саркоидозом и избыточной массой тела

Распространенность избыточной МТ и ожирения в мире неуклонно растёт. Российская Федерация также не является исключением. В середине девяностых годов 20 века распространенность ожирения составляла $8,7 \pm 0,4\%$ для мужчин и $23,2 \pm 0,5\%$ для женщин, тогда как по результатам исследования ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проведённого в 2012-2013 гг. — уже 26,9% и 30,8% для мужчин и женщин, соответственно [219].

Жировая ткань обладает общей провоспалительной активностью, поэтому показана ассоциация избыточной МТ с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системный склероз, псориаз и псориатический артрит, аутоиммунный тиреоидит [195]. Также ведутся активные исследования влияния ожирения на риск возникновения саркоидоза и его клиническое течение. Так, Р. Ungprasert и соавт. сравнили индексы массы тела (ИМТ) у 313 больных саркоидозом и 200 здоровых людей. Для того, чтобы минимизировать влияние кортикостероидов на индекс массы тела, учитывали вес и рост пациентов, измеренные в пределах либо одного года до постановки диагноза, либо трёх месяцев после. Из 313 больных саркоидозом 129 (41%) страдали ожирением, 103 (33%) — имели избыточную массу тела и 81 (26%) — имели нормальный/низкий ИМТ. Среди 200 людей из контрольной группы 47 (24%) страдали ожирением, 82 (41%) имели избыточный вес и 71 (36%) имели нормальный/низкий ИМТ. Отношение шансов саркоидоза при сравнении пациентов с избыточным весом с нормальным/низким ИМТ составило 1,12 (95% ДИ 0,72-1,75). Отношение шансов саркоидоза при сравнении пациентов с ожирением с нормальным/низким ИМТ составило 2,54 (95% ДИ 1,58-4,06). Отношение шансов саркоидоза при сравнении пациентов с ожирением с лицами без ожирения составило 2,38 (95% ДИ 1,60-3,56). Внесение поправок на курение и этническую принадлежность не повлияло на результаты (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,62-3,80) [191]. Y.C. Cozier и соавт. исследовали вероятность развития саркоидоза в связи с ожирением в популяции темнокожих женщин США за период с 1995 по

2011 год. Они зафиксировали 454 случая саркоидоза, при этом ИМТ больше 30 кг/м² оказался связан с увеличением вероятности заболеть саркоидозом в 1,4 раза [42].

B.S. Gvozdenović и соавт. в исследовании случай-контроль изучили влияние ожирения у пациентов с саркоидозом на субъективное ощущение собственного состояния здоровья. Всего за период с 2008 по 2009 год было включено 184 пациента с саркоидозом и столько же человек для контрольной группы. Авторы обнаружили, что количество людей с ИМТ выше 25 кг/м² статистически значимо больше среди пациентов с саркоидозом, чем среди здоровых добровольцев (χ^2 37,675, $p < 0,01$), и что пациенты с саркоидозом имеют выше вероятность наличия избыточной массы тела (ОШ = 1,18, 95% ДИ = 1,07 – 1,3, $p < 0,05$). Авторы в своей работе пришли к заключению, что снижение качества жизни и функционального состояния легких у пациентов с саркоидозом усугубляется при наличии ожирения, а снижение массы тела может улучшить спирометрические показатели [73]. Ожирение при саркоидозе может хуже поддаваться коррекции из-за применения кортикостероидов, общего психоэмоционального фона, сопутствующих хронических заболеваний и возможных осложнений, например, при проведении бариатрических операций [43, 44, 91].

Избыточная МТ часто связана с комплексом патологических нарушений: дислипидемией, инсулинорезистентностью, повышенным артериальным давлением, которые объединяют в понятие метаболического синдрома [223]. Общим патологическим звеном этих патологий является эндотелиальная дисфункция: повреждение эндотелия по действием различных факторов, приводящая к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, высокой тромбогенности и воспалению [28]. В ряде исследований показано, что развитие и течение саркоидоза также зависит от состояния эндотелия сосудов. G. Siasos и соавт. исследовали состояние артериальных сосудов 87 пациентов с саркоидозом, столько же человек вошло в контрольную группу. Они обнаружили, что у больных саркоидозом по сравнению с контрольной группой статистически значимо ($p < 0,01$) снижена скорость поток-зависимой вазодилатации в сосудах верхней конечности

(маркер эндотелиальной дисфункции), значимо ($p < 0,05$) повышен индекс аугментации (предиктор развития сердечно-сосудистых событий). Последний также значимо коррелировал с повышением содержания в крови провоспалительных маркеров TNF α и ICAM-1 ($R = 0,37$, $p < 0,01$) [166]. Ранее С. Letizia и соавт. измерили ряд маркеров воспаления и состояния сердечно-сосудистой системы у 20 пациентов с саркоидозом. Они обнаружили, что по сравнению со здоровыми людьми у больных саркоидозом статистически значимо ($p < 0,05$) увеличиваются концентрации эндотелина-1, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [102]. Эндотелин-1 и АПФ являются важными маркерами эндотелиальной дисфункции и оказывают вазоконстрикторный эффект. В покое эндотелий выделяет как вазоконстрикторы, так и вазодилататоры, однако при развитии эндотелиальной дисфункции баланс сдвигается в сторону последних, что негативно сказывается на общем состоянии сердечно-сосудистой системы.

Также доказательства важной роли эндотелиальной дисфункции при саркоидозе получили I. Mochizuki и соавт. Проведя электронно-микроскопическое исследование сосудов легких в биоптатах пациентов, страдающих саркоидозом, они обнаружили множественные повреждения цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов, увеличение количества адгезированных эозинофилов и тромбоцитов, внутриклеточное накопление капель липидов. При световой микроскопии выявлены признаки альвеолита и патологическая экссудация на значительном удалении от гранулем, а при иммуногистохимическом исследовании показано повышение экспрессии фактора фон Виллебранда, активатора агрегации тромбоцитов [118]. Ранее эта группа исследователей обнаружила, что накопление липидных капель в цитоплазме эндотелиоцитов сопровождается мобилизацией митохондрий и клеточным отеком [119]. Также у больных саркоидозом во многих случаях обнаруживают повышение концентрации в крови антител к эндотелиальным антигенам, которые обычно связаны с системными васкулитами и коллагенозами [83]. Гусова З.Р. и соавт. изучили изменение иммунной системы у пациентов с ожирением. У пациентов с ожирением третьей степени отмечалось

повышение сывороточных концентраций TNF α , IL-4, IL-6 и IL-17 [222].

1.5. Влияние компонентов сигнальных систем и полиморфизма их генов на течение саркоидоза

Активность саркоидоза во многом определяется степенью активации различных компонентов иммунной системы. Одну из ведущих ролей при этом играют сигнальные пути, изменяющие поведение различных участников иммунной реакции. Наиболее очевидными являются цитокины, в том числе интерлейкины, факторы некроза опухолей, интерфероны. Генетический полиморфизм цитокинов и их рецепторов оказывает значительное влияние на течение множества заболеваний, в том числе саркоидоза.

Среди сигнальных систем, участвующих в реализации иммунных реакций, можно выделить «неклассические», роль которых активно обсуждают в последние годы. В основном они известны по регуляции нормальных функций организма, однако не меньшее значение они имеют в процессах иммунитета. Так, влияние ренин-ангиотензиновой системы (РАС) также распространяется на возникновение и течение аутоиммунных заболеваний. Системное воспаление при хронических заболеваниях приводит к дисфункции эндотелия [34], другим важным звеном в патогенезе которой является нарушение баланса ангиотензина II и оксида азота [53]. Ангиотензин, помимо прочего, вызывает цитокин-опосредованное повреждение почечной ткани и, как следствие, ХБП [154].

1.5.1. Ренин-ангиотензиновая система и её влияние на течение саркоидоза

РАС играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, сосудистых заболеваний и почечной недостаточности. В последние десятилетия увеличивается количество свидетельств о важном значении, которое РАС имеет в реализации иммунного ответа и системных заболеваниях. Ренин является ферментом, который синтезируется почками, накапливается клетками юктагломерулярного аппарата и выделяется в ответ на ишемию почки, изменение концентраций электролитов в дистальном канальце нефрона либо под

воздействием симпатической нервной системы [12]. Ангиотензиноген секретируется печенью. Ренин превращает циркулирующий в кровотоке сывороточный белок ангиотензиноген в ангиотензин I, обладающий небольшим вазоконстрикторным эффектом. При прохождении крови через лёгкие ангиотензин I под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II является сильным вазоконстриктором и путём прямого действия на почки уменьшает экскрецию хлорида натрия и воды, что приводит к кратковременному повышению артериального давления. Также ангиотензин II стимулирует секрецию надпочечниками альдостерона, который действует на дистальные каналцы и увеличивает реабсорбцию хлорида натрия, обеспечивая более продолжительное повышение артериального давления. Ангиотензин II оказывает эти эффекты путём связывания с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа (AGTR1). Считается, что действие на AGTR1 приводит к вазоконстрикции, активации симпато-адреналовой системы, гипертрофии кардиомиоцитов, ремоделированию сосудов и миокарда. Также существуют рецепторы к ангиотензину II второго типа (AGTR2). Про эти рецепторы известно меньше, но считается, что они опосредуют эффекты, во многом противоположные влиянию AGTR1: препятствуют пролиферации, стимулируют апоптоз, вазодилатацию, экскрецию натрия и снижение артериального давления [152].

а. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, ACE)

С точки зрения прогнозирования развития и течения саркоидоза большой интерес представляет АПФ – экзопептидаза, синтезируемая клетками эндотелия и отвечающая за конверсию декапептида ангиотензина I в октапептид ангиотензин II, что приводит к вазоконстрикции и увеличению синтеза альдостерона. АПФ играет центральную роль в регулировании значений артериального давления. АПФ локализуется на клеточных мембранах эндотелия сосудов многих органов, но наибольшая его концентрация характерна для лёгких, поэтому значительная часть ангиотензина II образуется при прохождении крови через лёгкие.

Lieberman впервые обратил внимание на клиническую роль сывороточного АПФ при саркоидозе. В его исследовании, посвящённом изучению причин

повышения артериального давления у пациентов с хроническими заболеваниями лёгких, показана высокая активность АПФ у пациентов с саркоидозом [103]. Чуть позже этот же учёный вместе с соавторами описал снижение активности АПФ при приёме кортикостероидов [105]. Затем было показано, что существует значимая корреляция активности АПФ с клиническим течением саркоидоза [149]. Mizuno и др. изучили эффекты каптоприла у пациентов с активным течением саркоидоза и пришли к выводу, что каптоприл снижает активность АПФ с последующим снижением концентрации альдостерона и артериального давления [117]. Кроме того, показано, что АПФ является важным патологическим фактором при саркоидозе и может быть связан с развитием эндотелиальной дисфункции [48].

Считается, что за повышенную активность сывороточного АПФ при саркоидозе ответственна моноцитарно-макрофагальная система, за счёт которой и формируются саркоидные гранулёмы. Предшественниками тканевых макрофагов являются циркулирующие в крови моноциты. Они почти не содержат АПФ, однако способны синтезировать этот фермент *in vitro* [177]. Основными источниками повышенной секреции АПФ, по всей видимости, являются эпителиоидные и гигантские клетки саркоидных гранулём, образующиеся из тканевых макрофагов, поэтому концентрация этого фермента может отражать тяжесть гранулематозного поражения [108, 162, 167]. При лечении кортикостероидами активность АПФ снижается [49, 92, 177]. Существует чёткая зависимость между дозировкой кортикостероидов и активностью сывороточного АПФ. У большинства пациентов активность АПФ значительно снижается при приёме 15 и более мг преднизолона в сутки, что сопровождается выраженным улучшением клинической картины заболевания [177].

В настоящее время АПФ используется как маркер диагностики и мониторинга активности саркоидоза [39, 46]. Чувствительность концентрации АПФ как маркера саркоидоза в различных клинических исследованиях варьирует от 41% до 100%, а специфичность составляет 83–99% [11, 94, 99, 104, 106, 132, 147, 176, 177, 190].

Считается, что ингибиторы АПФ влияют на сывороточную концентрацию

АПФ, поэтому если пациент с саркоидозом принимает эти препараты, сывороточная концентрация этого маркера не даёт достоверной информации о течении саркоидоза и не может служить маркером [39]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II не влияют на активность АПФ, что делает возможным использование концентрации АПФ в сыворотке в качестве маркера течения саркоидоза у пациентов, получающих эти препараты [22].

Ген ACE расположен на длинном плече 17 хромосомы (17q23.3), состоит из 26 экзонов и экспрессируется преимущественно в тонкой кишке и легких. Существует ряд работ, указывающих на связь полиморфных вариантов гена *ACE* с риском развития саркоидоза. G. Song и соавт. провели мета-анализ 17 исследований, посвященных **полиморфизму ACE I/D** (rs1799752, rs4340, rs13447447 или rs4646994) и включавших данные 1556 больных саркоидозом и 2381 контрольного случая. Данный полиморфный вариант отражает вставку и делецию Alu-элемента (короткой последовательности ДНК, SINE, длиной 285 пар нуклеотидов) в интроне гена *ACE*. Носительство аллели *D* оказалось статистически значимо связано с саркоидозом (ОШ = 1,206, 95% ДИ 1,049 – 1,386, $p = 0,009$) с поправкой на этническую принадлежность: генотипы *DD+ID* связаны с саркоидозом среди восточных азиатов (ОШ = 1,342, 95% ДИ 1,041 – 1,729, $p = 0,023$), генотип *DD* – у европейцев (ОШ = 1,215, 95% ДИ = 1,01 – 1,462, $p = 0,039$) [170].

Также показано, что у людей с генотипом *DD* чаще встречается гипертрофия левого желудочка [16]. Кроме того, Yu и соавт. обнаружили значимую корреляцию между наличием аллели *D* и генотипа *DD* и возникновением терминальной почечной недостаточности у пациентов с диабетом второго типа [211]. При генотипе *II* больше риск заболеть псориазом с ранним началом — ОШ 1,88 (ДИ 1,12-3,15, $p = 0,016$) [202].

б. Ангиотензиноген, ангиотензин (AGT)

Ангиотензин II является наиболее активным компонентом РАС и образуется из белка ангиотензиногена в 2 последовательных этапа, как было описано выше. Ангиотензин II регулирует синтез множества провоспалительных

агентов, ассоциированных с саркоидозом и рядом других заболеваний, например TNF α и IL-6 [152]. Ген **AGT** расположен на длинном плече 1 хромосомы (1q42.2), состоит из 5 экзонов, 4 интронов и экспрессируется преимущественно в печени, а также головном мозге, желчном пузыре, сердце и почках. Наиболее изучены два однонуклеотидных полиморфизма гена: rs699 (**AGT T704C**) и rs5051 (**AGT G(-6)A**).

Замена нуклеотида тимина (T) на цитозин (C) в позиции 704 (rs699) во втором экзоне кодирует замену метионина на треонин в 268-й позиции белка, что ассоциировано с более высокими концентрацией ангиотензина в плазме, артериальным давлением и риском связанных заболеваний [84]. Как минимум в двух популяциях европеоидов показано увеличение риска преэклампсии у носителей аллели C [9, 200], однако для одной из популяций африканцев такой связи не наблюдалось [77]. Кроме того, сочетание *TT* rs4311, *DD* rs4343 и *CC* rs699 увеличивает риск диабетической нефропатии в 4 раза [4]. В исследовании Таратиной и соавт., посвящённом изучению связи полиморфных вариантов различных генов и тяжести фиброза печени и портальной гипертензии у пациентов с хроническим гепатитом C, было установлено, что при генотипе *TT* rs699 вероятность формирования синдрома портальной гипертензии ниже ($p=0,036$) [236].

Полиморфизм rs5051 встречается реже, но тесно связан с мутацией rs699 и располагается в соседней области промотора гена ангиотензиногена, поэтому данный полиморфизм также ассоциирован с более высокой частотой артериальной гипертензии и осложнений, вызванных гипертонической болезнью [4]. В австралийском когортном исследовании, включившем 350 пациентов, было показано, что аллель *A* rs5051 также ассоциирован с более высоким риском болезни Крона: ОШ 2,38 (ДИ 1,32-4,32, $p=0,007$) [78]. В исследовании Таратиной и соавт. у пациентов с декомпенсацией портальной гипертензии вследствие хронического гепатита C более часто встречалась аллель *A* полиморфизма rs5051, по сравнению с пациентами с компенсированной фазой синдрома (50 и 33,3% соответственно, $p=0,06$); при исключении из модели общепопуляционных факторов риска развития портальной гипертензии, возраста и индекса массы тела, именно генотип *AA* rs5051

стал наиболее весомым генетическим фактором формирования портальной гипертензии (статистика Вальда $\chi^2 = 6,07$) [236].

в. Ангиотензиновые рецепторы первого типа (AGTR1)

AGTR1 локализуется преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга и опосредуют основные эффекты ангиотензиногена II через разрушение фосфоинозиотида путём стимуляции фосфолипазы C, что приводит к высвобождению внутриклеточного ионизированного кальция, активации потенциал-зависимых кальциевых каналов и снижению активности аденилатциклазы [12]. Ген **AGTR1** находится на длинном плече третьей хромосомы (3q24), состоит из 5 экзонов и экспрессируется преимущественно в плаценте, жировой ткани, печени и надпочечниках. Известно более 50 однонуклеотидных полиморфизмов данного гена, наиболее изученным из которых является rs5186 (**AGTR1 A1166C**) – замена аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1166, в нетранслируемом участке на 3' конце гена [17]. Данный участок является цис-регуляторным сайтом, распознаваемым специфической микроРНК (miR-155). При описываемой нуклеотидной замене нарушаются комплементарность пар оснований и взаимодействие цис-элемента с miR-155, что приводит к уменьшению супрессивного влияния микроРНК на трансляцию и соответствующему увеличению плотности AGTR1.

Носительство аллели C (rs5186) ассоциировано с повышенным риском эссенциальной гипертензии в европейских популяциях: ОШ = 7,3 (у гомозигот CC в сравнении с генотипами AC и AA, ДИ: 1,9–31,9, $p = 0,0015$ [27, 198]. Отмечено, что данная взаимосвязь встречается не во всех популяциях: так, в китайской популяции наблюдалась склонность к артериальной гипертензии у людей с наличием аллели C [85], а в японской популяции такой закономерности выявлено не было [134]. Женщины-носители данной аллели также более склонны к гипертензии беременных [126].

Тем не менее, rs5186, по-видимому, не влияет на риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). На основе мета-анализа исследований, опубликованных до

июня 2008 года и охватывающих более 20 000 случаев сердечно-сосудистой патологии, был сделан вывод об отсутствии каких-либо значимых ассоциаций между наличием данного полиморфизма и предрасположенностью к ИБС [209].

Обнаружение полиморфизма в гене *AGTR1* натолкнуло исследователей на предположение, что существует связь между *rs5186*, сывороточным уровнем АПФ и клиническим течением саркоидоза. Y. Takemoto и соавт. наблюдали увеличенную активность АПФ у пациентов с саркоидозом, которые имели аллель *1166C AGTR1*. В том же исследовании учёные выяснили, что данный вариант встречается одинаково часто у пациентов с саркоидозом и у здоровых людей из контрольной группы [181].

Позже Н. Biller и др. показали, что гомозиготные генотипы данного полиморфизма более распространены у больных саркоидозом: генотип *CC* встречался при саркоидозе у 11,6% пациентов и у 9,2% здоровых людей, а генотип *AA* встречался у 61,1% больных саркоидозом и у 47,3% здоровых людей. При этом, гетерозиготный генотип при саркоидозе имелся у 27,4% больных и чаще встречался у мужчин, а у здоровых людей из контрольной группы — в 43,5% случаев ($p = 0,024$). Интересно, что сочетанное наличие генотипа *ACE ID* и гетерозиготного генотипа *AGTR1 1166 AC* сравнительно редко встречалось у больных саркоидозом, и это может говорить о том, что сочетание гетерозиготных генотипов *ID* и *AC* предупреждает развитие саркоидоза [23].

г. Ангиотензиновые рецепторы второго типа (AGTR2)

Считается, что *AGTR2* опосредуют эффекты, отличные и часто противоположные эффектам, которые запускаются при взаимодействии ангиотензина II с рецепторами первого типа. *AGTR2* скудно представлены в здоровой ткани, и их экспрессия увеличивается при повреждении, что обеспечивает эндогенную защиту от воспаления, окислительного стресса и апоптоза [90]. Одним из наиболее хорошо изученных полиморфных вариантов гена *AGTR2 G1675A* (*rs1403543*). По данным Y. Takemoto и соавт., существует значимая корреляция между наличием данного полиморфизма и заболеваемостью туберкулёзом, в сравнении со здоровыми людьми из группы контроля ($\chi^2 = 45,02$,

$p < 0,001$), но достоверной разницы между заболеваемостью саркоидозом и наличием данного полиморфизма не было выявлено ($\chi^2 = 5,88$, $p = 0,208$) [181].

1.5.2. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе саркоидоза

Хотя на сегодняшний день нет исследований, посвящённых роли эндотелиальной дисфункции при саркоидозе, множество клинических и лабораторных исследований посвящены свойствам эндотелия при различных интерстициальных болезнях легких, а также при фиброзе лёгких, который может формироваться у больных в исходе саркоидоза [1, 5, 74, 75, 168, 175, 205]. Известно, что ряд цитокинов, вовлечённых в патогенез фиброза лёгких, также играет ключевую роль в формировании атеросклеротических бляшек [1, 36]. В различных экспериментах и клинических исследованиях было показано, что эндотелиальная дисфункция может являться не только следствием, но и одним из механизмов фиброза лёгких в рамках патогенеза различных форм интерстициальных болезней лёгких, в том числе, саркоидоза [194]. В ответ на гипоксию, воздействие провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода нарушается равновесие между защитными (оксид азота, простациклин I_2) и повреждающими эндотелий (супероксидный анион, эндотелин-1, тромбоксан A_2) факторами [226].

Эндотелиальная дисфункция, включающая нарушение вазомоторной функции и свертываемости крови, увеличение сосудистой пролиферации, тесно связана с развитием атеросклероза и предшествует его клиническим проявлениям [65]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, которое главным образом обусловлено снижением биодоступности оксида азота (NO), является функциональной характеристикой эндотелиальной дисфункции и ранним ключевым шагом в патогенезе атеросклероза. Нарушение вазодилатации может возникать из-за уменьшенной продукции NO, дефицита субстрата или кофакторов, либо из-за усиленной инактивации NO. Эндотелиальная дисфункция возникает не только в крупных артериях, но представляет собой системное нарушение, которое затрагивает и периферическое кровеносное русло [133].

а. Оксид азота

Оксид азота является важным веществом, регулирующим тонус сосудов лёгких и оказывающим про- и противовоспалительные эффекты, обеспечивающим передачу нервных импульсов и лизис опухолевых клеток. Он синтезируется путём окисления L-аргинина в цитруллин в респираторном эпителии, макрофагах, нейтрофилах, сосудистом эндотелии, гладкомышечных клетках тучных клеток и тромбоцитах. Синтаза оксида азота (NOS) — фермент, отвечающий за продукцию NO, подобен цитрохром-Р-450-редуктазе, состоит из двух одинаковых субъединиц [227] и существует в трёх изоформах. Нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS) изоформы экспрессируются постоянно и отвечают за выработку NO в здоровом организме. Увеличение их активности, вызываемое напряжением сдвига, гипоксией и действием интерферона γ , по всей видимости, не ответственно за значительное увеличение синтеза оксида азота, характерное для воспалительного ответа. Ген eNOS – NOS3 – расположен на q-плече 7-й хромосомы (7q35-36) и состоит из 26 экзонов. Один из наиболее активно изучаемых его полиморфных вариантов – rs1799983 (NOS3 G894T, также известный как Glu298Asp или E298D), замена гуанина (G) на тимин (T) в 7-м экзоне, приводящая к замене остатка глутаминовой кислоты на аспаргиновую в 298 позиции белковой последовательности. У носителей генотипа *TT* изменяется стабильность, период полувыведения и активность eNOS и увеличивается концентрация метаболитов NO [199]. В исследовании, в котором приняли участие 50 африканских женщин, было выявлено, что генотипы *GT* и *TT* ассоциированы с двухкратным риском преэклампсии ($p = 0,006$) [77]. Мета-анализ 26 исследований, включивший в общей сумме 9867 пациентов, показал, что носители генотипа *TT* имеют увеличенный риск ишемической болезни сердца: ОШ = 1,31 (ДИ: 1,13-1,51) [33]. По данным исследования О.В. Таратиной и соавт., среди больных хроническим гепатитом С с компенсированной портальной гипертензией чаще встречался гетерозиготный генотип *GT*, чем у пациентов без портальной гипертензии: 61,9% и 33,7%, соответственно, $p = 0,045$; ОШ *GT* = 3,2 [95% ДИ 1,21–8,44]. Реже у пациентов с портальной гипертензией встречались гомозиготные генотипы *GG* и *TT*, уровень

достоверности различий распределения всех трёх генотипов — $p = 0,036$ [236].

Индукцибельная NO-синтаза (iNOS) регулируется различными цитокинами и отвечает за продукцию NO в процессе воспалительного ответа. Такие цитокины, как фактор некроза опухолей альфа ($TNF\alpha$) и интерферон гамма ($IFN\gamma$) ассоциированы с активным воспалением в лёгочной ткани при саркоидозе, а также стимулируют индуцибельную NO-синтазу (iNOS). Целью исследования Moodley и соавт. стало определение наличия зависимости между концентрацией оксида азота в выдыхаемом воздухе и активностью iNOS в образцах ткани лёгких по данным иммуногистохимического исследования. Концентрация NO в выдыхаемом воздухе была повышена у пациентов с недавно диагностированным саркоидозом и составила: $9,8 \pm 0,4$ (среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего) у пациентов с саркоидозом против $4,1 \pm 0,2$ частей на млн у 21 здорового человека из контрольной группы, $p < 0,001$. Концентрация NO значительно снижалась после шести недель терапии ГКС до $5,9 \pm 1,4$ частей на млн; $p < 0,01$. Значимой корреляции между выдыхаемым NO и другими маркерами активности заболевания не было выявлено. Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало активность iNOS в клетках эпителия дыхательных путей и гранулём. Повышение количеств выдыхаемого NO могло быть результатом повышения экспрессии индуцибельной NO-синтазы. Падение концентрации выдыхаемого оксида азота может отражать ингибирование iNOS в респираторном эпителии и гранулёмах под воздействием ГКС [121]. В последствии Ziora и др. опровергли зависимость увеличения количества выдыхаемого NO от активности саркоидоза. Средняя концентрация NO у пациентов с саркоидозом была значимо выше, чем в контрольной группе ($6,7 \pm 0,50$ частей на млн против $5,17 \pm 0,73$). Однако не наблюдалось достоверных отличий концентраций NO у пациентов с I, II и III рентгенографическими стадиями (6,53, 7,32 и 6,24 частей на млн, соответственно). Кроме того, концентрация NO не зависела от активности заболевания, не коррелировала с показаниями к терапии и с составом бронхоальвеолярной жидкости [216].

6. Метилентетрагидрофолатредуктаза

Известно, что при повреждении сосудов часто имеет место повышение концентрации гомоцистеина, серосодержащей аминокислоты, образующейся при метаболизме метионина, и снижающей биодоступность NO. Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) — белок, катализирующий превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Метильная группа, которая образуется в результате этой реакции, затем превращается в гомоцистеин [186]. У пациентов с дефицитом фермента MTHFR наблюдается значительное повышение сывороточной концентрации гомоцистеина. Ген MTHFR расположен на коротком р-плече 1-ой хромосомы (1p36.1) и состоит из 11 экзонов. Описана лёгкая форма дефицита MTHFR, возникающая при нуклеотидной замене цитозина (C) на тимин (T) в 677 позиции гена (*MTHFR* C677T, rs1801133), когда аланин заменяется на валин в 222 позиции каталитического домена [67]. Умеренная гипергомоцистеинемия, возникающая у носителей генотипа *TT* данного полиморфизма является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, дефектов нервной трубки, болезни Альцгеймера и депрессии [47, 62, 107, 143]. Генотип *TT* часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с ранним дебютом, а также у лиц с гиперплазией интимы после коронарного стентирования [97].

Полиморфизм *MTHFR* C677T встречается в большинстве человеческих популяций. Среди россиян частота гомозигот с генотипом *TT* составляет около 6%. Считается, что патогенетическое действие гомоцистеина заключается в том, что он провоцирует окислительное повреждение эндотелия, активацию и агрегацию тромбоцитов, воспаление и пролиферацию гладкомышечных клеток, а также нарушение метилирования ДНК [185]. Кроме того, показано, что сочетание аллелей *MTHFR* 677T и *eNOS* 894T может усугублять эндотелиальную дисфункцию и способствовать более раннему развитию атеросклероза [82].

При фиброзе лёгких, который может возникать в исходе саркоидоза, активируется каскад свёртывания крови [36]. Доказано, что у пациентов с саркоидозом риск тромбоэмболии лёгочной артерии в два раза выше

среднепопуляционного [45]. Известно, что аллель *MTHFR* 677T также увеличивает риск венозного тромбоза. Мета-анализ Simone и соавт., включивший более 11 000 пациентов с венозными тромбозами и 21 000 здоровых людей, показал, что наличие этого варианта значительно увеличивает риск венозной тромбоэмболии у молодых мужчин, а также у женщин, принимающих оральные контрацептивы [169]. Впоследствии El-Majzoub и соавт. описали клинический случай тромбоэмболии правой главной лёгочной артерии у мужчины средних лет с саркоидозом, имеющего гетерозиготный генотип в данном локусе гена *MTHFR* [51].

в. Ингибитор активации плазминогена 1-го типа

Ингибитор активации плазминогена 1-го типа (PAI-1) — белок из семейства ингибиторов сериновых протеаз, являющийся главным ингибитором активатора плазминогена урокиназного типа и тканевого активатора плазминогена. Инактивация этих протеаз приводит к ингибированию превращения плазминогена в плазмин и, как следствие, замедляет плазмин-зависимую активацию матриксных металлопротеиназ. PAI-1 синтезируется множеством клеток, включая эндотелиоциты, адипоциты, макрофаги, кардиомиоциты и фибробласты. Длительная активность PAI-1 может приводить к избыточному накоплению коллагена в различных тканях, что приводит к их фиброзу [63]. Balsara и Plois описали связь между повышенной концентрацией PAI-1 с усиленным апоптозом эндотелиоцитов [14]. Затем Boncela и соавт. выяснили, что помимо регуляции активности сериновых протеаз, PAI-1 напрямую взаимодействует с α_3 -субъединицей протеасом клеток сосудистого эндотелия и препятствует внутриклеточной деградации белка p53 и I κ B α — важных регуляторов апоптоза. Авторы считают, что такая регуляция активности протеасом с участием PAI-1 может объяснить гибель клеток эндотелия в условиях высокой концентрации ингибитора активации плазминогена-1 [25]. rs1799889 — инсерционно-делеционный полиморфизм в промоторном регионе гена PAI-1. Наиболее часто встречающаяся аллель представляет собой отрезок из пяти молекул гуанина, и обычно в литературе называется аллелью 5G. Делеция одного нуклеотида,

rs1799889(-), обозначается 4G. Носительство аллели 4G увеличивает риск атеросклероза и поражения коронарных артерий сердца, а наличие аллели 5G может увеличивать вероятность формирования аневризмы брюшной аорты [111, 150].

Нарушения эндотелиальной функции запускают ремоделирование сосудов лёгких и стимулируют неоангиогенез. Эндотелиальная дисфункция приводит к местному повышению концентраций широкого спектра медиаторов, оказывающих влияние на тонус и проницаемость сосудов, характеристики свёртывания крови, адгезии и миграции клеток воспаления, пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов и гладкомышечных клеток. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и его тирозинкиназные рецепторы играют важную роль не только в ангиогенезе, но и в пролиферации, выживании и миграции эндотелиоцитов, продукции ими NO и простациклина, таким образом, влияя на основные свойства эндотелия [95]. Sekiya и соавт. продемонстрировали статистически значимую корреляцию повышенных уровней VEGF в сыворотке крови с клиническими показателями активности и тяжести заболевания у больных саркоидозом, что свидетельствует о потенциале уровня этого цитокина как предиктора распространенности заболевания и ответа на лечение [160]. По результатам работы Поповой и соавт. были выявлены особенности изменения концентрации VEGF в крови у больных саркоидозом. У 33 пациентов с признаками интерстициального фиброза лёгких и «сотового лёгкого» (по данным МСКТ) сывороточная концентрация VEGF была выше, чем у 29 больных без данных изменений: 378,5 (195,8–607,4) против 211,0 (111,6–326,8) пг/мл, $p=0,013$. У 41 больного саркоидозом была выявлена положительная корреляция между концентрацией VEGF и распространённостью очаговых и инфильтративных изменений в лёгких. Также у 26 больных саркоидозом с вовлечением в патологический процесс только лёгких и внутригрудных лимфатических узлов концентрация VEGF была значимо ниже, чем у пациентов с внелёгочными проявлениями саркоидоза (130,4 (61,3–246,4) пг/мл против 271,2 (147,6–411,7) пг/мл соответственно $p=0,035$) [231].

Состояние эндотелия определяет эластические характеристики артерий,

эндотелиальная дисфункция также приводит к прогрессированию атеросклероза и нежелательным сердечно-сосудистыми явлениям. Имеются данные о том, что, хотя для пациентов с саркоидозом мягкого течения характерно нарушение эндотелиальной функции и повышение концентрации аполипопротеина I75 в крови, у пациентов с агрессивной формой заболевания нет значимых изменений артериальной стенки. Изменения стенок артерий связывают с нарушением функционирования иммунной системы, что может быть вызвано усилением воспаления. Таким образом, отличия в характеристиках артериальной стенки в этих двух группах могут быть следствием разницы в статусе воспаления [166]. Alioglu и соавт. показали, что несмотря на то, что полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы, сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелиальной NO-синтазы ассоциированы с более высоким риском атеросклероза, они не влияют на толщину комплекса интима-медиа, которая считается индексом тяжести атеросклероза [6]. Есть исследования, показывающие, что при саркоидозе развивается подострый васкулит, который может быть причиной изменения свойств артериальной стенки [109]. Также имеются данные о том, что при саркоидозе вырабатываются аутоантитела класса IgG к эндотелию, что может впоследствии вызывать эндотелиальную дисфункцию; Причём при блокировании Fc-рецепторов связывание IgG с клетками эндотелия значительно снижается [188].

У пациентов с нейросаркоидозом были описаны высокие титры антител к эндотелиальным клеткам головного мозга. Нельзя точно утверждать, что эти антитела задействованы в патогенезе саркоидоза у таких больных, но они могут вызывать повреждение эндотелия и разрушение гематоэнцефалического барьера, либо они могут являться следствием повреждения эндотелия [122]. Gardner-Thorpe описал гиперплазию эндотелиальных клеток в капиллярах, вовлечённых в саркоидные гранулёмы. Frank и Weiss исследовали препараты преретинальной мембраны у пациентов с саркоидозом глаз и обнаружили массивное повреждение эндотелиоцитов [61]. Другие исследования иммуногистохимии саркоидоза говорят о том, что к патогенезу иммуннокомплексного нефрита и к формированию

микроангиопатии причастна дегенерация эндотелиальных клеток [115].

1.5.3. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе и прогрессировании саркоидоза

Саркоидоз является системным заболеванием, которое проявляется повышением концентраций воспалительных цитокинов в сыворотке крови, которые секретируются периферическими лейкоцитами [81]. Формирование гранулём является сложным процессом, включающим процессинг и презентацию антигена, активацию CD4⁺ Т-клеток макрофагами и постоянную продукцию провоспалительных цитокинов [81]. Известно, что при саркоидозе происходит увеличение количества альвеолярных CD4⁺ Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов 1-го типа (Th1-клетки), которые продуцируют IL-2, IL-12, IL-18 IFN γ , TNF α и опосредуют клеточный иммунитет [116, 120, 163, 187].

Другой подтип CD4-положительных провоспалительных клеток – Th17-клетки, дифференцировка которых из наивных CD4⁺ клеток зависит от трансформирующего фактора роста β (TGF β), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина-6 (IL-6) [21]. Для пациентов с саркоидозом характерны более высокие концентрации TGF β , IL-1 β и IL-6 в бронхоальвеолярной жидкости, по сравнению со здоровыми людьми, что может говорить о вовлечении Th17-клеток в патогенез этого заболевания [217]. Также было показано, что в присутствии интерлейкина-12 Th17-клетки приобретают способность синтезировать IFN γ [26, 163, 217].

Установлено, что при саркоидозе сами альвеолоциты секретируют множество факторов, вызывающих хемотаксис моноцитов, что приводит к значительному увеличению числа альвеолярных макрофагов [101, 178]. Эти клетки начинают продуцировать интерлейкины-1, -8, -12 и -18, TNF α , макрофагальный воспалительный белок 1 α и другие вещества [30, 174]. В работе Ziegenhagen и соавт. было показано, что у пациентов с недавно диагностированным и прогрессирующим саркоидозом синтезируется значительно больше этих провоспалительных факторов, чем у пациентов со стабильным течением

саркоидоза [214].

IFN γ играет основную роль в формировании гранулём. Впервые о вкладе IFN γ в патогенез саркоидоза стало известно, когда обнаружили, что у мышей, нокаутных по гену IFN γ , в модели гиперчувствительной пневмонии не образуются гранулёмы [71]. Один из предполагаемых механизмов действия этого цитокина заключается в том, что он ингибирует экспрессию рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами γ (PPAR γ) — важного негативного регулятора воспаления [71]. В норме PPAR γ непрерывно экспрессируется в альвеолярных макрофагах, способствует фагоцитозу и продукции IL-10, также препятствует секреции дендритными клетками TNF α , IL-12 и матриксных металлопротеиназ [71]. При саркоидозе нарушается регулирование дендритных клеток альвеолярными макрофагами, что приводит к массивной активации клеточного звена приобретенного иммунитета. В бронхоальвеолярной жидкости повышены концентрации металлопротеиназы-8 и -9, продуцируемые альвеолярными макрофагами, при этом компенсаторного увеличения уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы не происходит. Эти металлопротеиназы усиливают повреждение лёгочной ткани и последующий фиброз [57, 76]. Также IFN γ является прямым индуктором хемокинов дендритных клеток и макрофагов, которые, в свою очередь, усиливают хемотаксис Т-клеток [3]. Концентрации этих хемокинов повышены в бронхоальвеолярной жидкости пациентов с саркоидозом [131].

а. Фактор некроза опухоли альфа (TNF α)

TNF α , продуцируемый дендритными клетками и макрофагами, содействует пролиферации и выживанию Т-клеток [212]. С одной стороны, TNF α способствует созреванию дендритных клеток, которые впоследствии синтезируют Th1-цитокины, с другой стороны, этот цитокин напрямую взаимодействует с рецепторами к интерлейкину-2 на поверхности Т-лимфоцитов и способствует их выживанию [2, 140, 148]. Важность TNF α в патогенезе саркоидоза доказывается эффективностью препарата антител к TNF α инфликсимаба. Также показано, что у пациентов с повышенной продукцией TNF α на фоне кортикостероидной терапии риск увеличения активности заболевания возрастает в 1,8 раз [215]. Кроме того,

36

известно, что TNF α стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена, а также индуцирует ангиогенез [101, 178].

Подробно изучен на сегодняшний день полиморфизм гена TNF α — rs1800629 (308G/A). Носительство аллели А коррелирует с большей секрецией TNF α . Данный полиморфизм также играет роль в возникновении и течении целого ряда патологий: отторжения аллотрансплантата [136], бронхиальной астмы [7], хронической обструктивной болезни лёгких [213], болезни Крона [55], псориатического артрита [13], системной красной волчанки [100]. Что касается саркоидоза, анализ семи исследований случай-контроль показал, что отношение шансов заболеть саркоидозом составило 1,47 (ДИ: 1,03-2,08) у носителей G-аллели и 1,39 (ДИ: 0,67-2,90) у носителей А-аллели [114].

б. Интерлейкин-1

Цитокины семейства интерлейкина-1 стимулируют воспаление и фиброз. Наиболее важными членами этого семейства являются IL-1, IL-1 β , IL-18 и антагонист рецептора к интерлейкину 1 (IL-1Ra). Гены, кодирующие эти белки, расположены в локусе 2q13–21. IL-1 известен как наиболее важный медиатор, задействованный в патологической иммунной реакции при диффузных заболеваниях лёгких. При саркоидозе альвеолярные макрофаги выделяют большое количество IL-1, что сопровождается сниженной секрецией IL-1Ra [96]. IL-1 β индуцирует хемотаксис макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов, пролиферацию эндотелиальных клеток, остеобластов и В-лимфоцитов, регулирует транскрипцию генов IL-2 и IL-3, а также активизирует циклооксигеназу второго типа в центральной нервной системе, тем самым вызывая лихорадку и болевую гиперчувствительность [110]. Данные эффекты обуславливают роль этого цитокина в патогенезе многих воспалительных заболеваний, в частности саркоидоза [38]. Кроме того, IL-1 β может усиливать активность NO-синтазы, повышая таким образом производство оксида азота, и участвовать не только в воспалении, но и в эндотелиальной дисфункции (J.A. Corbett и др. 1993). Rs16944 — однонуклеотидный полиморфизм в промоторе гена интерлейкина-1 β (-511 G/A). В чешском исследовании 95 больных саркоидозом легких в сравнении с группой

контроля из 199 человек не была выявлена связь между саркоидозом и данным полиморфизмом [80]. Предполагается, однако, некоторый вклад IL1 β в развитие хронической усталости у пациентов с саркоидозом. Это явление, по мнению некоторых исследователей, может быть следствием побочного действия терапевтических препаратов [146]. В то же время, среди других патологий терапевтического профиля rs16944 оказывает некоторое влияние на сердечно-сосудистую систему. Так, например, аллель А связана с более высоким риском эссенциальной гипертензии [184] и коронарной болезни сердца [37]. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий, однако, статистически значимых различий по rs16944 не выявлено [72].

в. Интерлейкин 6

Интерлейкин 6 — провоспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и Т-лимфоцитами. Его концентрация повышена в бронхоальвеолярной жидкости пациентов с саркоидозом. Этот интерлейкин активизирует транскрипционный фактор STAT3 и задействован в пролиферации клеток, созревании В-лимфоцитов и фиброзе тканей. Концентрация IL-6 у пациентов с саркоидозом в препаратах лёгочных гранулём была повышена в 10 раз в сравнении с лёгочной тканью у здоровых людей [182]. Также этот цитокин играет роль в патогенезе многих заболеваний с воспалительным компонентом, таких, как сахарный диабет [98], атеросклероз [50], системная красная волчанка [180], ревматоидный артрит [130]. IL-6 может быть вовлечен в инициацию и поддержание воспалительных процессов при саркоидозе, вызывая пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов [153].

Rs1800795 (-174 G/C) — однонуклеотидный полиморфизм в промоторе гена IL-6, который впервые был описан в 1998 году; тогда же было показано, что носители аллели С имели более низкую концентрацию IL-6, чем пациенты с аллелью G, что подтверждало гипотезу о том, что генотип СС обладает протективным действием на развитие ювенильного ревматоидного артрита, и действительно, лишь небольшая часть пациентов с ювенильным ревматоидным артритом имела этот генотип [60].

1.6. Заключение

Многие исследования, проведенные в последние десятилетия, были посвящены поиску этиологических и патогенетических механизмов формирования саркоидоза [35, 54, 56, 123, 142, 144, 173, 217]. Несмотря на все усилия, до настоящего времени природа этого заболевания остается до конца не известной. Отмечено повышение риска заболеть саркоидозом у пациентов с избыточной массой тела [191], при этом взаимосвязь между саркоидозом и метаболическими нарушениями остается неясной. Многие работы указывают на то, что к саркоидозу приводят изменения в формировании иммунного ответа, в первую очередь – клеточного и регуляторного звеньев [30, 81, 116, 120, 163, 187, 214, 217]. Наиболее вероятным представляется связь развития и течения саркоидоза с определенными генетическими предпосылками. Это подтверждают выявленные ассоциации между определенными аллелями полиморфных генов, кодирующих компоненты иммунной системы, и наличием саркоидоза, его активностью, а также с синдромом Лефгрена [24, 31, 129, 155, 156, 161, 173, 193, 196, 206, 56, 58, 59, 68–70, 86, 128].

Изучение взаимосвязей генетических полиморфизмов с развитием, течением заболеваний, а также прогнозирование ответа на лечение на их основании в последние годы стало одним из важнейших направлений медицинской науки. Те или иные полиморфные варианты генов цитокинов, рецепторов иммунных клеток и сигнальных молекул, определяющих их дифференцировку, влияют на развитие и течение многих системных заболеваний. Хотя саркоидоз остается сравнительно плохо изученным с этой точки зрения, выявлены некоторые корреляции, например – ассоциация саркоидоза с определенными аллелями кластеров HLA. Еще больший интерес представляют неклассические гены иммунного ответа. Так, влияние PАС на течение заболевания остается неизученным, несмотря на установленную связь активности саркоидоза и сывороточной концентрации АПФ.

Представляет интерес исследование ассоциаций между генетическими маркерами, метаболическими нарушениями и течением саркоидоза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова (и.о.заведующего доцент к.м.н. Т.Н. Краснова) в клинике внутренних, профессиональных болезней и ревматологии им. Е.М. Тареева УКБ№3 Сеченовского Университета (директор профессор д.м.н. С.В. Моисеев, главный врач к.м.н. В.В. Панасюк) и отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова (заведующая доцент к.м.н. Л.М. Самоходская).

2.1. Контингент исследования

В исследование включены 142 больных саркоидозом, наблюдавшиеся в отделении пульмонологии Клиники им. Е.М.Тареева в 2014-2015 гг. и давшие согласие на участие в исследовании (**группа С**). Все больные принадлежали к европеоидной расе, родились и проживали в различных регионах бывшего СССР.

С целью определения варианта течения заболевания наблюдение продолжено до 2019 года с периодическим (не реже одного раза в год) проведением полного обследования.

Диагноз был поставлен на основании характерной клинико-рентгенологической картины, исключения других заболеваний (инфекций, в т.ч. туберкулеза, и неоплазий, в т.ч.гематологических) и у 106 больных подтвержден морфологически не менее чем за 1 месяц до включения в исследование различными методами: у 50 – при трансбронхиальной биопсии легких и/или внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), в т.ч. 2 под эндосонографическим контролем, у 43 – при видеоторакоскопической биопсии легких, у 5 – при биопсии кожи, у 4 – периферических лимфатических узлов, у 2 – печени, у 1 – слюнных желез, у 1 – мягких тканей орбиты (рис.1).

Среди 142 больных поражение легких и ВГЛУ было изолированным у 54 (38%), сочеталось с поражением периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – у 41 (29%), органа зрения – у 24 (17%), кожи – у 21 (15%), печени – у 14 (10%), сердца – у 12 (8%), почек – у 9 (6%), селезенки – у 9 (6%), нервной системы – у 7 (5%),

слюнных желез – у 6 (4%) (рис.2).

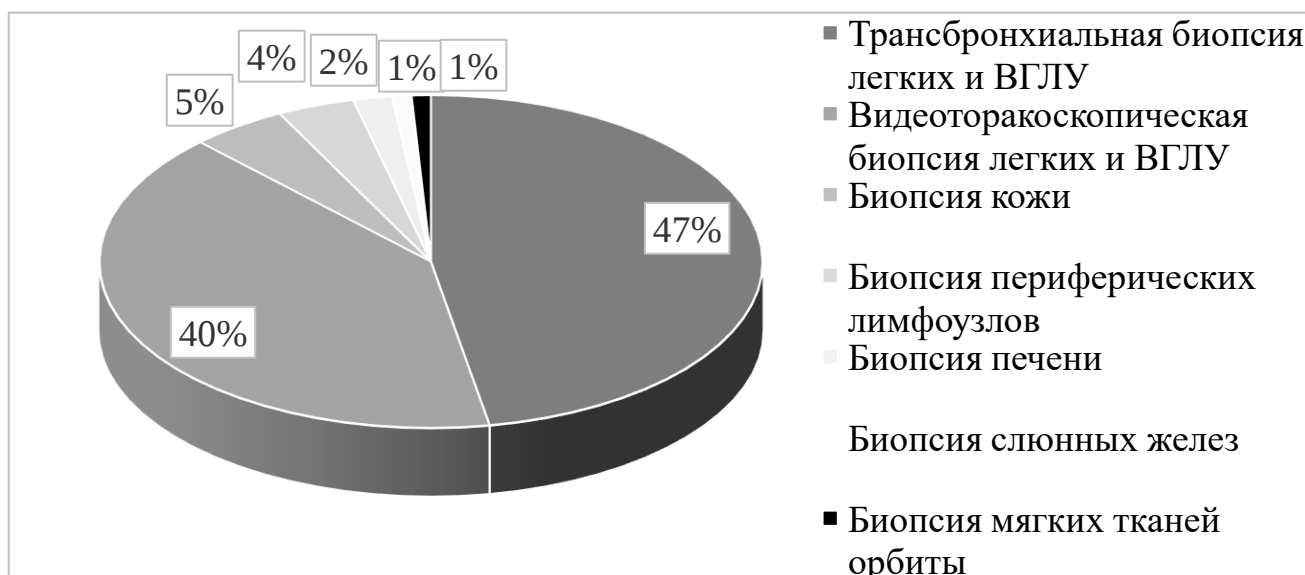


Рисунок 1. Морфологическая верификация саркиодоза (N=106).

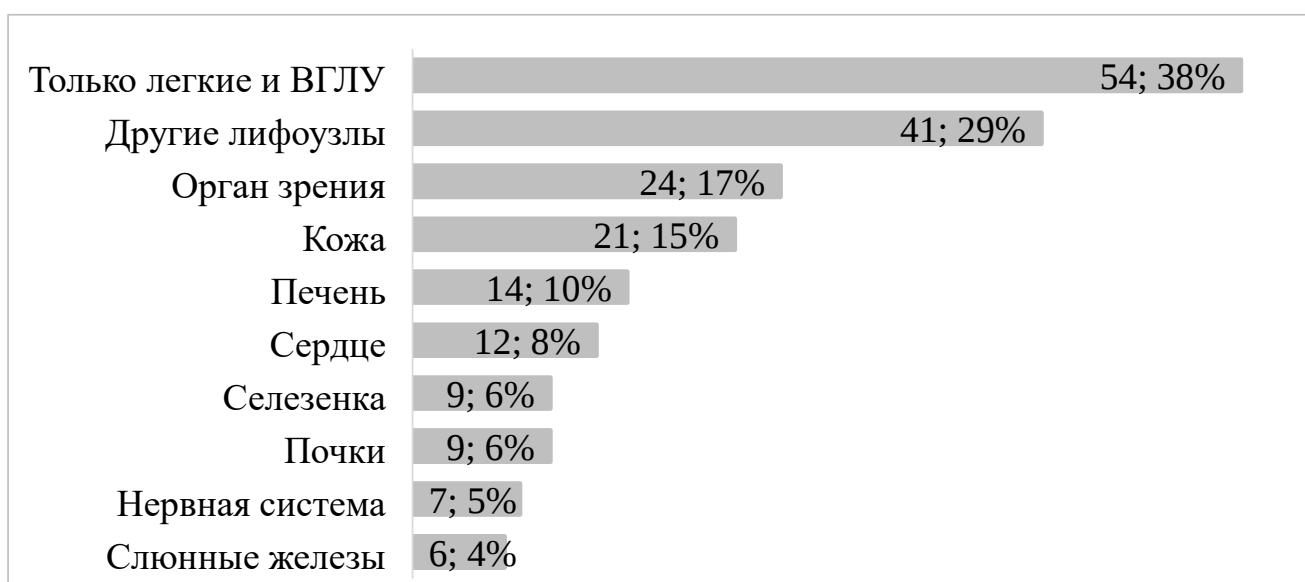


Рисунок 2. Поражения различных органов при саркоидозе (N=142).

У 35 больных (25%) внутригрудные изменения выявлены при диспансеризации и не сопровождалась клиническими симптомами ("бессимптомное начало"); у 32 (23%) – заболевание началось остро с кашля и повышения температуры тела ("респираторное начало"); у 31 (22%) – заболевание развивалось постепенно с появления общей слабости, утомляемости, кашля, одышки ("медленное начало"); у 22 (15%) – остро с развитием лихорадки, артралгий и/или узловой эритемы ("синдром Лефгрена"); у 22 (15%) – с внелегочных проявлений (рис.3).

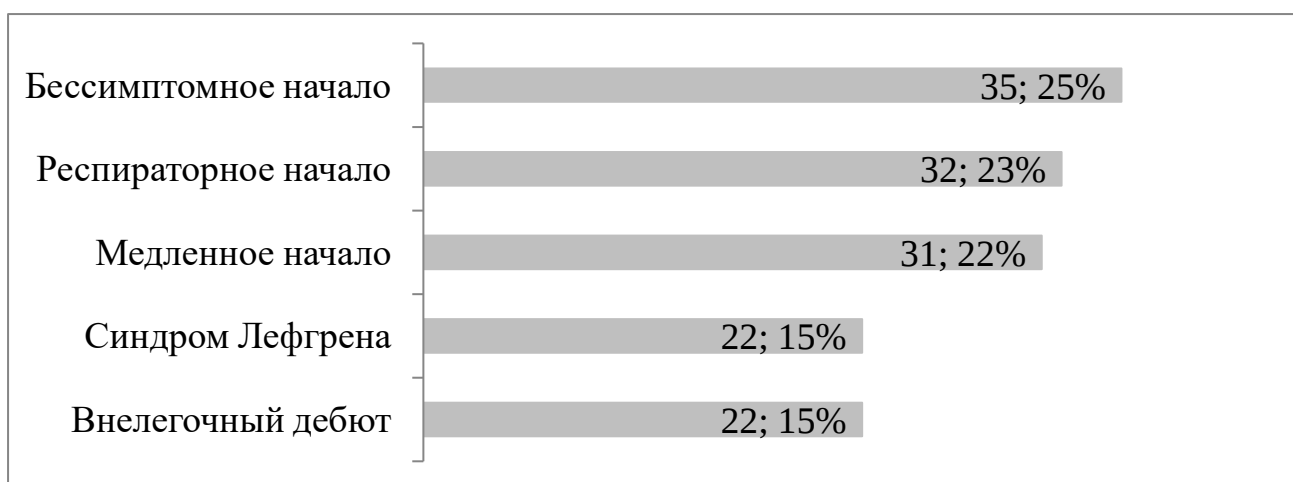


Рисунок 3. Варианты дебюта саркоидоза (N=142).

54 больных (38%) в дебюте заболевания предъявляли жалобы на кашель, 40 (28%) – на одышку, 29 (20%) – на общую слабость, 29 (20%) – на артралгии, 18 (13%) – высыпания на коже по типу "узловой эритемы", 9 (6%) – боли в грудной клетке, 8 (6%) – потливость, 6 (4%) – похудание, 3 (2%) – отсутствие аппетита; у 21 (15%) – регистрировался субфебрилитет, у 17 (12%) – повышение температуры тела выше 38°C (рис.4).



Рисунок 4. Основные жалобы в дебюте (N=142).

В зависимости от варианта течения саркоидоза больные были разделены на 2 группы:

Группа Т1. Больные саркоидозом "благоприятного" течения (N=92) – с изолированным поражением легких и лимфатических лимфоузлов, отсутствием жалоб, связанных с саркоидозом, и признаков дыхательной недостаточности; не нуждавшиеся в проведении активной иммуносупрессивной терапии за весь период наблюдения (с момента постановки диагноза до окончания исследования).

Группа Т2. Больные саркоидозом "неблагоприятного" течения (N=50) – с внелегочными проявлениями заболевания и/или явлениями дыхательной недостаточности (1. снижение ФЖЕЛ $\leq 70\%$ и/или DLco $\leq 60\%$ от должного, 2. относительное снижение ФЖЕЛ на $> 10\%$ или DLco $> 15\%$ с момента начала заболевания, 3. снижение ФЖЕЛ или DLco на 10% в сочетании с наличием жалоб или прогрессированием поражения легких по КТ ОГК, либо 4. прогрессирование поражения легких по данным КТ ОГК в сочетании с наличием жалоб), нуждавшиеся в проведении иммуносупрессивной терапии ГКС и/или цитостатиками (метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, ингибиторы ФНО-альфа) до начала исследования и/или во время его проведения. Критерии начала терапии согласуются с рекомендациями международных обществ ATS, ERS, WASOG и Российскими клиническими рекомендациями и используются в других исследованиях [10, 79, 87, 172, 192, 207, 242].

В зависимости от ИМТ больные были разделены на 2 группы:

Группа М1. Больные саркоидозом с нормальной массой тела – ИМТ менее 25 кг/м² (N = 58),

Группа М2. Больные саркоидозом с избыточной массой тела – ИМТ от 25 кг/м² и выше (N = 84, в том числе 49 – с ИМТ от 30 кг/м²).

Контрольную группу (**группа К**) составили 35 пациентов отделения с избыточной МТ и общесоматической патологией (артериальная гипертензия, хронический бронхит) без интерстициальных изменений в легких, сопоставимых с основной группой по полу.

Критериями исключения из исследования являлись активная инфекция, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты.

В целях проверки генетической репрезентативности контрольной группы произведено сравнение распространенности полиморфных аллелей 4-х генов с аналогичными данными 299 здоровых доноров крови (**группа Д**), полученными в ходе предыдущих совместных работ кафедры внутренних болезней ФФМ и отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова [235].

Схематично все группы, включенные в исследование, изображены на рисунке 5.

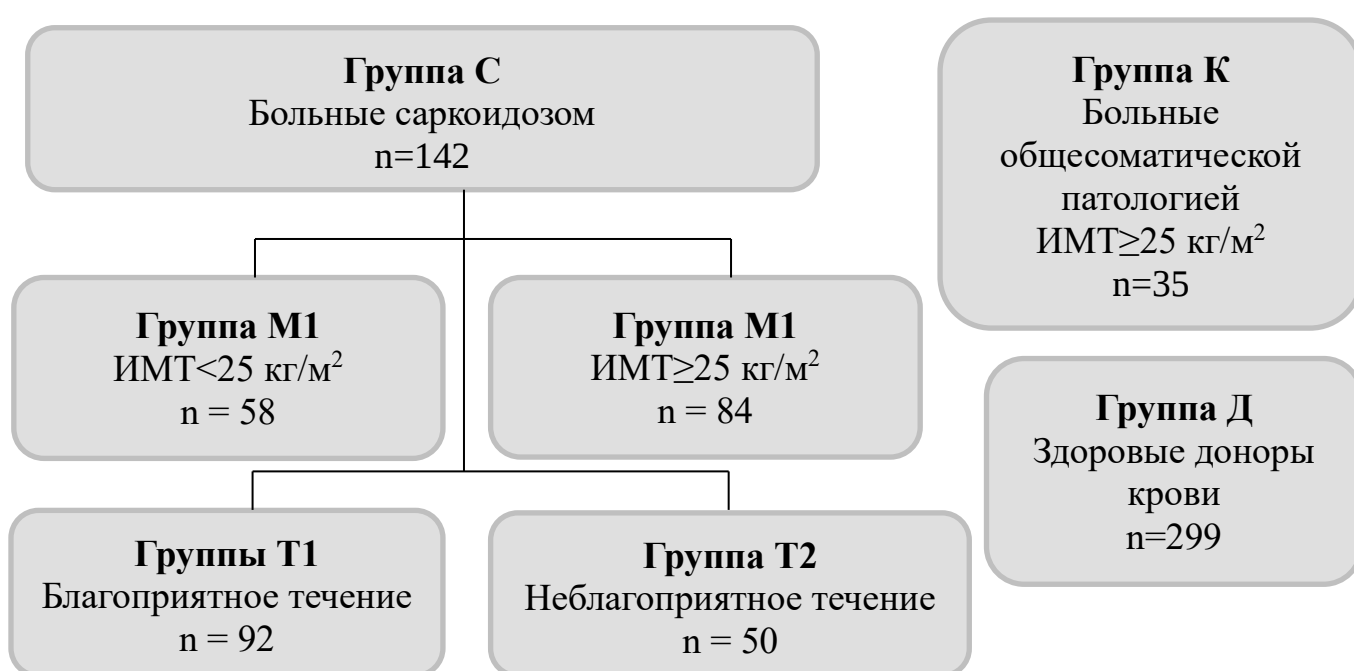


Рисунок 5. Контингент исследования (N=476).

Клинико-демографические характеристики и частоты встречаемости исследуемых аллелей и генотипов сравнивали попарно в группах С и К, Т1 и Т2, М1 и М2, а также М2 и К. Больные группы К были сопоставимы с группой М2 по возрасту, росту, весу и ИМТ.

2.2. Методы исследования больных

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Клиническое обследование больных проводилось по принятому в

пульмонологическом отделении плану и включало анализ жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования с измерением роста, массы тела, расчетом индекса массы тела (ИМТ) и стандартные лабораторные методы исследования, в том числе:

- общеклинический и биохимический анализы крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI, мочевой кислоты, печеночных ферментов, липидного спектра с подсчетом индекса атерогенности, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общего и ионизированного кальция,
- активность АПФ в сыворотке крови,
- коагулограмма,
- иммунологические показатели (сывороточные иммуноглобулины А, М, G, ревматоидный фактор, титр антинуклеарных антител (HEp-2),
- общеклинический анализ разовой порции утренней мочи, определение протеинурии в суточной моче, анализ мочи по Зимницкому.

А также инструментальное обследование:

- мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК),
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД),
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек,
- доплерография сосудов печени и нижней полой вены,
- эхокардиография (по показаниям),
- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (по показаниям),
- перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-изонитрилом в покое и при нагрузке, либо МРТ миокарда с контрастированием гадолинием (по показаниям).

Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) рассчитывался по шкале SCORE и обозначался следующим образом: 1 – низкий риск (вероятность ССО менее 15% в течение ближайших 10 лет), 2 – средний риск (15-20%), 3 – высокий риск (20-30%), 4 – очень высокий риск (более 30%).

2.2.2. Генетические методы исследования

Всем больным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени проводилось определение 10 ОНП генов:

- ренин-ангиотензиновой системы:
 - ангиотензиногена *AGT T704C* (rs699),
 - ангиотензиновых рецепторов 1 типа *AGTR1 A1166C* (rs5186),
 - ангиотензиновых рецепторов 2 типа *AGTR2 G1675A* (rs1403543),
 - ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D* (rs4340),
- воспалительных цитокинов:
 - интерлейкина-1 β *IL1 β G(-511)A* (rs16944),
 - интерлейкина-6 *IL6 G(-174)C* (rs1800795),
 - фактора некроза опухоли- α *TNF G308A* (rs1800629),
- факторов эндотелиальной дисфункции:
 - эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3 G894T* (rs1799983),
 - метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR C677T* (rs1801133),
 - ингибитора активатора плазминогена-1 *PAI-1 -675 5G/4G* (rs1799889).

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) обозначается буквами rs с учетным номером (например, rs699), либо по схеме: латинская аббревиатура гена _ позиция полиморфного нуклеотида в геномной последовательности _ полиморфные нуклеотиды, первым из которых указывается более часто встречающийся (например, *AGT 704 T/C* или *AGT T704C*). При расположении ОНП в кодирующем участке гена (экзоне) в записи вместо нуклеотидов используются также закодированные данным фрагментом аминокислоты и их положение в аминокислотной последовательности (например, *AGT Met268Thr* или *AGT M268T*). При расположении ОНП в промоторе (5'-нетранслируемой области, перед экзонами) положение нуклеотида обозначают со знаком минус (например, *IL6 -174 G/C* или *IL6 G(-174)C*). Другим вариантом полиморфного маркера является последовательность ДНК, в которой имеется вставка/инсерция или делеция одного или нескольких нуклеотидов, I/D (insertion/deletion), либо наличие/делеция пятого

остатка гуанина в последовательности, 5G/4G (например, *ACE I/D*, *PAI-I -675 5G/4G*). Для этой ситуации, по аналогии с истинными ОНП, также употребляется термин "аллель".

Выделение геномной ДНК

Образцы периферической венозной крови медленно размораживались при комнатной температуре. На автоматической станции QIAcube компании QIAGEN из форменных элементов выделялась геномная ДНК с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit.

В пробирках объёмом 2 мл из крови пациента в объёме 200 мкл с объёмом элюции раствора ДНК 100 мкл на станции QIAcube с помощью комплекта адаптеров с колонками и пробирками по 1,5 мл, наконечников и необходимых реагентов выполнялся автоматизированный протокол для выделения ДНК.

20 мкл свободной от ДНКаз протеазы К или QUAGEN и 200 мкл буфера AL перемешивались и инкубировались при температуре 56°C в течение 10 минут для лизиса форменных элементов, после чего добавлялось 200 мкл этилового спирта 96% и проводилось перемешивание полученной смеси в шейкере станции.

После этого смесь подвергалась центрифугированию в колонке в течение одной минуты на скорости 6000g для связывания ДНК с сорбентом, в результате чего на дне адаптера оставался фильтрат.

Затем станция в автоматическом режиме проводила два этапа промывки колонок буферами AW1 и AW2 с центрифугированием в течение одной минуты на скорости 6000g и трёх минут на скорости 20000g соответственно.

Следующим шагом промытую колонку прибор переносил в отдельную чистую пробирку, затем добавлялось 100 мкл буфера AE, после инкубации при комнатной температуре в течение минуты и центрифугирования на скорости также в течение 1 минуты достигалось элюирование ДНК.

В пробирки для забора крови добавлялся антикоагулянт ЭДТА, с ними проводились все этапы выделения. Таким образом был получен отрицательный контроль.

Спектрофотометром NanoDrop 2000 определяли концентрацию ДНК. Для этого

проводилось измерение поглощения раствором ДНК излучения с длиной волны 260 нм. Также определялась чистота ДНК: отношение поглощений на длинах волн 260 и 280 нм было в интервале 1,7-1,9, это позволяло сделать вывод об отсутствии контаминации.

Выделенная в результате ДНК до проведения полимеразной цепной реакции помещалась в морозильную камеру с поддерживаемой температурой -20 °С.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

С помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) изучался полиморфизм исследуемых генов на детектирующем амплификаторе DTrprime производства ООО «ДНК-технология» по методике, описанной в инструкции по применению к наборам [224]. Данный прибор проводит анализ кривых плавления, позволяя идентифицировать фрагменты ДНК по изменению флуоресценции комплекса фрагмент–проба на этапе его денатурации.

Образовавшиеся в процессе амплификации нуклеотидные последовательности определяются методом примыкающих проб (kissing probes).

В этом методе применяются два типа проб – олигонуклеотидов, которые вблизи друг к другу гибридизуются на матрицу при низкой температуре. Пробы одного типа помечают флуоресцентным донором, пробы другого типа – акцептором. Фрагменты ДНК гибридизуются с зондами, образуя дуплексы. При повышении температуры смеси происходит их плавление. Благодаря использованию специфических флуорофоров риск детектирования неспецифических продуктов амплификации меньше, чем при использовании интеркалирующих красителей.

Полимеразная цепная реакция осуществляется в несколько этапов:

- анализируемая последовательность ДНК амплифицируется;
- ПЦР-продукты гибридизуются с мечеными флуорофорами пробами;
- в растворе происходит образование комплементарных и частично комплементарных дуплексов;
- при повышении температуры происходит денатурация дуплексов;
- по наблюдающейся флуоресценции строятся кривые плавления.

Для каждого исследуемого полиморфизма с помощью отдельного наконечника в предварительно промаркированные пробирки добавлялось по 20 мкл смеси для амплификации из набора.

Также готовилась смесь ПЦР-буфера и TaqAT-полимеразы в отдельной пробирке. Она бралась из расчёта 10 мкл ПЦР-буфера и 0.5 мкл Taq-AT-полимеразы на каждую из промаркированных пробирок (в том числе и отрицательных контролей) и дополнительных 10 мкл ПЦР-буфера и 0.5 мкл Taq-AT-полимеразы.

Полученная смесь встряхивалась, затем центрифугировалась. После этого 10 мкл блокированной специфическими антителами смеси Taq-AT-полимеразы и ПЦР-буфера добавлялись в каждую пробирку со смесью для амплификации. Затем добавлялось около 20 мкл минерального масла сверху (примерно 1 капля).

Блокированная специфическими антителами Taq-полимераза применялась на этапе амплификации искомого участка ДНК с праймерами, общими для обоих вариантов последовательности, поскольку этот метод позволяет повысить чувствительность комплектов реагентов, предотвратить неспецифический отжиг праймеров и без применения парафина реализовать «горячий старт». После этого в каждую пробирку вносилось 5 мкл ДНК или отрицательного контрольного образца, уже прошедшего выделение ДНК, с использованием наконечника с аэрозольным барьером. Далее крышки пробирок закрывались, чтобы предотвратить контаминацию смеси. Затем проводилось вортекс-центрифугирование, установка пробирок в амплификатор детектирующий и запуск программного обеспечения (ПО) RealTime_PCR (ООО «ДНК-Технология») в режиме «Работа с прибором». Реакция проводилась согласно протоколу амплификации ООО «ДНК-технология». Результаты ПЦР регистрировались с помощью ПО в автоматическом режиме путем анализа кривых плавления полученных продуктов.

2.3. Статистическая обработка результатов

Для статического анализа использовались программы Microsoft Excel 2016, IBM

SPSS Statistics 23, KNIME 3.4.2.

Количественные параметры анализировали на предмет нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения средних значений нормально распределённых величин для двух групп использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Если критерий Левена позволял отвергнуть нулевую гипотезу об одинаковых дисперсиях выборок, применяли вариант критерия для разных дисперсий. В случае трёх и более групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Величины, для которых критерий Шапиро-Уилка позволял отвергнуть нулевую гипотезу о нормальности распределения, исследовали при помощи критерия Манна-Уитни в случае двух сравниваемых выборок, либо с помощью критерия Краскела-Уоллиса – трёх и более.

При сравнении непрерывных величин (результаты лабораторных анализов, показатели функции внешнего дыхания) учитывались относительно высокие и низкие значения в двух группах, в том числе, не выходящие за пороги референсных значений.

Значения качественных признаков для выборок представлялись в виде % (n). Если при сравнении качественных признаков между двумя выборками (например, обозначаемыми С и Е) была показана статистическая значимость отношения шансов либо его тенденция, значения отношения шансов (R) наблюдения признаков в выборках Е и С и границ его доверительного интервала (F_1 , F_2) записывались в виде:

$$ОШ_{Е/С} R (95\% ДИ F_1-F_2)$$

Для количественных параметров, у которых было показано нормальное распределение, значения записывались в виде:

$$M \pm m ,$$

где М – выборочное среднее значение, m – стандартная ошибка. Для количественных параметров, у которых было показано отличие распределения от нормального, значения приводились в виде:

$$M (Q_1; Q_3),$$

где М – медиана выборки, Q_1 - первый квартиль выборки, Q_3 – третий квартиль выборки.

При проверке гипотез уровень значимости (p) для отклонения нулевой гипотезы принимался равным 0,05. Соответственно, при уровне значимости $p < 0,05$ для критерия сравнения двух или более выборок делался вывод о статистической достоверности различия средних, медиан или дисперсий данных величин в зависимости от применяемого критерия.

Для выборок, при сравнении которых уровень значимости находился в пределах $0,05 \leq p \leq 0,10$ делался вывод о наличии тенденции к различию сравниваемой величины.

Для сравнения качественных признаков (например, пол, наличие или отсутствие симптома, стадия или степень заболевания) в двух группах применялись таблицы сопряжённости и, в зависимости от количества допустимых значений признака и числа выборок, либо точный двусторонний тест Фишера для таблиц 2 x 2, либо критерий χ^2 Пирсона для таблиц бóльших размерностей.

Для таблиц сопряжённости размером 2 x 2 также подсчитывалось отношение шансов и доверительный интервал отношения шансов. Для таблицы

Показатель	Группа 1	Группа 2
Нет	A	B
Есть	C	D

отношение шансов определялось как:

$$ОШ = \frac{D/C}{B/A} \equiv \frac{A/B}{C/D}$$

Вычисление доверительного интервала для отношения шансов проводилось согласно алгоритму Вулфа [208]. Рассчитывалась среднеквадратичная ошибка ОШ:

$$SE_{ОШ} = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

Для доверительного интервала $100 \cdot (1-\alpha)\%$ логарифмы значений границ определялись при помощи выражения:

$$\ln OШ - Z_{1-\alpha/2} \cdot SE_{OШ} ; \ln OШ + Z_{1-\alpha/2} \cdot SE_{OШ} ,$$

где Z_α - Z-оценка для данного α (Z_α - такое число, что $\alpha = \int_{-\infty}^{Z_\alpha} N(x)dx$, где $N(x) \equiv N(0,1)$ – функция плотности нормального распределения.

Вывод о статистической значимости отношения шансов делался в случае, если доверительный интервал отношения шансов не содержал единицу.

В случае если в какой-либо из ячеек таблицы сопряжённости был ноль, для расчёта отношения шансов и доверительного интервала применялась поправка Вульфа-Холдейна: ко всем ячейкам добавлялось 0,5, далее расчёт проводился описанным выше методом.

Для построения прогностической модели неблагоприятного течения саркоидоза и определения факторов развития избыточной массы тела использовался метод логистической регрессии (подробное описание приведено в соответствующих разделах 3.5 и 3.8) с построением ROC-кривой для оценки чувствительности и специфичности полученных результатов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клиническая характеристика групп пациентов.

Среди больных саркоидозом, включенных в исследование, преобладали женщины (64,1%). Возраст больных колебался от 20 до 80 лет, медиана составляла 49 (32,8;59) лет; пик заболеваемости у женщин приходился на 58 (48;63) лет, у мужчин – на 30 (28;48) лет ($p<0,001$). Медиана ИМТ равнялась 26,7 (23,6; 31,2) кг/м² и была значимо выше у женщин – 28 (24;32) кг/м², чем у мужчин – 24 (22;28) кг/м² ($p=0,001$). Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунках 6 и 7, по полу и индексу массы тела – на рисунке 8.

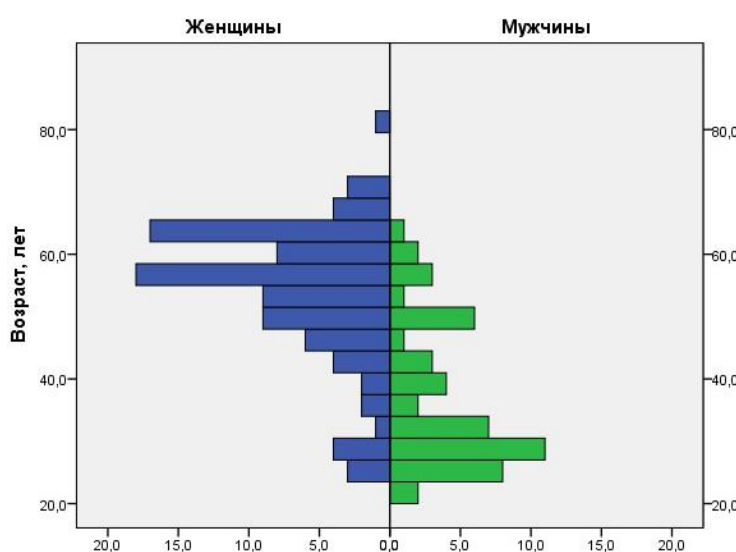


Рисунок 6. Распределение больных саркоидозом по полу и возрасту на момент включения в исследование.

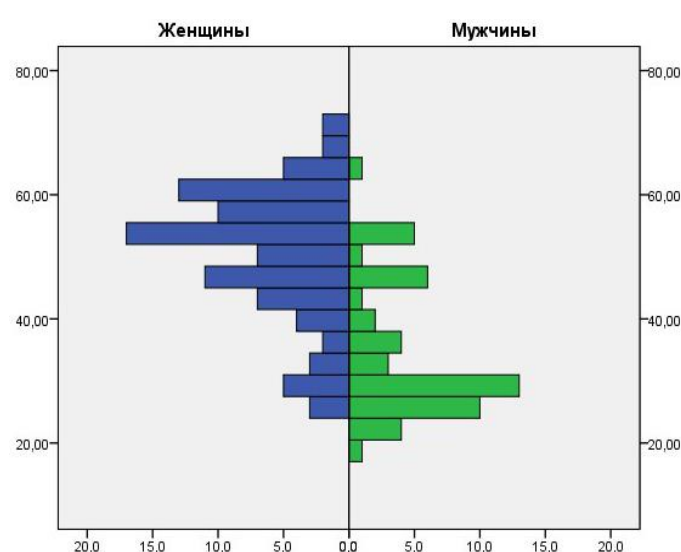


Рисунок 7. Распределение больных саркоидозом по полу и возрасту на момент постановки диагноза.

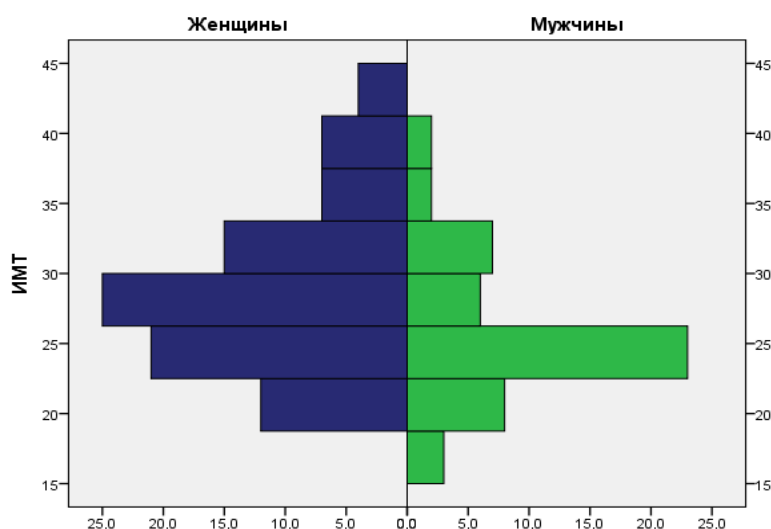


Рисунок 8. Распределение больных саркоидозов по полу и индексу массы тела.

Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Параметры	Группа С (n=142)	Группа К (n=35)
Женский пол, n (%)	91 (64,1%)	19 (54,3%)
Возраст, лет	49 (32,8; 59)	57 (52; 67)
Рост, см	166 (160; 176)	168 (162; 179)
Вес, кг	77 (67; 88)	95 (69; 121)
ИМТ, кг/м ²	26,7 (23,6; 31,2)	32,9 (28,0;39,6)
Наличие АГ, % (n)	50,7% (72)	74,3% (26)
АГ 2-3 стадии, % (n)	35,2% (50)	62,9% (22)
АГ 3 стадии, % (n)	6,3% (9)	20,0% (7)
АГ 2-3 степени, % (n)	35,9% (51)	65,7% (23)
АГ 3 степени, % (n)	13,4% (19)	42,9% (15)
Риск ССО 2-4, % (n)	43,7% (62)	68,6% (24)
Риск ССО 3-4, % (n)	33,8% (48)	57,1% (20)
Риск ССО 4, % (n)	18,3% (26)	37,1% (13)
Наличие СД 2 типа, % (n)	14,1% (20)	34,3% (12)
Наличие ХБП (2-4 стадии), % (n)	59,2% (84)	48,6% (17)
Стеатоз печени, % (n)	12,0% (17)	41,2% (14)
Креатинин, мг/дл	0,85 (0,74; 0,97)	0,86 (0,71; 1,09)
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	92,6 (76,8; 103,9)	90,0 (63,1; 98,4)
Мочевая кислота, мкмоль/л	347 (275,5; 412,5)	378,5 (276,8; 491,2)
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,5; 5,5)	5,2 (4,9; 5,6)
Щелочная фосфатаза, ед/л	158 (128; 190)	173,5 (131,8; 216)
ГГТ, ед/л	29 (18; 53)	24 (18; 45)
АСТ, ед/л	23 (19; 27)	21 (19; 26)
АЛТ, ед/л	22 (16; 31)	22 (16; 25)
ЛДГ, ед/л	354 (302; 415)	303 (237; 398)
Триглицериды, ммоль/л	1,74 (1,23; 2,51)	1,66 (1,12; 2,56)
Дислипидемия, % (n)	64,5% (49)	54,8% (17)
СОЭ, мм/ч	12 (7; 21)	10 (7; 17)
Гемоглобин, г/л	141 (128; 150)	138 (131; 154)
Эритроциты, млн/мл	4,87±0,48	4,71±0,49
ФЖЕЛ, % от долж.	97,3±18,7	88,8±19,3

Группы были сопоставимы по полу (64,1% и 54,3% женщин, соответственно) и

росту (166 (160; 176) и 168 (162; 179) см).

3.2. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, воспалительных цитокинов и факторов эндотелиальной дисфункции и у больных саркоидозом, в группе контроля и в группе здоровых доноров

Было произведено определение распространенности аллелей и генотипов 10 изученных ОНП в российской популяции больных саркоидозом (группа С), а также её сопоставление с аналогичными данными лиц без саркоидоза той же этнической группы (группа К).

3.2.1. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы

ОНП ангиотензиногена *AGT T704C* (rs699)

В исследуемой популяции аллели *AGT 704 T* и *C* встречались с практически одинаковой частотой в группах больных саркоидозом и контроля (48,9%, 51,1% и 52,9%, 47,1%, соответственно). Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (таблица 2).

Таблица 2. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *AGT T704C* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT T704C</i>	<i>T</i>	52,9% (37)	48,9% (139)	0,595	0,855	0,506-1,444
	<i>C</i>	47,1% (33)	51,1% (145)		1,170	0,692-1,976
	<i>TT</i>	20,0% (7)	23,2% (33)	0,263	1,211	0,485-3,021
	<i>TC</i>	65,7% (23)	51,4% (73)		0,552	0,255-1,195
	<i>CC</i>	14,3% (5)	25,4% (36)		2,037	0,735-5,650
	<i>TT+TC</i>	85,7% (30)	74,6% (106)	0,187	0,491	0,177-1,360
	<i>TC+CC</i>	80,0% (28)	76,8% (109)	0,823	0,826	0,331-2,062
	<i>TT+CC</i>	34,3% (12)	48,6% (69)	0,136	1,812	0,837-3,919

У обследованных больных отмечается равная частота встречаемости обеих аллелей *AGT T704C*, при этом аллель *C* встречалась (47,1-51,1%) чуть реже, чем в

среднем в мире (54,8%)¹, чаще, чем в европейской (42,4-43,6%) и реже, чем в африканской (84,5%), азиатской (62,3-83,8%), латиноамериканской (74,2%) популяциях. Данный факт может быть обусловлен национальным разнообразием населения России.

ОНП ангиотензинового рецептора 1 типа *AGTR1* A1166C (rs5186)

В исследуемой популяции аллель *AGTR1* 1166A встречалась чаще аллели С, как в группе больных саркоидозом, так и в группе контроля (77,4% и 86,8%, соответственно). Выявлена достоверно большая частота встречаемости гетерозиготного состояния локуса 1166 гена ангиотензинового рецептора 1 типа (*AGTR1* 1166 AC) у больных саркоидозом, чем в контрольной группе (29,0% и 5,3%, соответственно, $p=0,026$) (рис.9). Значение ОШ для данного генотипа больше 1, что свидетельствует о повышении риска развития саркоидоза у его носителей ($ОШ_{AC/AA+CC} = 7,364$; 90% ДИ 1,318-41,667). Вместе с тем, в группе С частота встречаемости аллели С была идентична (22,6%) мировым данным (22,3%), а в группе К – более низкая (13,2%), приближающаяся к африканской (6,1%) и азиатской (5,9-9,1%) популяциям. Несмотря на то, что эти различия не имеют статистической достоверности ($p=0,21$), они могут влиять на полученный результат. По данным Н.Biller и соавт., у больных саркоидозом по сравнению со здоровыми людьми чаще встречался генотип AA, а гетерозиготный генотип AC среди больных чаще встречался у мужчин [23].

Ассоциаций между носительством других комбинаций аллелей с наличием саркоидоза не выявлено (табл.3).

¹ Здесь и далее представлены данные The Exome Aggregation Consortium (ExAC) <http://exac.broadinstitute.org/> (n=60706) и dbOHP The National Center for Biotechnology <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/OHP/> (n=245052) о распространенности аллелей в мире на 02 октября 2018 г.

Таблица 3. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *AGTR1 A1166C* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ / 90% ДИ
<i>AGTR1 A1166C</i>	A	86,8% (33)	77,4% (192)	0,210	0,519	0,193-1,393
	C	13,2% (5)	22,6% (56)		1,925	0,718-5,163
	AA	84,2% (16)	62,9% (78)	0,088	0,318	0,088-1,15/ 0,108-0,935
	AC	5,3% (1)	29,0% (36)		7,364	0,947-57,238/ 1,318-41,667
	CC	10,5% (2)	8,1% (10)		0,746	0,150-3,703
	AA+AC	89,5% (17)	91,9% (114)	0,662	1,341	0,270-6,652
	AC+CC	15,8% (3)	37,1% (46)	0,075	3,145	0,869-11,379/ 1,069-9,253
	AA+CC	94,7% (18)	71,0% (88)	0,026	0,136	0,017-1,056/ 0,024-0,759

В целях проверки найденной закономерности произведено сравнение частот аллелей и генотипов *AGTR1 A1166C* в группах С и Д (табл.4). Статистически достоверных различий не выявлено, однако на уровне тенденции ($p=0,076$) отмечается ассоциация саркоидоза с генотипами *AA* и *CC* (ОШ 1,506, 90% ДИ 1,030-2,202) (рис.9).

Таблица 4. Сравнение распространенности аллелей и генотипов *AGTR1 A1166C* в группах здоровых доноров крови и больных саркоидозом

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Д, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ / 90% ДИ
<i>AGTR1 A1166C</i>	A	74,9% (448)	77,4% (192)	0,494	1,148	0,809-1,630
	C	25,1% (150)	22,6% (56)		0,871	0,614-1,234
	AA	55,9% (167)	62,9% (78)	0,187	1,340	0,872-2,060
	AC	38,1% (114)	29,0% (36)		0,664	0,422-1,044/ 0,454-0,971
	CC	6,0% (18)	8,1% (10)		1,369	0,613-3,057
	AA+AC	94,0% (281)	91,9% (114)	0,443	0,730	0,327-1,631
	AC+CC	44,1% (132)	37,1% (46)	0,182	0,746	0,485-1,147
	AA+CC	61,9% (185)	71,0% (88)	0,076	1,506	0,958-2,370/ 1,030-2,202

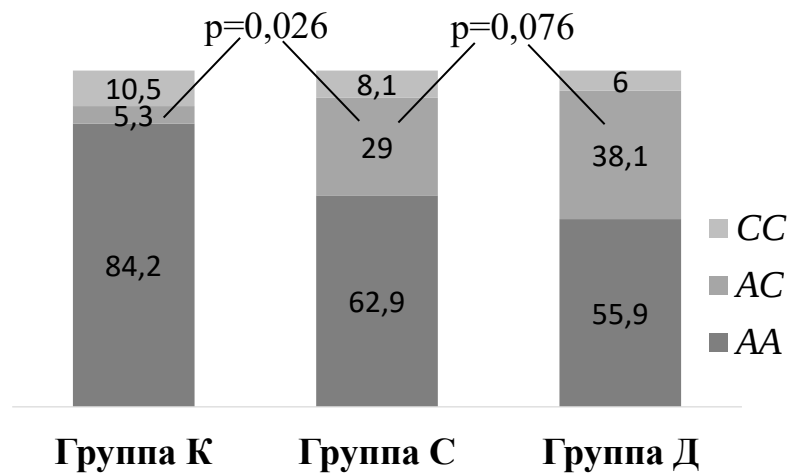


Рисунок 9. Распределение генотипов *AGTR1 A1166C* у больных саркоидозом (n=142), в группах контроля (n=35) и здоровых доноров (n=299).

Исходя из полученных данных, можно говорить о имеющейся связи полиморфизма *AGTR1 A1166C* с саркоидозом, для уточнения характера данной ассоциации требуется проверка на более крупных и однородных группах.

ОНП ангиотензинового рецептора 2 типа *AGTR2 G1675A* (rs1403543)

В исследуемой популяции аллель *AGTR2 1675A* встречалась чаще, чем аллель *G*: 57,4% в группе больных саркоидозом и 60% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (табл.5).

Отмечено преобладание аллели *AGTR2 1675A*, именуемой в некоторых источниках "минорной" и "мутантной", при этом частота встречаемости *AGTR2 1675A* оказалась выше (57,4-60,0%), чем в других исследованиях по всему миру (33,7-57,0%). Данный факт подтверждает неправомерность использования терминов "мажорный"/"минорный" и "дикий"/"мутантный" в отношении полиморфных аллелей, так как частота может сильно варироваться в разных популяциях.

Таблица 5. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *AGTR2 G1675A* у больных саркоидозом и в группе контроля

ОНП	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
AGTR2 G1675A	G	40,0% (12)	42,6% (75)	0,844	1,114	0,506-2,452
	A	60,0% (18)	57,4% (101)		0,897	0,407-1,976
	GG	20,0% (3)	28,4% (25)	0,626	1,587	0,413-6,098
	GA	40,0% (6)	28,4% (25)		0,595	0,192-1,845
	AA	40,0% (6)	43,2% (38)		1,140	0,374-3,484
	GG+GA	60,0% (9)	56,8% (50)	1,000	0,877	0,287-2,677
	GA+AA	80,0% (12)	71,6% (63)	0,754	0,630	0,164-2,424
	GG+AA	60,0% (9)	71,6% (63)	0,375	1,680	0,542-5,212

ОНП ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D* (rs4340)

В исследуемой популяции аллель *ACE I* встречалась чаще аллели *D* в обеих группах: 58,9% в группе больных саркоидозом и 56,3% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (таблица 6).

Таблица 6. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *ACE I/D* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
ACE I/D	I	56,3% (18)	58,9% (119)	0,848	1,115	0,525-2,367
	D	43,8% (14)	41,1% (83)		0,897	0,422-1,905
	II	25,0% (4)	32,7% (33)	0,753	1,456	0,436-4,854
	ID	62,5% (10)	52,5% (53)		0,663	0,224-1,961
	DD	12,5% (2)	14,9% (15)		1,221	0,252-5,917
	II+ID	87,5% (14)	85,1% (86)	1,000	0,819	0,169-3,976
	ID+DD	75,0% (12)	67,3% (68)	0,773	0,687	0,206-2,293
	II+DD	37,5% (6)	47,5% (48)	0,592	1,509	0,510-4,466

3.2.2. Полиморфизм генов воспалительных цитокинов

ОНП интерлейкина-1 β *IL1 β G(-511)A (rs16944)*

В исследуемой популяции аллель *IL1 β -511G* встречалась чаще А в обеих группах: 67,0% в группе больных саркоидозом и 60,4% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (табл. 7).

Таблица 7. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *IL1 β G(-511)A* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>IL1β G(-511)A</i>	G	60,4% (29)	67,0% (177)	0,409	1,333	0,708-2,510
	A	39,6% (19)	33,0% (87)		0,750	0,398-1,412
	GG	33,3% (8)	45,5% (60)	0,534	1,667	0,668-4,167
	GA	54,2% (13)	43,2% (57)		0,643	0,268-1,541
	AA	12,5% (3)	11,4% (15)		0,898	0,239-3,367
	GG+GA	87,5% (21)	88,6% (117)	1,000	1,114	0,297-4,187
	GA+AA	66,7% (16)	54,5% (72)	0,371	0,600	0,240-1,498
	GG+AA	45,8% (11)	56,8% (75)	0,375	1,555	0,649-3,725

Частота аллели *IL1 β -511A* была сопоставима с данными по европейской популяции (33,0-39,6% у обследуемых больных, 33,0-35,5% в европейской) и ниже, чем в остальных и в мире в целом 41,9-60,0%.

ОНП интерлейкина-6 *IL6 G(-174)C (rs1800795)*

В исследуемой популяции аллель *IL6 -174G* встречалась чаще аллели С в обеих группах: 60,4% в группе больных саркоидозом и 57,1% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (табл.8).

Таблица 8. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *IL6 G(-174)C* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>IL6 G(-174)C</i>	<i>G</i>	57,1% (40)	60,4% (168)	0,683	1,145	0,674-1,948
	<i>C</i>	42,9% (30)	39,6% (110)		0,873	0,513-1,438
	<i>GG</i>	31,4% (11)	36,0% (50)	0,844	1,667	0,668-4,167
	<i>GC</i>	54,3% (19)	48,9% (68)		0,643	0,268-1,541
	<i>CC</i>	14,3% (5)	15,1% (21)		0,898	0,239-3,367
	<i>GG+GC</i>	82,9% (29)	84,9% (118)	0,795	1,163	0,430-3,142
	<i>GC+CC</i>	65,7% (23)	64,0% (89)	1,000	0,929	0,426-2,024
	<i>GG+CC</i>	45,7% (16)	51,1% (71)	0,706	1,240	0,589-2,608

Частота *IL6 -174C* в изучаемых группах оказалась достаточно высокой (39,6-42,9%), что характерно для эстонской (50,7%), британской (42,2-42,6%) и общеевропейской (41,6-46,0%) популяций, во всех остальных популяциях и в мире в целом существенно преобладает аллель *G* (68,4-99,9%).

ОНП фактора некроза опухоли-альфа *TNF G308A (rs1800629)*

В исследуемой популяции аллель *TNF 308 G* встречалась значительно чаще аллели *A* в обеих группах: 92,3% в группе больных саркоидозом и 97,4% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (таблица 9).

В исследуемой выборке полностью отсутствовал генотипа *AA* локуса 308 гена *TNF*, а частота аллели *A* составила 2,6-7,7%, что ниже не только среднемировых значений (16,2%), но и минимального значения в южноазиатской популяции (8,5%).

Таблица 9. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *TNF G308A* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>TNF G308A</i>	<i>G</i>	97,4% (37)	92,3% (229)	0,491	0,326	0,042-2,507
	<i>A</i>	2,6% (1)	7,7% (19)		3,067	0,399-23,810
	<i>GG</i>	94,7% (18)	84,7% (105)	0,474	3,257	0,410-25,867
	<i>GA</i>	5,3% (1)	15,3% (19)		0,307	0,039-2,439
	<i>AA</i>	0	0		-	-

3.2.3. Полиморфизм генов факторов эндотелиальной дисфункции

ОНП эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3 G894T (rs1799983)*

В исследуемой популяции аллель *NOS3 894 G* встречалась чаще аллели *T* в обеих группах: 71,7% в группе больных саркоидозом и 68,6% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (таблица 10).

Таблица 10. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *NOS3 G894T* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>NOS3 G894T</i>	<i>G</i>	68,6% (48)	71,7% (195)	0,658	1,161	0,657-2,049
	<i>T</i>	31,4% (22)	28,3% (77)		0,862	0,488-1,523
	<i>GG</i>	45,7% (16)	50,7% (69)	0,865	1,222	0,580-2,577
	<i>GT</i>	45,7% (16)	41,9% (57)		0,857	0,406-1,808
	<i>TT</i>	8,6% (3)	7,4% (10)		0,847	0,220-3,257
	<i>GG+GT</i>	91,4% (32)	92,6% (126)	0,731	1,181	0,307-4,544
	<i>GT+TT</i>	54,3% (19)	49,3% (67)	0,705	0,818	0,388-1,723
	<i>GG+TT</i>	54,3% (19)	58,1% (79)	0,705	1,167	0,553-2,464

Частота *NOS3 894T* также аналогична европейской популяции: 28,3-31,4% и 29,2-31,4% против 10,3-17,7% в остальном мире.

ОНП метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* C677T (rs1801133)

В исследуемой популяции аллель *MTHFR* 677C встречалась чаще аллели *T* в обеих группах: 72,7% в группе больных саркоидозом и 67,6% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (таблица 11).

Таблица 11. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *MTHFR* C677T у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>MTHFR</i> C677T	<i>C</i>	72,7% (32)	67,6% (188)	0,602	0,783	0,385-1,592
	<i>T</i>	27,3% (12)	32,4% (90)		1,277	0,628-2,595
	<i>CC</i>	50,0% (11)	46,0% (64)	0,660	0,782	0,323-1,894
	<i>CT</i>	45,5% (10)	43,2% (60)		0,829	0,342-2,008
	<i>TT</i>	4,5% (1)	10,8% (15)		1,271	0,271-5,952
	<i>CC+CT</i>	95,5% (21)	89,2% (124)	1,000	0,787	0,168-3,695
	<i>CT+TT</i>	50,0% (11)	54,0% (75)	0,655	1,278	0,528-3,093
	<i>CC+TT</i>	54,5% (12)	56,8% (79)	0,821	1,207	0,498-2,922

Частота *MTHFR* 677T сопоставима (27,3-32,4%) с общемировыми, европейскими, восточноазиатскими популяциями (24,5-36,5%), значительно реже данная аллель встречалась у азиатов (19,7%), афроамериканцев (12,2%), южноазиатов (12%), африканцев (9,0-11,3%), чаще – у ашкенази (45%), американцев (48,0-51,4%).

ОНП ингибитора активатора плазминогена-1 *PAI-1* -675 5G/4G (rs1799889)

В исследуемой популяции аллель *PAI-1* -675 4G встречалась чаще аллели 5G в обеих группах: 56,6% в группе больных саркоидозом и 65,6% в группе контроля. Ассоциаций между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, с наличием саркоидоза не выявлено (таблица 12).

Таблица 12. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *PAI-1 -675 5G/4G* у больных саркоидозом и в группе контроля

Ген	Аллель/ Генотип	Группа К, % (n)	Группа С, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>PAI-1 -675 5G/4G</i>	<i>5G</i>	34,4% (22)	43,4% (112)	0,205	1,465	0,827-2,594
	<i>4G</i>	65,6% (42)	56,6% (146)		0,683	0,386-1,209
	<i>5G5G</i>	6,3% (2)	17,8% (23)	0,262	3,257	0,726-14,493
	<i>5G4G</i>	56,3% (18)	51,2% (66)		0,815	0,374-1,776
	<i>4G4G</i>	37,5% (12)	31,0% (40)		0,749	0,334-1,678
	<i>5G5G+5G4G</i>	62,5% (20)	69,0% (89)	0,529	1,335	0,596-2,992
	<i>5G4G+4G4G</i>	93,8% (30)	82,2% (106)	0,170	0,307	0,069-1,378
	<i>5G5G+4G4G</i>	43,8% (14)	48,8% (63)	0,694	1,227	0,563-2,675

При сравнении групп К и Д распространенность аллелей *AGT T704C*, *MTHFR C677T*, *NOS3 G894T* статистически не различалась (табл.13) и соответствовала описанным выше закономерностям. Различие в распространенности аллелей *AGTR1 A1166C* было наибольшим из всех проведенных сравнений ($p=0,143$), но не обладало статистической значимостью.

Таблица 13. Сравнение распространенности аллелей *AGTR1 A1166C*, *AGT T704C*, *MTHFR C677T*, *NOS3 G894T* в контрольной группе и группе здоровых доноров крови.

Полиморфизм	Аллель	Группа К, % (n)	Группа Д, % (n)	p
<i>AGTR1 A1166C</i>	<i>A</i>	86,8% (33)	74,9% (448)	0,143
	<i>C</i>	13,2% (5)	25,1% (150)	
<i>AGT T704C</i>	<i>T</i>	52,9% (37)	52% (311)	0,993
	<i>C</i>	47,1% (33)	48% (287)	
<i>MTHFR C677T</i>	<i>C</i>	72,7% (32)	72,5% (455)	0,822
	<i>T</i>	27,3% (12)	27,5% (173)	
<i>NOS3 G894T</i>	<i>G</i>	68,6% (48)	69,9% (418)	0,927
	<i>T</i>	31,4% (22)	30,1% (180)	

3.3. Анализ взаимосвязи избыточной массы тела с клиническими проявлениями саркоидоза, частотой и выраженностью сопутствующей патологии

Проведено сравнение особенностей течения заболевания, демографических, лабораторных и инструментальных показателей в группах больных саркоидозом в зависимости от ИМТ; рассчитано отношение шансов развития внелегочных поражений при саркоидозе и сопутствующей патологии в зависимости от ИМТ.

Среди 142 обследованных больных нормальная масса тела ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$) отмечалась у 58 человек (40,85%), избыточная ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) – 84 (59,16%), в т.ч. ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) – 49 (34,51%). В таблицах 14-17 представлены клинико-демографические показатели с достоверным уровнем различий в группах ($p < 0,05$, 95% ДИ не включает единицу) и с различиями на уровне тенденции к достоверности ($p < 0,1$, 90% ДИ не включает единицу), остальные исследуемые показатели в таблицу не включались.

Выявлены достоверные ассоциации наличия избыточной массы тела с демографическими показателями: женским полом ($p < 0,001$, ОШ 4,202, 95%ДИ 2,033-8,696) и старшим возрастом на момент включения в исследование (55 ($p < 0,001$), что соответствует найденным при анализе общей группы ассоциации между женским полом, избыточной массой тела и возрастом у больных саркоидозом. Этот факт требует более углубленного изучения на больших выборках, в том числе и путем выявления генетических закономерностей (табл.14).

Таблица 14. Связь избыточной массы тела с демографическими показателями больных саркоидозом

Показатель	Группа М1 (n= 58)	Группа М2 (n= 84)	р	ОШ (95% ДИ)
Женский пол, % (n)	44,8 (26)	77,3 (65)	< 0,001	4,202 (2,033-8,696)
Возраст, лет	34 (29; 52)	55 (47,25; 62,5)	< 0,001	-

Выявлены достоверные ассоциации наличия избыточной массы тела с клиническими проявлениями саркоидоза: более поздним дебютом ($p < 0,001$), выявлением воспалительных изменений в анализах крови в дебюте ($p = 0,015$, ОШ 9,5, 95%ДИ 1,2-75,24), большей частотой поражения кожи ($p = 0,050$, ОШ 3,176, 95%ДИ 1,003-10,056), большей частотой поражения печени ($p = 0,039$, ОШ 3,098, 95%ДИ 1,084-8,852), медленным началом заболевания ($p = 0,064$, ОШ 2,357, 90% ДИ 1,033-5,509) и меньшей частотой внелегочных проявлений в целом ($p = 0,064$, ОШ 0,415, 90%ДИ 0,172-0,994) (табл.15).

Таблица 15. Связь избыточной массы тела с клиническими проявлениями саркоидоза

Показатель	Группа М1	Группа М2	p	ОШ (95% ДИ)
Возраст возникновения первых симптомов, лет	30 (26,75; 47,25)	48,5 (41; 55)	$< 0,001$	-
Возраст постановки диагноза, лет	31 (28; 49,75)	51 (42; 57)	$< 0,001$	-
Медленное начало заболевания, % (n)	13,8 (8)	27,3 (23)	0,064	2,357 (90% ДИ 1,033 – 5,509)
Воспалительные изменения в крови в дебюте, % (n)	1,7 (1)	14,3 (12)	0,015	9,500 (1,200-75,239)
Внелегочные проявления, % (n)	22,4 (13)	10,7 (9)	0,064	0,415 (90%ДИ 0,172-0,994)
Поражение кожи, % (n)	6,9 (4)	19,0 (16)	0,050	3,176 (1,003 - 10,056)
Поражение печени, % (n)	8,6 (5)	22,6 (19)	0,039	3,098 (1,084 - 8,852)

Выявлены достоверные ассоциации наличия избыточной массы тела с частотой сопутствующей патологии: АГ ($p < 0,001$, ОШ 8,169, 95%ДИ 3,766-17,721), её высоких степеней ($p < 0,001$, ОШ 8,014, 95%ДИ 3,263-19,684) и стадий ($p < 0,001$, ОШ 6,250, 95%ДИ 2,644-14,773), риска ССО выше низкого ($p < 0,001$, ОШ 7,8, 95%ДИ 3,466-17,555), сахарного диабета 2 типа ($p < 0,001$, ОШ 16,662, 95%ДИ 2,162-128,406), ХБП 2-4 стадий ($p = 0,001$, ОШ 3,460, 95%ДИ 1,653-7,246), дислипидемии ($p = 0,051$, ОШ 2,69, 95%ДИ 1,014-7,150) и стеатоза печени ($p = 0,009$, ОШ 6,087, 95%ДИ 1,33-527,746) (табл.16).

Таблица 16. Связь избыточной массы тела с частотой сопутствующей саркоидозу патологии

Показатель	Группа М1	Группа М2	р	ОШ (95% ДИ)
Наличие АГ, % (n)	22,4 (13)	70,2 (59)	<0,001	8,169 (3,766 – 17,721)
АГ 2-3 стадии, % (n)	13,8 (8)	50,0 (42)	<0,001	6,250 (2,644-14,773)
АГ 3 стадии, % (n)	0 (0)	10,7 (9)	0,011	не определено
АГ 2-3 степени, % (n)	12,1 (7)	52,4 (44)	<0,001	8,014 (3,263-19,684)
Риск ССО 2-4, % (n)	17,2 (10)	62,0 (52)	<0,001	7,800 (3,466-17,555)
Риск ССО 3-4, % (n)	13,8 (8)	47,6 (40)	<0,001	5,682 (2,403-13,433)
Риск ССО 4, % (n)	3,4 (2)	28,4 (24)	<0,001	11,200 (2,530-49,584)
Дислипидемия, % (n)	50,0 (29)	72,6 (61)	0,051	2,69 (1,014 – 7,150)
Наличие сахарного диабета 2 типа, % (n)	1,7 (1)	22,6 (19)	<0,001	16,662 (2,162 – 128,406)
Наличие ХБП 2-4 стадий, % (n)	24,1 (14)	52,4 (44)	0,001	3,460 (1,653 - 7,246)
Стеатоз печени, % (n)	3,4 (2)	17,9 (15)	0,009	6,087 (1,335 – 27,746)

В группе больных саркоидозом с нормально массой тела М1 уровни глюкозы,

триглицеридов, IgA, СОЭ, активность ГГТ, АЛТ, ЛДГ были достоверно ниже, а креатинин и СКФ, рассчитанная по формуле СКD-EPI, были достоверно выше аналогичных показателей в группе М2 (табл.17). Более низкий средний уровень креатинина в группе лиц с избыточной массой тела может быть объяснен явлением гиперфилтрации, наблюдающимся у пациентов с избыточной массой тела на ранних стадиях формирования ХБП.

Таблица 17. Связь избыточной массы тела с лабораторными показателями.

Показатель	Группа М1	Группа М2	р
Креатинин, мг/дл	0,88 (0,78; 1,0)	0,805 (0,73; 0,97)	0,040
СКФ (СКD-EPI), мл/мин	99 (90; 115)	88 (74; 99)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,4; 5,0)	5,1 (4,7;6,0)	< 0,001
ГГТ, ед/л	23,5 (17,25; 34)	35 (19; 68)	0,011
АЛТ, ед/л	18,5 (15; 27)	24 (18; 33)	0,008
Триглицериды, ммоль/л	1,54 (1,01; 1,3)	1,99 (1,3; 2,57)	0,035
IgA, г/л	1,78 (1,56; 1,91)	2,06 (1,90; 3,88)	0,034
СОЭ, мм/ч	9,5 (6; 18)	16 (9,25; 25)	0,001

При выделении подгруппы пациентов с ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) отмечалось достоверное нарастание частоты и степени АГ, риска ССО, СД 2 типа, стеатоза печени, а также уровней мочевой кислоты и щелочной фосфатазы, остальные показатели в этой подгруппе не имели достоверных различий с основными группами, то есть все выявленные закономерности сохранялись.

При сравнении группы больных саркоидозом с избыточной массой тела М2 с группой контроля К достоверные различия выявлены лишь по женскому полу (77,4% (65) vs 54,3% (19), $p=0,012$, ОШ 2,882, 95%ДИ 1,245-6,667), что подтверждает утверждение о большей частоте встречаемости саркоидоза у женщин. Также отмечается бóльшая частота стеатоза печени (17,9% и 41,2%, $p=0,010$, ОШ 0,311, 96% ДИ 0,129-0,750) и более низкая СОЭ (10 (7;17) мм/ч и 16 (9,3; 25), $p=0,031$) в группе К. По остальным параметрам, в том числе возрасту,

росту, весу, ИМТ и частотам перечисленной сопутствующей патологии, группа К была сопоставима с группой М2, что свидетельствует об одинаковом влиянии избыточной массы тела на развитие метаболических нарушений и ассоциированных состояний у пациентов с саркоидозом и без него. Полная таблица сравнения представлена в приложении 1.

Полученные результаты о наличии ассоциации между избыточной МТ и саркоидозом согласуются с данными литературы, однако работы о взаимосвязи МТ с клиническими проявлениями заболевания и сопутствующей патологии отсутствуют. У пациентов с избыточной МТ большая частота выявления поражения печени может быть обусловлена его сочетанием с неалкогольным стеатогепатитом, а воспалительных изменений в крови – провоспалительным действием жировой ткани. Возможно, эти эффекты проявляются лишь у носителей определенных полиморфных вариантов генов воспалительных цитокинов.

3.4. Анализ взаимосвязи между избыточной массой тела и носительством вариантов исследованных ОНП у больных саркоидозом

Для определения связи между изученными ОНП и избыточной массой тела у больных саркоидозом мы изучили распространенность аллелей и генотипов данных ОНП в группах пациентов с индексом массы тела менее 25 кг/м² (группа М1) и 25 кг/м² и выше (группа М2). Взаимосвязь между носительством этих аллелей, а также их различных комбинаций, и наличием избыточной массы тела у больных саркоидозом представлена в приложении 2, в таблице 18 приведены только данные, обладающие статистически достоверными различиями.

Среди больных саркоидозом у пациентов с избыточной массой тела чаще, чем при нормальной массе тела, встречалась аллель **AGTR1 1166A** ($p = 0,022$, ОШ_C = 2,047; 95% ДИ 1,129-3,802), достоверно, и генотип **AA** ($p = 0,062$, ОШ_{AC+CC} = 2,155; 95% ДИ 1,027-4,525), на уровне тенденции (рис. 10). При сравнении частоты носительства генотипа **AGTR1 1166 AC** в группах М1 и М2 с группой контроля выявлены достоверные различия между группой больных саркоидозом с нормальной массой тела и группой контроля ($p=0,016$, ОШ 9,5, 95% ДИ 1,2-76) и отсутствие различий между группой больных саркоидозом с избыточной массой и

группой контроля ($p=0,103$), что свидетельствует о достоверной ассоциации данного генотипа с избыточной массой тела.

Таблица 18. Связь носительства аллелей и генотипов изученных ОНП с избыточной массой тела у больных саркоидозом

Ген	Аллель/ Генотип	Группа М1, % (n)	Группа М2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGTR1 A1166C</i>	A	70,7% (82)	83,3% (110)	0,022	2,047	1,129-3,802
	C	29,3% (34)	16,7% (22)		0,482	0,263-0,886
	AA	53,4% (31)	71,2% (47)	0,089	2,155	1,027-4,525
	AC	34,5% (20)	24,2% (16)		0,608	0,278-1,328
	CC	12,1% (7)	4,5% (3)		0,347	0,085-1,41
	AA+AC	87,9% (51)	95,5% (63)	0,187	2,882	0,709-11,712
	AC+CC	46,6% (27)	28,8% (19)	0,062	0,464	0,221-0,974
	AA+CC	65,5% (38)	75,8% (50)	0,238	1,645	0,753-3,597
<i>TNF G308A</i>	G	96,6% (112)	88,6% (117)	0,029	0,279	0,090-0,865
	A	3,4% (4)	11,4% (15)		3,584	1,156-11,111
	GG	93,1% (54)	77,3% (51)	0,023	0,252	0,078-0,809
	GA	6,9% (4)	22,7% (15)		3,971	1,235-12,761
	AA	0	0		-	-
<i>PAI-1675 5G/4G</i>	5G	44,8 (52)	42,3 (60)	0,706	0,901	0,549-1,477
	4G	55,2 (64)	57,7 (82)		1,110	0,677-1,821
	5G5G	24,1 (14)	12,7 (9)	0,094	0,456	0,181-1,147 0,210-0,989
	5G4G	41,4 (24)	59,2 (42)		2,053	1,014-4,149
	4G4G	34,5 (20)	28,2 (20)		0,745	0,352-1,575
	5G5G+5G4G	65,5 (38)	71,8 (51)	0,452	1,342	0,635-2,838
	5G4G+4G4G	75,9 (44)	87,3 (62)	0,108	2,192	0,872-5,512 1,011-4,753
	5G5G+4G4G	58,6 (34)	40,8 (29)	0,053	0,487	0,241-0,986

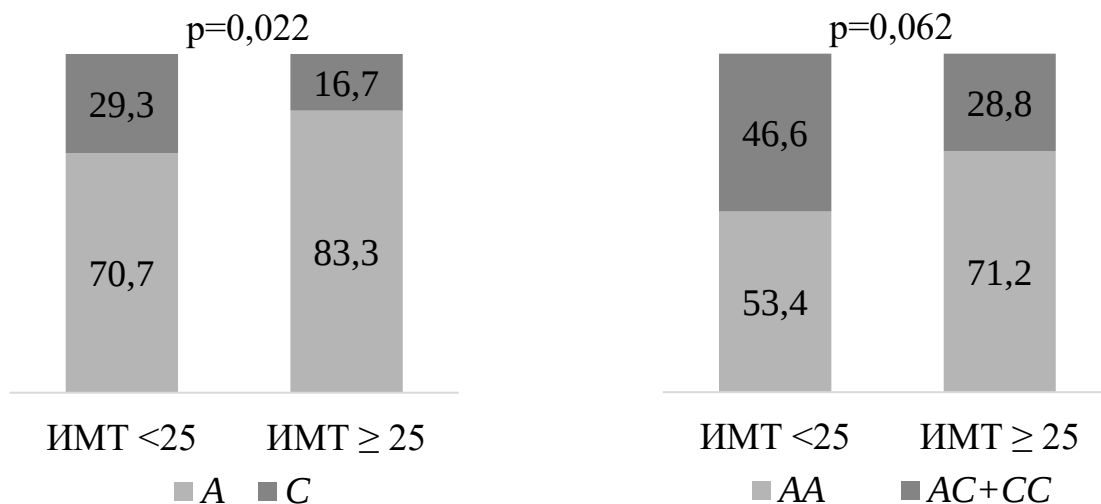


Рисунок 10. Связь избыточной массы тела с носительством аллели C и генотипов AC+CC AGTR1 1166.

Среди больных саркоидозом у пациентов с избыточной массой тела достоверно чаще, чем при нормальной массе тела, встречалась аллель *TNF 308A* ($p = 0,029$, $ОШ_G = 3,584$; 95% ДИ 1,156-11,111), и генотип *TNF 308 GA* ($p = 0,023$, $ОШ_{GG} = 3,971$; 95% ДИ 1,235-12,761); генотип AA в исследуемой популяции не встречался (рис. 11). При сравнении частоты носительства генотипа *TNF 308 GA* в группе больных саркоидозом с избыточной массой тела и группой контроля достоверных различий не выявлено ($p=0,106$).

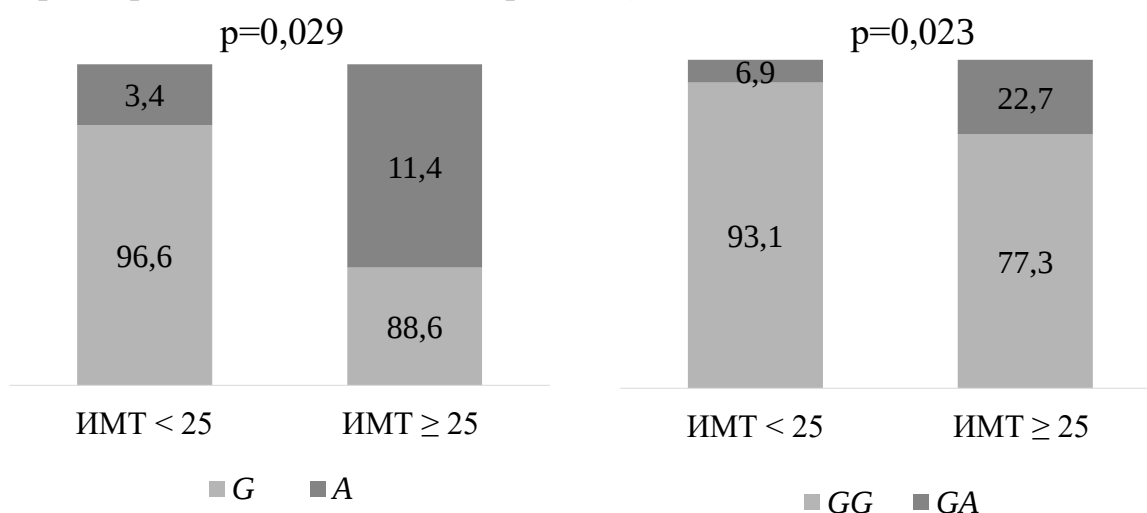


Рисунок 11. Связь избыточной массы тела с носительством аллели A и генотипа GA TNF 308.

Полученные данные согласуются с исследованием, проведенным в Румынии в

2019 году, согласно которому выявлена связь генотипа *GG TNF 308* с избыточной массой тела у детей [112].

Среди больных саркоидозом у пациентов с избыточной массой тела достоверно чаще, чем при нормальной массе тела, встречался генотип *PAI-1 -675 5G4G* ($p = 0,053$, $ОШ_{5G5G+4G4G} = 2,053$; 95% ДИ 1,014-4,149), а генотип *5G5G* – реже, с тенденцией к различию ($p = 0,108$, $ОШ_{5G4G+4G4G} = 2,192$; 90% ДИ 1,011-4,753) (рис. 12). При сравнении частоты носительства генотипа *5G5G PAI-1 -675 5G/4G* в группе больных саркоидозом с нормальной массой тела и группой контроля получены также достоверные различия ($p=0,044$, $ОШ 4,76$, 95% ДИ 1,01-22,7).

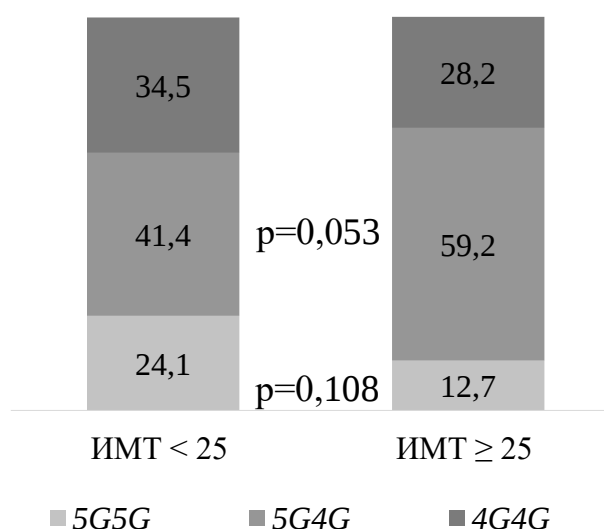


Рисунок 12. Связь избыточной массы тела с генотипами *PAI-1 -675 5G4G*.

Также проведен анализ взаимосвязи носительства изученных ОНП с более выраженным ожирением. Установлена достоверная взаимосвязь между ИМТ 37 кг/м² и выше и носительством аллели *IL1β -511 G* ($p = 0,025$, $ОШ_A = 4,811$; 95% ДИ 1,090-21,229) и генотипа *GG* ($p = 0,043$, $ОШ_{GA+AA} = 5,376$; 95% ДИ 1,098-26,316) (табл. 19, рис. 13).

Таблица 19. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *IL1β* G(-511)A у больных саркоидозом при ИМТ до 37 кг/м² и более

Ген	Аллель/ Генотип	ИМТ < 37, % (n)	ИМТ ≥ 37, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>IL1β</i> G(-511)A	G	65,2 (159)	90,0 (18)	0,025	4,811	1,090-21,229
	A	34,8 (85)	10,0 (2)		0,208	0,047-0,917
	GG	42,6 (52)	80,0 (8)	0,067	5,376	1,098-26,316
	GA	45,1 (55)	20,0 (2)		0,305	0,062-1,493
	AA	12,3 (15)	(0)		-	-
	GG+GA	87,7 (107)	100,0 (10)	0,603	-	-
	GA+AA	57,4 (70)	20,0 (2)	0,043	0,186	0,038-0,911
	GG+AA	54,9 (67)	80,0 (8)	0,186	3,284	0,670-16,102

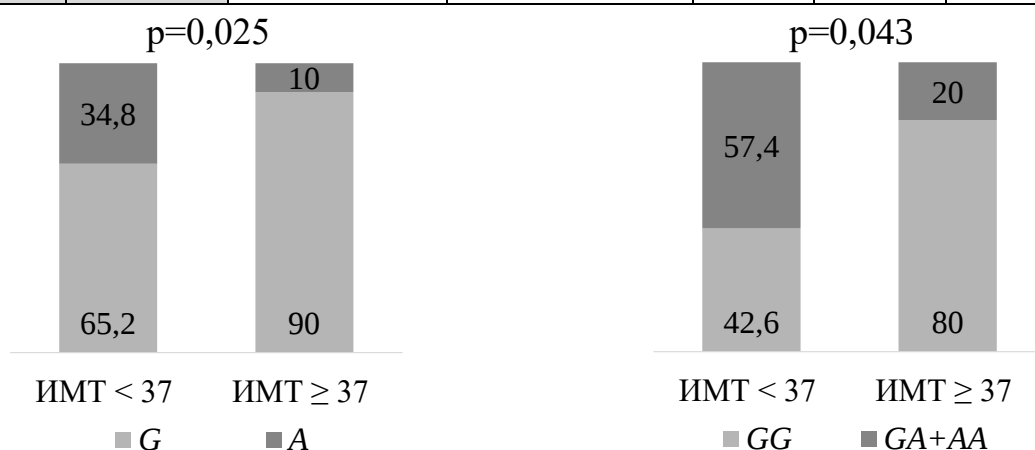


Рисунок 13. Связь выраженного ожирения (ИМТ ≥ 37) с носительством аллели A и генотипов GA+AA *IL1β* G(-511)A.

3.5. Оценка влияния пола и изученных полиморфизмов на развитие избыточной массы тела.

Для оценки влияния пола и изученных полиморфизмов на развитие избыточной массы тела пациентов на полном наборе данных была построена логистическая регрессия. Модель строилась итерационно. На каждом шаге в модель добавлялась дополнительная переменная, обозначающая определенный генотип, из числа ещё не включённых в модель. Если добавленная переменная приводила к увеличению

коэффициента детерминации (R^2) с поправкой Найджелкерка [125], переменная оставлялась, если нет – исключалась из модели. Построение модели продолжалось до тех пор, пока ни одна из оставшихся переменных не увеличивала коэффициент детерминации.

Коэффициенты полученной модели представлены в таблице 20. Статистическая значимость полученной модели $p = 0,002$, доля правильных классификаций 79,3%. Чувствительность 84,6%, специфичность 70%, площадь под ROC-кривой 0,830 (95%ДИ 0,736-0,925) (рис.14).

Таблица 20. Связь пола и носительства изученных ОНП с избыточной массой тела у больных саркоидозом

Предиктор	Вес (B)	p	ОШ (e^B)	95%ДИ ОШ
Мужской пол	-2,191	0,001	0,112	0,030-0,418
TNF_AA_GA	0,819	0,340	2,268	0,422-12,197
NOS3_TT_GT	-0,361	0,730	0,697	0,090-5,390
NOS3_GG_TT	-1,303	0,242	0,272	0,031-2,409
MTHFR_CC_TT	0,741	0,224	2,098	0,635-6,932
PAI-1_5G5G_4G4G	-1,156	0,046	0,315	0,101-0,977
AGT_TT_TC	2,268	0,011	9,660	1,693-55,121
AGTR1_CC_AC	-1,806	0,006	0,164	0,045-0,602
ACE_II_DD	0,129	0,818	1,137	0,379-3,411
Константа	2,298	0,150	9,953	0,030-0,418

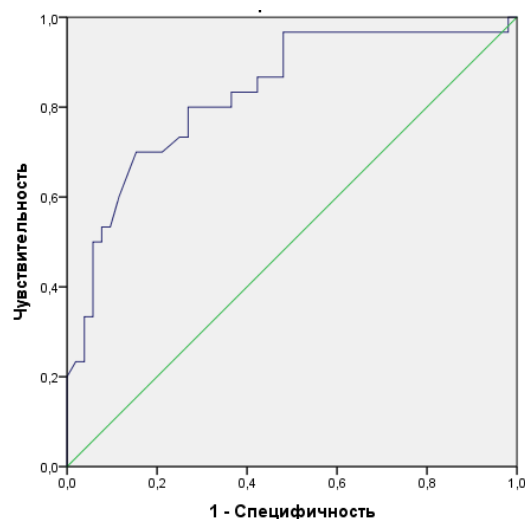


Рисунок 14. ROC-кривая для расчета риска избыточной массы тела

Согласно данной модели, статистически значимое влияние на развитие избыточной массы тела имеют мужской пол, носительство генотипов *PAI-1 4G4G*, *5G5G* и *AGTR1 1166 CC, AC* (уменьшают риск), а также носительство генотипов *AGT 704 TT, TC* (увеличивают риск). Из-за свойств логистической функции вес соответствующего предиктора связан с отношением шансов (OR) положительного исхода:

$$OR \equiv \frac{p}{1-p} \equiv \frac{1/(1+e^{-z})}{1-1/(1+e^{-z})} = e^z$$

Это позволяет говорить о влиянии каждого из предикторов на шанс развития избыточной массы тела при фиксировании других предикторов. Например, шанс ожирения у женщин в 8,929 ($1/0,112 \equiv 8,929$) раза выше, чем у мужчин при одинаковых генотипах. 95% доверительный интервал этого отношения шансов 2,392–33,333.

Таким образом, среди больных саркоидозом выявлено увеличение риска развития избыточной массы тела у пациентов женского пола и носителей генотипов *AGT 704 TT* и *TC*, *AGTR1 1166 AA* и *PAI-1 -675 5G4G*. Вес каждого фактора представлен в таблице 21. Вклад остальных изученных полиморфизмов пренебрежимо мал (по модулю меньше 1) и не обладает статистической значимостью ($0,150 < p < 0,818$).

Таблица 21. Связь пола и носительства изученных ОНП с избыточной массой тела у больных саркоидозом

Фактор	p	ОШ (e^B)	95%ДИ
Женский пол	0,001	8,929	2,392-33,333
Носительство генотипов <i>AGT 704 TT</i> и <i>TC</i>	0,011	9,660	1,693-55,121
Носительство генотипа <i>AGTR1 1166 AA</i>	0,006	6,098	1,661-22,222
Носительство генотипа <i>PAI-1 -675 5G4G</i>	0,046	3,175	1,024-9,901

При сопоставлении результатов точного теста Фишера и логистической регрессии несомненна связь избыточной массы тела у больных саркоидозом с женским полом и носительством генотипов *AGTR1 1166 AA* и *PAI-1 -675 5G4G*. Носительство аллелей *TNF 308A*, *IL1 β -511A* и генотипов *AGT 704 TT* и *TC* показало разный уровень статистической значимости при оценки разными методами.

3.6. Анализ взаимосвязи носительства вариантов исследованных ОНП с сопутствующей патологией, ассоциированной с избыточной массой тела, и метаболическими нарушениями

Мы изучили частоту клинических проявлений при различных вариантах носительства аллелей и генотипов. В таблицах 22-30 представлены параметры, имеющие различия в сравниваемых группах ($p < 0,1$; 95% ДИ не включает единицу).

3.6.1. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы

ОНП ангиотензиногена *AGT T704C* (rs699)

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGT T704C* представлены в таблице 22.

Сопутствующая артериальная гипертензия 3 степени достоверно чаще наблюдалась у носителей аллели *AGT 704C* ($p = 0,003$, ОШ_T 3,086; 95% ДИ 1,437-6,623), особенно в гомозиготном состоянии *CC* ($p = 0,008$; ОШ_{TT+TC} 4,149; 95% ДИ 1,527-11,236).

У носителей генотипа *AGT 704 TT* уровень ЛПОНП достоверно ниже: 0,4 (0,35; 0,69) ммоль/л против 0,63 (0,46; 0,99) ммоль/л при других генотипах *TC+CC*, $p = 0,046$.

У носителей генотипа *AGT 704 TC* уровень коэффициент атерогенности достоверно ниже: 2,13 (1,76; 2,64) против 2,57 (2,22; 3,99) при других генотипах *TT+CC*, $p = 0,015$.

Таблица 22. Связь ОНП *AGT T704C* с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	<i>T</i>	<i>C</i>	<i>TT</i>	<i>TC</i>	<i>CC</i>	<i>TT+</i> <i>TC</i>	<i>TC+</i> <i>CC</i>	<i>TT+</i> <i>CC</i>
АГ 3 степени, % (n)	7,2 (10)	19,3 (28)	3,0 (1)	11,0 (8)	27,8 (10)	8,5 (9)	16,5 (18)	15,9 (11)
<i>p</i>	0,003		0,007			0,008	0,075	0,463
ЛПОНП, ммоль/л	0,59 (0,37; 0,81)	0,625 (0,423; 1,02)	0,40 (0,35; 0,69)	0,63 (0,47; 0,95)	0,66 (0,45; 1,04)	0,60 (0,38; 0,85)	0,63 (0,46; 0,99)	0,56 (0,39; 0,91)
<i>p</i>	0,093		0,125			0,337	0,046	0,522
КА	2,34 (1,79; 3,04)	2,26 (1,89; 2,90)	3,04 (2,06; 3,69)	2,13 (1,76; 2,64)	2,42 (2,22; 4,20)	2,27 (1,79; 2,89)	2,25 (1,84; 2,87)	2,57 (2,22; 3,99)
<i>p</i>	0,833		0,050			0,128	0,142	0,015

ОНП ангиотензинового рецептора 1 типа *AGTR1 A1166C* (rs5186)

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGTR1 A1166C* представлены в таблице 23.

Сопутствующая артериальная гипертензия 2-3 стадий встречалась достоверно чаще при носительстве аллели *AGTR1 1166 A* шанс выше ($p=0,023$; ОШ_C 2,294; 95% ДИ 1,115-4,717), особенно в гомозиготном состоянии *AA* ($p=0,028$; ОШ_{AC+CC} 2,710; 95% ДИ 1,149-6,410). АГ 3 стадии – при генотипе *AA* ($p=0,025$); у носителей *C*

аллели АГ 3 стадии встречается реже ($p=0,026$).

Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений наблюдался достоверно чаще у носителей аллели А ($p=0,009$; ОШ 2,639; 95% ДИ 1,253-5,556), особенно в гомозиготном состоянии АА ($p=0,028$; ОШ_{АА+СС} 2,710; 95% ДИ 1,149-6,410). У носителей аллели С очень высокий риск встречается достоверно реже ($p=0,040$; ОШ 0,333; 95% ДИ 0,113-0,981).

Дислипидемия отмечалась достоверно реже у носителей С аллели ($p=0,048$; ОШ 0,412; 95% ДИ 0,174-0,975), а также при генотипе СС, чем при генотипах АА и АС.

У носителей аллели А уровень ЛПОНП достоверно выше: 0,60 (0,44; 0,91) ммоль/л против 0,46 (0,32; 0,73) ммоль/л, $p = 0,044$, а уровень ЛПНП – достоверно ниже: 2,84 (1,97; 3,49) ммоль/л против 3,52 (2,92; 3,92) ммоль/л, $p = 0,003$. При этом у носителей генотипа АА наблюдался наименьший уровень ЛПНП (2,58 (1,97; 3,40) ммоль/л против 3,51 (2,97; 4,00) ммоль/л при генотипе АС+СС, $p = 0,004$) и наименьший уровень ЛПВП (1,46 (1,19; 1,67) ммоль/л против 1,71 (1,37; 2,15) ммоль/л при генотипе АС+СС, $p = 0,047$).

Таблица 23. Связь ОНП *AGTR1 A1166C* с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	A	C	AA	AC	CC	AA+ AC	AC+ CC	AA+ CC
АГ 2-3 стадии	35,9 (69)	19,6 (11)	39,7 (31)	19,4 (7)	20,0 (2)	33,3 (38)	19,6 (9)	37,5 (33)
p	0,023		0,067			0,498	0,028	0,059
АГ 3 стадии	8,3 (16)	0	10,3 (8)	0	0	7 (8)	0	9,1 (8)
p	0,026		0,080			1,000	0,025	0,103
Риск ССО 3 – 4 степени	36,5 (70)	17,9 (10)	39,7 (31)	22,2 (8)	10,0 (1)	34,2 (39)	19,6 (9)	36,4 (32)
p	0,009		0,052			0,165	0,028	0,144
Риск ССО 4 степени	18,8 (36)	7,1 (4)	20,5 (16)	11,1 (4)	0	17,5 (20)	8,7 (4)	18,2 (16)
p	0,040		0,157			0,363	0,128	0,426
Дислипидемия, % (n)	66,0 (68)	44,4 (12)	66,7 (28)	63,2 (12)	0	65,6 (40)	52,2 (12)	60,9 (28)
p	0,048		0,032			0,019	0,293	1,000
ЛПОНП, ммоль/л	0,60 (0,44; 0,91)	0,46 (0,32; 0,73)	0,60 (0,45; 0,97)	0,60 (0,32; 0,78)	0,41 (0,37; 0,45)	0,41 (0,37; 0,45)	0,47 (0,32; 0,77)	0,58 (0,43; 0,91)
p	0,044		0,152			0,130	0,104	0,359
ЛПНП, ммоль/л	2,84 (1,97; 3,49)	3,52 (2,92; 3,92)	2,58 (1,97; 3,40)	3,50 (3,02; 4,08)	3,53 (3,20; 3,68)	2,95 (2,06; 3,51)	3,51 (2,97; 4,00)	2,78 (1,97; 3,47)
p	0,003		0,015			0,272	0,004	0,014
ЛПВП, ммоль/л	1,50 (1,20; 1,77)	1,71 (1,34; 2,10)	1,46 (1,19; 1,67)	1,69 (1,37; 2,16)	1,71 (1,35; 1,71)	1,52 (1,26; 1,80)	1,71 (1,37; 2,15)	1,48 (1,14; 1,71)
p	0,100		0,105			0,947	0,047	0,035

ОНП ангиотензинового рецептора 2 типа *AGTR2 G1675A (rs1403543)*

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGTR2 G1675A* представлены в таблице 24.

У носителей генотипа *AGTR2 1675 GA* уровень мочевой кислоты был наименьшим: 303 (254; 386) против 380 (295; 438) у носителей других генотипов *GG+AA*, $p=0,032$; уровни общего холестерина и триглицеридов – наибольшими: 5,46 (4,86; 6,23) ммоль/л против 4,83 (4,05; 5,76) ммоль/л, $p=0,029$, и 2,14 (1,56; 2,56) ммоль/л против 1,47 (1,02; 2,01) ммоль/л, $p=0,028$, соответственно.

Таблица 24. Связь ОНП *AGTR2 G1675A* с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	G	A	GG	GA	AA	GG+ GA	GA+ AA	GG+ AA
Мочевая кислота, ммоль/л	376 (275; 449)	346 (276; 415)	395 (296; 452)	303 (254; 386)	358 (293; 418)	352 (267; 422)	327 (276; 410)	380 (295; 438)
p	0,485		0,067			0,625	0,099	0,032
Холестерин, ммоль/л	4,90 (4,24; 5,74)	5,24 (4,16; 6,10)	4,61 (4,20; 5,44)	5,46 (4,86; 6,23)	5,20 (4,01; 5,86)	5,13 (4,30; 6,04)	5,28 (4,28; 6,12)	4,83 (4,05; 5,76)
p	0,452		0,119			0,644	0,093	0,029
Триглицериды, ммоль/л	1,62 (1,10; 2,44)	1,67 (1,31; 2,47)	1,44 (1,00; 1,96)	2,14 (1,56; 2,56)	1,53 (1,08; 2,12)	1,74 (1,20; 2,50)	1,74 (1,32; 2,51)	1,47 (1,02; 2,01)
p	0,597		0,070			0,518	0,124	0,028

ОНП ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D (rs4340)*

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП

ACE I/D представлены в таблице 25.

Сопутствующая артериальная гипертензия выявлялась достоверно реже при носительстве аллели *ACE D* ($p=0,061$; ОШ_I 0,556; 95% ДИ 0,313-0,988), особенно в гомозиготном состоянии *DD* ($p=0,049$; ОШ_{II+ID} 0,262; 95% ДИ 0,069-0,994).

Артериальная гипертензия 3 степени – достоверно чаще при носительстве аллели *ACE I* выше ($p=0,022$; ОШ_D 3,520; 95% ДИ 1,145-10,817), особенно в гомозиготном состоянии *ACE II* ($p=0,037$; ОШ_{ID+DD} 4,310; 95% ДИ 1,161-15,873).

Артериальная гипертензия 2-3 стадии развивается достоверно чаще при носительстве аллели *ACE I* ($p=0,014$; ОШ_D 2,275; 95% ДИ 1,201-4,212), особенно в гомозиготном состоянии *ACE II* ($p=0,044$; ОШ_{ID+DD} 2,500; 95% ДИ 1,040-6,024). При генотипе *ACE DD* 2-3 стадии АГ развиваются достоверно реже ($p=0,033$; ОШ_{II+ID} 0,127; 90% ДИ 0,022-0,724).

При носительстве аллели *ACE I* достоверно чаще встречается средний, высокий и очень высокий риск ССО ($p=0,041$; ОШ_D 1,863; 95% ДИ 1,031-3,368), высокий и очень высокий риск ($p=0,019$; ОШ_D 2,197; 95% ДИ 1,145-4,213) сердечно-сосудистых осложнений. При *ACE DD* генотипе высокий и очень высокий риск ССО встречаются достоверно реже ($p=0,036$; ОШ_{II+ID} 0,140, 90% ДИ 0,025-0,803).

Наименьший уровень триглицеридов и ЛПОНП выявлен у носителей генотипа *ACE II*: 1,36 (1,06; 2,08) и 0,47 (0,36; 0,56) ммоль/л против 1,79 (1,33; 2,59) и 0,66 (0,36; 1,08) ммоль/л у носителей других генотипов *ID+DD*, $p=0,036$ и 0,026, соответственно.

Наименьшая скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, зафиксирована у носителей генотипа *ACE DD*: 79,6 (107; 117) мл/мин/1,73м² против 92,3 (79,6; 103) мл/мин/1,73м² у носителей других генотипов *II+ID*, $p=0,013$.

Таблица 25. Связь ОНП ACE I/D с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	<i>I</i>	<i>D</i>	<i>II</i>	<i>ID</i>	<i>DD</i>	<i>II+</i> <i>ID</i>	<i>ID+</i> <i>DD</i>	<i>II+</i> <i>DD</i>
АГ, % (n)	50,4 (60)	36,1 (30)	54,5 (18)	45,3 (24)	20,0 (3)	48,8 (42)	39,7 (27)	43,8 (21)
p	0,061		0,082			0,049	0,202	1,000
АГ 3 степени	15,1 (18)	4,8 (4)	21,2 (7)	7,5 (4)	0	12,8 (11)	5,9 (4)	14,6 (7)
p	0,022		0,048			0,362	0,037	0,342
АГ 2-3 стадии	38,7 (46)	21,7 (18)	45,5 (15)	30,2 (16)	6,7 (1)	36,0 (31)	25,0 (17)	33,3 (16)
p	0,014		0,026			0,033	0,044	0,831
Риск ССО 2-4	44,5 (53)	30,1 (25)	51,5 (17)	35,8 (19)	20,0 (3)	41,9 (36)	32,4 (22)	41,7 (20)
p	0,041		0,096			0,152	0,082	0,683
Риск ССО 3-4	36,1 (43)	20,5 (17)	42,4 (14)	28,3 (15)	6,7 (11)	33,7 (29)	23,5 (16)	31,3 (15)
p	0,019		0,040			0,036	0,065	0,829
Триглицериды, ммоль/л	1,53 (1,07; 2,26)	1,86 (1,37; 2,66)	1,36 (1,06; 2,08)	1,70 (1,20; 2,53)	2,21 (1,54; 2,85)	1,62 (1,08; 2,40)	1,79 (1,33; 2,59)	1,54 (1,14; 2,24)
p	0,022		0,045			0,066	0,036	0,411
ЛПОНП, ммоль/л	0,525 (0,368; 0,795)	0,660 (0,368; 1,12)	0,47 (0,36; 0,56)	0,66 (0,36; 1,05)	0,88 (0,59; 1,16)	0,56 (0,36; 0,85)	0,66 (0,36; 1,08)	0,49 (0,39; 0,58)
p	0,062		0,069			0,362	0,026	0,087
рСКФ (СКД- ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	92,8 (81,7; 103)	97,2 (79,6; 105)	93,1 (82,2; 104)	91,5 (74,8; 100)	79,6 (107; 117)	92,3 (79,6; 103)	93,2 (78,0; 104)	99,9 (82,0; 108)
p	0,246		0,030			0,013	0,871	0,055

3.6.2. Полиморфизм генов воспалительных цитокинов

ОНП интерлейкина-1 β *IL1 β G(-511)A (rs16944)*

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *IL1 β G(-511)A* представлены в таблице 26.

Сывороточная концентрация ЛПООНП была выше достоверно у носителей аллели *IL1 β -511 A*: 0,64 (0,47; 1,16) ммоль/л против 0,56 (0,39; 0,84) ммоль/л у носителей аллели *C*, $p=0,036$, и с тенденцией к различию – у носителей генотипа *AA*: 1,16 (0,56; 1,37) ммоль/л против 0,56 (0,40; 0,86) ммоль/л у носителей других генотипов *GG+GA*, $p=0,061$.

Уровень креатинина был достоверно наибольшим у носителей генотипа *IL1 β -511 AA*: 0,97 (0,84; 1,07) мг/дл против 0,82 (0,73; 0,97) мг/дл у носителей других генотипов *GG+GA*, $p=0,016$, и наименьшим у носителей генотипа *GA*: 0,80 (0,72; 0,95) мг/дл против 0,89 (0,76; 1,00) мг/дл у носителей других генотипов *GG+AA*, $p=0,010$. Соответственно, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ СКФ была наименьшей у носителей генотипа *AA*: 77,5 (67,7; 97,9) мл/мин/1,73м² против 95,4 (82,8; 105) мл/мин/1,73м² у носителей других генотипов *GG+GA*, $p=0,024$, и наибольшей у носителей генотипа *GA*: 98,2 (88,0; 105) мл/мин/1,73м² против 90,8 (73,1; 103) мл/мин/1,73м² у носителей других генотипов *GG+AA*, $p=0,004$.

Риск развития ХБП 2-4 ст. достоверно выше у пациентов с генотипом *AA* ($p=0,024$, ОШ_{*GG+GA*} 3,707; 95% ДИ 1,187-11,577) и достоверно ниже при генотипе *GA* ($p=0,032$, ОШ_{*GG+GA*} 0,446; 95% ДИ 0,214-0,930).

Риск развития сопутствующего стеатоза печени достоверно выше у носителей аллели *IL1 β -511G* ($p=0,028$; ОШ_{*A*} 2,952; 95% ДИ 1,095-7,956).

Таблица 26. Связь ОНП *IL1β* G(-511)A с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	G	A	GG	GA	AA	GG+ GA	GA+ AA	GG+ AA
ЛПОНП, ммоль/л	0,56 (0,39; 0,84)	0,64 (0,47; 1,16)	0,56 (0,37; 0,80)	0,58 (0,44; 0,97)	1,16 (0,56; 1,37)	0,56 (0,40; 0,86)	0,62 (0,45; 1,10)	0,60 (0,39; 0,94)
p	0,036		0,111			0,061	0,121	0,712
Креатинин, мг/дл	0,84 (0,74; 0,98)	0,85 (0,75; 0,98)	0,88 (0,74; 1,00)	0,80 (0,72; 0,95)	0,97 (0,84; 1,07)	0,82 (0,73; 0,97)	0,83 (0,74; 0,97)	0,89 (0,76; 1,00)
p	0,702		0,009			0,016	0,306	0,010
рСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	92,9 (79,5; 104)	94,3 (76,8; 105)	91,8 (76,4; 103)	98,2 (88,0; 105)	77,5 (67,7; 97,9)	95,4 (82,8; 105)	96,3 (83,3; 105)	90,8 (73,1; 103)
p	0,974		0,006			0,024	0,164	0,004
Наличие ХБП (2-4 стадии), % (n)	37,3 (66)	41,4 (36)	41,7 (25)	28,1 (16)	66,7 (10)	35,0 (41)	36,1 (26)	46,7 (35)
p	0,591		0,019			0,024	0,591	0,032
Стеатоз печени, % (n)	15,3 (27)	5,7 (5)	18,3 (11)	8,8 (5)	0	13,7 (16)	6,9 (5)	14,7 (11)
p	0,028		0,089			0,214	0,061	0,421

ОНП интерлейкина-6 *IL6* G(-174)C (rs1800795)

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *IL6* G(-174)C представлены в таблице 27.

Уровень глюкозы был достоверно ниже у носителей генотипа *IL6* -174 GC: 4,8 (4,4; 5,2) ммоль/л против 5,0 (4,6; 5,7) ммоль/л у носителей других генотипов GG+CC, p=0,026.

Таблица 27. Связь ОНП *IL6 G(-174)C* с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	<i>G</i>	<i>C</i>	<i>GG</i>	<i>GC</i>	<i>CC</i>	<i>GG+</i> <i>GC</i>	<i>GC+</i> <i>CC</i>	<i>GG+</i> <i>CC</i>
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,5; 5,4)	4,8 (4,5; 5,5)	5,0 (4,6; 5,5)	4,8 (4,4; 5,2)	5,2 (4,5; 5,9)	4,9 (4,5; 5,4)	4,8 (4,4; 5,4)	5,0 (4,6; 5,7)
<i>p</i>	0,498		0,082			0,374	0,095	0,026

ОНП фактора некроза опухоли-альфа *TNF G308A (rs1800629)*

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *TNF G308A* представлены в таблице 28.

Концентрация ЛПОНП была достоверно выше у носителей аллели *TNF 308A*: 1,03 (0,55; 1,45) ммоль/л против 0,56 (0,39; 0,90) ммоль/л у носителей аллели *G*, *p*=0,021, и у носителей генотипа *GA*: 1,03 (0,55; 1,45) ммоль/л против 0,56 (0,37; ,85) ммоль/л у носителей генотипа *GG*, *p*=0,014.

Таблица 28. Связь ОНП *TNF G308A* с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	<i>G</i>	<i>A</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>
ЛПОНП, ммоль/л	0,56 (0,39; 0,90)	1,03 (0,55; 1,45)	0,56 (0,37; ,85)	1,03 (0,55; 1,45)
<i>p</i>	0,021		0,014	

3.6.3. Полиморфизм генов факторов эндотелиальной дисфункции

ОНП эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3 G894T (rs1799983)*

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *NOS3 G894T* представлены в таблице 29.

Уровень глюкозы был достоверно ниже у носителей аллели *NOS3 894 T*: 4,8 (4,5; 5,2) ммоль/л против 4,9 (4,6; 5,5) ммоль/л у носителей аллели, *p*=0,041, и у

носителей генотипа TT : 4,4 (4,1; 4,9) ммоль/л против 4,9 (4,6; 5,45) ммоль/л у носителей других генотипов $GG+GT$, $p=0,010$.

Уровень триглицеридов, достоверно выше у носителей аллели G : 1,88 (1,31; 2,58) ммоль/л против 1,57 (1,12; 2,19) ммоль/л у носителей аллели T , $p=0,027$, и у носителей генотипа GG : 2,10 (1,34; 2,80) ммоль/л против 1,57 (1,12; 2,21) ммоль/л у носителей других генотипов $GT+TT$, $p=0,040$.

Концентрация ЛПОНП достоверно выше у носителей генотипа GG : 0,63 (0,46; 1,16) ммоль/л против 0,53 (0,36; 0,77) ммоль/л у носителей других генотипов $GT+TT$, $p=0,046$.

У носителей генотипа TT ХБП 2-4 стадий отмечалась достоверно реже ($p=0,049$; $ОШ_{GG+GT}$ 0,148; 90% ДИ 0,026-0,860).

Таблица 29. Связь ОНП $NOS3$ $G894T$ с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	G	T	GG	GT	TT	$GG+G$ T	$GT+$ TT	$GG+$ TT
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,6; 5,5)	4,8 (4,5; 5,2)	5 (4,5; 5,7)	4,9 (4,6; 5,4)	4,4 (4,1; 4,9)	4,9 (4,6; 5,45)	4,8 (4,5; 5,3)	4,9 (4,4; 5,5)
p	0,041		0,032			0,010	0,213	0,903
Триглицериды, ммоль/л	1,88 (1,31; 2,58)	1,57 (1,12; 2,19)	2,10 (1,34; 2,80)	1,62 (1,12; 2,24)	1,43 (0,97; 1,85)	1,83 (1,24; 2,57)	1,57 (1,12; 2,21)	1,88 (1,32; 2,58)
p	0,027		0,081			0,151	0,040	0,172
ЛПОНП, ммоль/л	0,60 (0,44; 1,02)	0,53 (0,36; 0,79)	0,63 (0,46; 1,16)	0,53 (0,39; 0,72)	0,58 (0,29; 0,84)	0,60 (0,44; 0,97)	0,53 (0,36; 0,77)	0,63 (0,44; 1,10)
p	0,068		0,137			0,545	0,046	0,091
Наличие ХБП (2-4 стадии), % (n)	42,1 (82)	36,4 (28)	40,6 (28)	45,6 (26)	10,0 (1)	42,9 (54)	40,3 (27)	36,7 (29)
p	0,413		0,106			0,049	1,000	0,376

ОНП метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* C677T (rs1801133)

Взаимосвязей между сопутствующей патологией, ассоциированной с избыточной массой тела, и различными аллельными вариантами ОНП *MTHFR* C677T у больных саркоидозом не выявлено.

ОНП ингибитора активатора плазминогена-1 *PAI-1* -675 5G/4G (rs1799889)

Клинические проявления сопутствующей патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *PAI-1* -675 5G/4G представлены в таблице 30.

Уровень мочевой кислоты достоверно ниже у носителей генотипа *PAI-1* -675 4G4G: 313 (253; 381) мкмоль/л против 370 (286; 418) мкмоль/л у носителей других генотипов 5G5G+5G4G, $p=0,037$.

Концентрация глюкозы достоверно ниже у носителей аллели 5G: 4,8 (4,4; 5,35) ммоль/л против 5,0 (4,6; 5,5) ммоль/л у носителей аллели 4G, $p=0,030$, и достоверно ниже у носителей генотипа 5G5G: 4,7 (4,3; 4,8) ммоль/л против 5,0 (4,6; 5,5) ммоль/л у носителей других генотипов 5G4G+4G4G, $p=0,019$.

Концентрация ЛПНП достоверно ниже у носителей аллели 4G: 2,87 (1,99; 3,52) ммоль/л против 3,37 (2,25; 3,99) ммоль/л у носителей аллели 5G, $p=0,023$, и у носителей генотипа 4G4G: 2,61 (1,83; 3,27) ммоль/л против 3,35 (2,25; 3,91) ммоль/л у носителей других генотипов 5G5G+5G4G, $p=0,018$.

Коэффициент атерогенности достоверно выше у носителей аллели 5G: 2,48 (1,97; 3,34) против 2,19 (1,80; 2,83) у носителей аллели 4G, $p=0,044$.

Таблица 30. Связь ОНП *PAI-1* -675 5G/4G с развитием метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Показатель	5G	4G	5G5G	5G4G	4G4G	5G5G +5G4G	5G4G +4G4G	5G5G +4G4G
Мочевая кислота, мкмоль/л	369 (278; 423)	334 (275; 402)	327 (276; 434)	378 (294; 408)	313 (253; 381)	370 (286; 418)	349 (276; 404)	378 (294; 408)
p	0,119		0,108			0,037	0,736	0,098
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,4; 5,35)	5,0 (4,6; 5,5)	4,7 (4,3; 4,8)	4,9 (4,5; 5,5)	5,0 (4,6; 5,5)	4,8 (4,5; 5,4)	5,0 (4,6; 5,5)	4,8 (4,5; 5,3)
p	0,030		0,054			0,187	0,019	0,556
ЛПНП, ммоль/л	3,37 (2,25; 3,99)	2,87 (1,99; 3,52)	3,45 (2,37; 4,19)	3,20 (2,24; 3,77)	2,61 (1,83; 3,27)	3,35 (2,25; 3,91)	2,95 (2,09; 3,53)	2,86 (1,92; 3,53)
p	0,023		0,058			0,018	0,241	0,197
КА	2,48 (1,97; 3,34)	2,19 (1,80; 2,83)	2,51 (2,23; 4,04)	2,28 (1,77; 3,12)	2,01 (1,84; 2,59)	2,38 (1,84; 3,30)	2,22 (1,79; 2,86)	2,25 (1,89; 2,88)
p	0,044		0,148			0,128	0,090	0,926

Наиболее значимыми у больных саркоидозом представляются связи метаболических нарушений с носительством аллелей *AGT 704C*, *AGTR1 1166A*, *ACE I*, *NOS3 894G*, а также связь генотипа *IL1β -511 AA* со снижением функции почек, остальные выявленные закономерности имеют неоднозначную направленность и требуют уточнения на больших выборках.

Связь носительства аллели *AGT 704C* с артериальной гипертензией общеизвестна и патогенетически обоснована (увеличение плазменной концентрации ангиотензина при замене метионина на треонин в 268-й позиции белка). Связь активации РАС, дислипидемии и их синергичное влияние на развитие

атеросклероза и поражения почек также хорошо описана. Имеются литературные указания на участие IL1 β в развитии болезней почек посредством инфламмосом, однако патогенетическая связь с изучаемым полиморфизмом, расположенном в некодирующем участке пока остается нераскрытой.

3.7. Анализ связи исследованных ОНП с вариантами течения и клиническими проявлениями саркоидоза

Клинико-демографическая характеристика групп больных саркоидозом в зависимости от его течения ("благоприятное" T1 и "неблагоприятное" T2) представлена в таблице 31. Группы были сопоставимы по полу, возрасту на момент включения в исследование и на момент дебюта заболевания, длительности заболевания, а также частоте и выраженности сопутствующей патологии ($p > 0,1$). Отмечены различия в частоте медленного развития заболевания (12%(6) в группе T2 vs 27,2%(25) в группе T1, $p = 0,054$, ОШ 0,365, 95% ДИ 0,139-0,963) и нарушения функции почек: концентрации креатинина (0,945 (0,789; 1,023) vs 0,805 (0,730; 0,928) мг/дл, $p = 0,004$), рСКФ ($77,1 \pm 15,7$ vs $68,1 \pm 17,7$ vs мл/мин., $p = 0,002$), ХБП 3-4 стадий (16,0%(8) vs 2,2%(2), $p = 0,004$, ОШ 8,571, 95% ДИ 1,744-42,124). Уровень форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) и частота внелегочных проявлений (поражение органа зрения, кожи, печени, сердца, почек, нервной системы и слюнных желез) имели достоверные различия, так как являлись критериями деления на группы T1 и T2.

Таблица 31. Клинико-демографическая характеристика подгрупп больных саркоидозом в зависимости от его течения

Показатель	Группа Т1 (n=92)	Группа Т2 (n=50)	р
Женский пол, n (%)	68,5% (63)	56,0% (28)	0,195
Возраст, лет	51 (32,25; 59)	49 (33,5; 57,25)	0,952
Возраст возникновения первых симптомов, лет	45,5 (29; 54)	44 (29; 54)	0,846
Возраст постановки диагноза, года	48 (30; 56)	45 (30,75; 54,25)	0,806
Длительность заболевания, лет	4 (1;4)	4 (1; 4,25)	0,829
Медленное начало заболевания, % (n)	27,2% (25)	12,0% (6)	0,054
Кашель в дебюте, % (n)	38,0% (35)	38,0% (19)	1,000
Воспалительные изменения в крови в дебюте, % (n)	6,5% (6)	14,0% (7)	0,221
Наличие артериальной гипертензии, % (n)	51,1% (47)	50,0% (25)	1,000
АГ 2-3 стадии, % (n)	35,9% (33)	34,0% (17)	0,856
АГ 3 стадии, % (n)	7,6% (7)	4,0% (2)	0,493
АГ 2-3 степени, % (n)	37,0% (34)	34,0% (17)	0,855
АГ 3 степени, % (n)	14,1% (13)	12,0% (6)	0,801
Риск ССО 2-4, % (n)	43,5% (4)	44,0% (22)	1,000
Риск ССО 3-4, % (n)	34,8% (32)	32,0% (16)	0,853
Риск ССО 4, % (n)	20,7% (19)	14,0% (7)	0,372
Наличие ИБС, % (n)	9,8% (9)	14,0% (7)	0,579
Наличие сахарного диабета 2 типа, % (n)	17,4% (16)	8,0% (4)	0,139

Наличие ХБП 3-4 стадий, % (n)	2,2% (2)	16,0% (8)	0,004
Стеатоз печени, % (n)	9,8% (9)	16,0% (8)	0,290
Патология ЖКТ, % (n)	45,7% (42)	38,0% (19)	0,478
СПУ, г/сут.	0,023 ± 0,063	0,016±0,0657	0,697
Креатинин, мг/дл	0,805 (0,730; 0,928)	0,945 (0,798; 1,023)	0,004
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	77,1 ± 15,7	68,1 ± 17,7	0,002
Мочевая кислота, мкмоль/л	327 (265; 418)	375,1 (301,8; 406)	0,207
Нарушение уратного обмена, % (n)	27,2% (25)	26,0% (13)	1,000
Глюкоза, ммоль/л	5,00 (4,55; 5,60)	4,75 (4,50; 5,38)	0,213
АСТ, ед/л	22 (20;26)	24,5 (18,0; 31,3)	0,246
АЛТ, ед/л	21 (16; 30)	22,5 (17,3; 34,8)	0,127
ЛДГ, ед/л	363 (328;416)	346,5 (285,5; 414,5)	0,281
Триглицериды, ммоль/л	1,645 (1,208; 2,480)	1,960 (1,305; 2,635)	0,207
Дислипидемия, % (n)	61,2% (30)	70,4% (19)	0,464
СОЭ, мм/ч	12,0 (7,0; 19,0)	13,5 (8,0; 32,0)	0,186
Гемоглобин, г/л	141 ± 15	136 ± 21	0,204
Эритроциты, млн/мл	4,92 ± 0,47	4,78 ± 0,49	0,110
СРБ, мг/л	0,31 ± 1,11	0,25 ± 0,63	0,746
ФЖЕЛ, % от долж.	100 ± 17	90 ± 20	0,025

Для определения взаимосвязи между полиморфизмом изученных генов и клиническими проявлениями саркоидоза мы изучили частоту клинических проявлений при носительстве различных вариантов аллелей и генотипов. В таблицах 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51 представлены параметры, имеющие различия в сравниваемых группах ($p < 0,1$; 95% ДИ не включает единицу).

3.7.1. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы

ОНП ангиотензиногена *AGT T704C* (rs699)

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП *AGT T704C* представлены в таблице 32. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 32. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *AGT T704C* у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT T704C</i>	<i>T</i>	48,9% (90)	49,0% (49)	1,000	1,003	0,617-1,633
	<i>C</i>	51,1% (94)	51,0% (51)		0,997	0,612-1,621
	<i>TT</i>	25,0% (23)	20,0% (10)	0,511	0,756	0,336-1,701
	<i>TC</i>	47,8% (44)	58,0% (29)		0,750	0,329-1,733
	<i>CC</i>	27,2% (25)	22,0% (11)		1,506	0,752-3,021
	<i>TT+TC</i>	72,8% (67)	78,0% (39)	0,550	1,323	0,588-2,979
	<i>TC+CC</i>	75,0% (69)	80,0% (40)	0,540	1,333	0,577-3,038
	<i>TT+CC</i>	52,2% (48)	42,0% (21)	0,293	0,664	0,331-1,330

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGT T704C* представлены в таблице 33 и на рисунке 15.

Носителям генотипа *CC* диагноз саркоидоза устанавливался достоверно позже: в 50,5 (40,8; 57) лет против 45,5 (29; 54) лет при других генотипах *TT+TC*, $p = 0,042$.

Кашель в дебюте саркоидоза у пациентов с генотипом *CC* встречался достоверно чаще ($p=0,047$; ОШ 2,268; 95% ДИ_{*TT+TC*} 1,050-4,902), а с генотипом *TC* – достоверно реже ($p=0,009$; ОШ_{*TT+CC*} 0,389; 95% ДИ 0,195-0,781).

Отмечена достоверная связь острого дебюта заболевания с данным полиморфизмом. Так, острое респираторное начало заболевания чаще развивалось у носителей генотипа *TT*: 42,4% против 16,5% при генотипах *TC+CC*, $p = 0,004$, ОШ 3,731, 95% ДИ 1,582 – 8,772, и реже всего у носителей генотипа *TC*: 12,3% против 33,3% при генотипах *TT+CC*, $p = 0,004$, ОШ 0,281, 95% ДИ 0,120 – 0,664.

Синдром Лефгрена развивался чаще у носителей генотипа *CC*: 27,8% против 11,3% при генотипах *TT+TC*, $p = 0,030$, ОШ 3,012, 95% ДИ 1,171-7,752, и реже всего у носителей генотипа *TT*: 3,0% против 19,3%, $p = 0,026$, ОШ 0,131, 95% ДИ 0,024-0,729; достоверно различие и по носительству аллелей: $p = 0,005$, ОШ_{*TC*} 0,379, 95% ДИ 0,129 – 0,854.

Таблица 33. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGT T704C*

Показатель	<i>T</i>	<i>C</i>	<i>TT</i>	<i>TC</i>	<i>CC</i>	<i>TT+TC</i>	<i>TC+CC</i>	<i>TT+CC</i>
Возраст постановки диагноза, лет	45 (29; 54)	48 (35,5; 55,5)	44 (29,5; 55,0)	46 (29; 54)	50,5 (40,8; 57)	45,5 (29; 54)	47 (30,5; 55)	48 (32,5; 56,5)
<i>p</i>	0,076		0,124			0,042	0,380	0,305
Кашель в дебюте, % (n)	36,0 (50)	40,0 (58)	45,5 (15)	27,4 (20)	52,8 (19)	33,0 (35)	35,8 (39)	49,3 (34)
<i>p</i>	0,541		0,022			0,047	0,413	0,009
Острое респираторное начало, % (n)	26,6 (37)	18,6 (27)	42,4 (14)	12,3 (9)	25,0 (9)	21,7 (23)	16,5 (18)	33,3 (23)
<i>p</i>	0,119		0,003			0,653	0,004	0,004
Синдром Лефгрена, % (n)	9,4 (13)	21,4 (31)	3,0 (1)	15,1 (11)	27,8 (10)	11,3 (12)	19,3 (21)	15,9 (11)
<i>p</i>	0,005		0,018			0,030	0,026	0,534

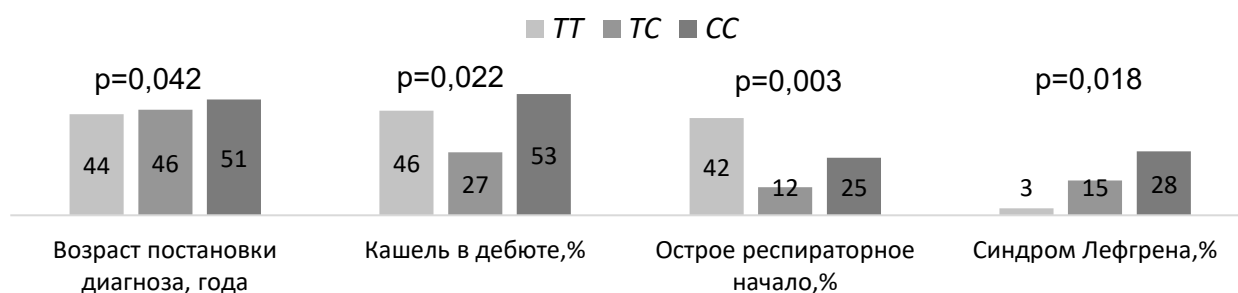


Рисунок 15. Ассоциация полиморфных генотипов *AGT T704C* с клиническими проявлениями саркоидоза.

ОНП ангиотензинового рецептора 1 типа *AGTR1 A1166C* (rs5186)

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП *AGTR1 A1166C* представлены в таблице 34. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 34. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *AGTR1 A1166C* у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGTR1 A1166C</i>	A	78,6% (121)	75,5% (71)	0,639	0,842	0,459-1,546
	C	21,4% (33)	24,0% (23)		1,188	0,647-2,181
	AA	63,6% (49)	61,7% (29)	0,709	1,715	0,469-6,250
	AC	29,9% (23)	27,7% (13)		0,921	0,435-1,949
	CC	6,5% (5)	10,6% (5)		1,114	0,499-2,488
	AA+AC	93,5% (72)	89,4% (42)	0,502	0,583	0,160-2,133
	AC+CC	36,4% (28)	38,3% (18)	0,850	1,086	0,513-2,298
	AA+CC	29,9% (23)	27,7% (13)	0,841	0,898	0,402-2,006

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGTR1 A1166C* представлены в таблице 35 и на рисунке 16.

Острое респираторное начало заболевания чаще всего развивалось у носителей генотипа AC: 36,1% против 18,2% при генотипах AA+CC, $p = 0,038$, ОШ 2,543, 95% ДИ 1,066-6,068.

Одышка в дебюте заболевания развивалась достоверно чаще у носителей аллели A: 31,8% против 16,1% у носителей аллели C ($p=0,028$; ОШ 2,433; 95% ДИ 1,120-5,291), особенно в гомозиготном состоянии AA: 35,9% против 15,2% у носителей генотипов AC+CC ($p=0,014$; ОШ 3,205; 95% ДИ 1,233-7,874).

Воспалительные изменения в крови в дебюте саркоидоза выявлялись достоверно чаще у носителей аллели A ($p=0,020$; ОШС 7,463; 90% ДИ 1,368-41,667), в т.ч. при генотипе AA ($p=0,031$; ОШ_{AC+CC} 7,407; 90% ДИ 1,287-41,667).

Внелегочные проявления саркоидоза встречались достоверно чаще при генотипе CC ($p=0,055$; ОШ_{AA+AC} 4,082; 95% ДИ 1,036-16,129).

Саркоидоз с поражением кожи развивался достоверно реже при генотипе AC ($p=0,013$; $OШ_{AA+CC}$ 0,111; 95% ДИ 0,014-0,867).

Саркоидоз с поражением печени отмечался достоверно чаще у носителей аллели A ($p=0,012$; $OШ_C$ 4,219; 95% ДИ 1,248-14,286) и при генотипе AA ($p=0,041$; $OШ_{AC+CC}$ 4,000; 95% ДИ 1,101-14,493).

Наибольшее значение ФЖЕЛ зарегистрировано у носителей генотипа AC : 103,5 (89,5; 116,5) % против 91,3 (80,1; 107) % у носителей генотипа $AA+CC$ ($p=0,041$).

Таблица 35. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGTR1 A1166C*

Показатель	A	C	AA	AC	CC	AA+ AC	AC+ CC	AA+C C
Острое респираторное начало, % (n)	22,4 (43)	26,8 (15)	19,2 (15)	36,1 (13)	10,0 (1)	24,6 (28)	30,4 (14)	18,2 (16)
p	0,303		0,082			0,405	0,189	0,038
Одышка в дебюте, % (n)	31,8 (61)	16,1 (9)	35,9 (28)	13,9 (5)	20,0 (2)	28,9 (33)	15,2 (7)	34,1 (30)
p	0,028		0,044			0,724	0,014	0,028
Воспалительные изменения в крови в дебюте, % (n)	12,0 (23)	1,8 (1)	14,1 (11)	2,8 (1)	0	10,5 (12)	2,2 (1)	12,5 (11)
p	0,020		0,092			0,596	0,031	0,177
Внелегочные проявления, % (n)	15,1 (29)	19,6 (11)	16,7 (13)	8,3 (3)	40,0 (4)	14,0 (16)	15,2 (7)	19,3 (17)
p	0,414		0,054			0,055	1,000	0,181
Поражение кожи, % (n)	16,1 (31)	12,5 (7)	19,2 (15)	2,8 (1)	30,0 (3)	14,0 (16)	8,7 (4)	20,5 (18)
p	0,674		0,031			0,181	0,131	0,013
Поражение печени, % (n)	19,3 (37)	5,4 (3)	21,8 (17)	8,3 (3)	0	17,5 (20)	6,5 (3)	19,3 (17)
p	0,012		0,067			0,363	0,041	0,181
ФЖЕЛ, % от должной	93,7 (81,0; 108)	99,3 (80,5; 113)	92,1 (80,6; 107)	103,5 (89,5; 116,5)	86,0 (73,5; 109)	95,9 (81,5; 109)	101 (83,5; 114)	91,3 (80,1; 107)
p	0,369		0,116			0,465	0,131	0,041

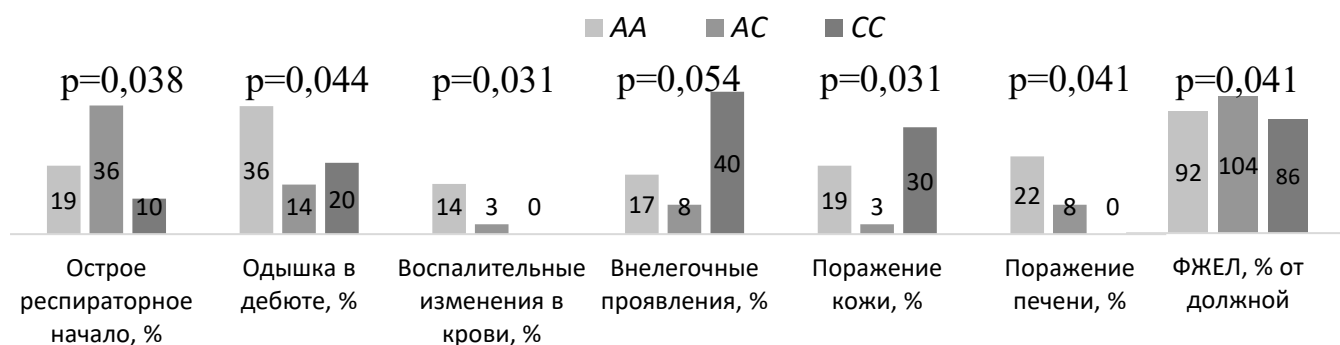


Рисунок 16. Ассоциация полиморфных генотипов *AGTR1 A1166C* с клиническими проявлениями саркоидоза.

ОНП ангиотензинового рецептора 2 типа *AGTR2 G1675A* (rs1403543)

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП *AGTR2 G1675A* представлены в таблице 36. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 36. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *AGTR2 G1675A* у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGTR2 G1675A</i>	G	41,4% (31)	45,0% (27)	0,748	1,159	0,618-2,173
	A	58,6% (68)	55,0% (33)		0,863	0,46-1,618
	GG	29,3% (17)	26,7% (8)	0,452	-	-
	GA	24,1% (14)	36,7% (11)		-	-
	AA	46,6% (27)	36,7% (11)		-	-
	GG+GA	53,4% (31)	63,3% (19)	0,496	1,504	0,609-3,716
	GA+AA	70,7% (41)	73,3% (22)	1,000	1,140	0,425-3,060
	GG+AA	75,9% (44)	63,3% (19)	0,225	0,550	0,211-1,429

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *AGTR2 G1675A* представлены в таблице 37 и на рисунке 18.

Носителям генотипа GA диагноз саркоидоза устанавливался достоверно позже:

в 45 (36; 57) лет против 37 (28; 53) лет при других генотипах $GG+AA$, $p = 0,050$.

Кашель в дебюте саркоидоза у пациентов с генотипом GA развивается чаще ($p=0,052$; $ОШ_{GG+AA}$ 2,740; ДИ 95% 1,0,57-7,092).

Саркоидоз с поражением печени развивается чаще при носительстве аллели A ($p=0,021$; $ОШ_G$ 3,205; ДИ 95% 1,229-8,333), особенно в гомозиготном состоянии AA ($p=0,037$, $ОШ_{GG+GA}$ 4,115; ДИ 95% 1,175-14,286).

Поражение органа зрения встречалось чаще у носителей аллели A : 20,8% против 9,3% носителей аллели G ($p=0,059$, $ОШ$ 2,551, 95% ДИ 1,021-6,369) и реже всего, с тенденцией к различию, – у носителей генотипа GG : 4% против 20,6% носителей других генотипов ($p=0,060$, $ОШ$ 0,160, 90% ДИ 0,028-0,927).

Наибольшее значение ФЖЕЛ зарегистрировано у носителей генотипа GA : 107 (93,5; 119) % против 92,1 (82,0; 107) % у носителей генотипов $AA+CC$, $p=0,012$.

Наибольшая СОЭ регистрировалась у носителей генотипа GA : 18 (13; 28) мм/ч против 11 (7;16) мм/ч у носителей других генотипов $GG+AA$, $p=0,001$, а наименьшая – у носителей генотипа AA : 10 (6; 15) мм/ч против 16 (9; 22) у носителей других генотипов $GG+GA$, $p=0,007$ (рис.17). При этом наибольшее количество эритроцитов и наибольший гемоглобин наоборот зафиксированы у носителей генотипа AA : $5,05 \pm 0,43$ млн/мкл против $4,85 \pm 0,48$ млн/мкл, $p=0,048$, и 149 (135; 152) г/л против 139 (125; 149) г/л, соответственно; а наименьшие – при генотипе GA : $4,75 \pm 0,40$ млн/мкл против $5,01 \pm 0,47$ млн/мкл, $p=0,017$, и 128 (121; 142) г/л против 147 (138; 151) г/л, соответственно.

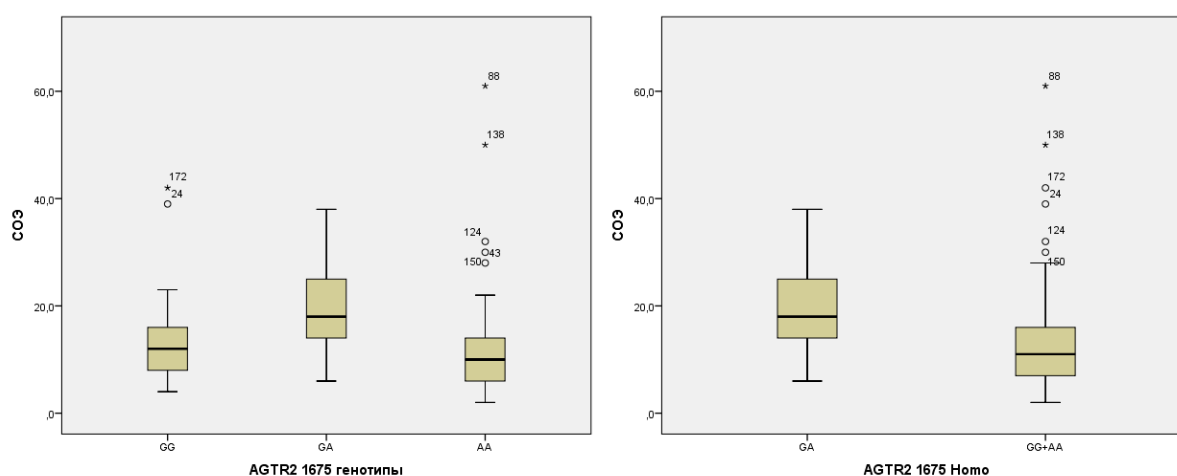


Рисунок 17. Скорость оседания эритроцитов при разных полиморфных вариантах $AGTR2$ $G1675A$.

Таблица 37. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП AGTR2 G1675A

Показатель	G	A	GG	GA	AA	GG+ GA	GA+ AA	GG+ AA
Возраст постановки диагноза, года	44 (30; 53)	42 (29; 53)	40 (28; 53)	45 (36; 57)	34 (28; 52)	43 (31; 53)	42 (29; 53)	37 (28; 53)
p	0,278		0,379			0,098	0,886	0,050
Кашель в дебюте, % (n)	34,7 (26)	41,6 (42)	24,0 (6)	56,0 (14)	36,8 (14)	40,0 (20)	44,4 (28)	31,7 (20)
P	0,434		0,064			0,827	0,093	0,052
Поражение печени, % (n)	8,0 (6)	21,8 (22)	8,0 (2)	8,0 (2)	26,3 (10)	8,0 (4)	19,0 (12)	19,0 (12)
p	0,021		0,067			0,037	0,333	0,333
Поражение органа зрения, % (n)	9,3 (7)	20,8 (21)	4,0 (1)	20,0 (5)	21,1 (8)	12,0 (6)	20,6 (13)	14,3 (9)
p	0,059		0,156			0,378	0,060	0,528
ФЖЕЛ, % от должной	98,6 (83,6; 112)	97,6 (85,7; 109)	89,8 (74,7; 109)	107 (93,5; 119)	96,3 (83,3; 107)	103 (84,9; 113)	99,4 (86,4; 110)	92,1 (82,0; 107)
p	0,783		0,036			0,339	0,140	0,012
СОЭ, мм/ч	13 (9;21)	11 (7; 19)	12 (8; 17)	18 (13; 28)	10 (6; 15)	16 (9; 22)	11 (7; 20)	11 (7;16)
p	0,075		0,003			0,007	0,817	0,001

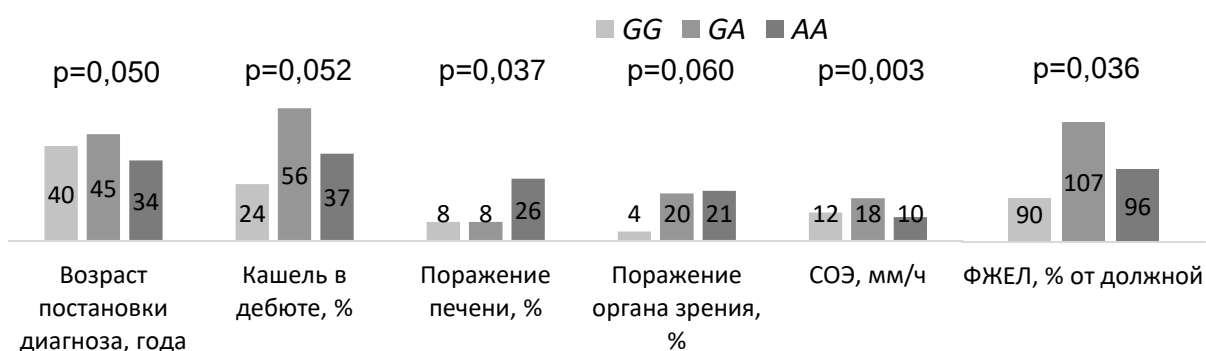


Рисунок 18. Ассоциация полиморфных генотипов *AGTR2 G1675A* с клиническими проявлениями саркоидоза.

ОНП ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D* (rs4340)

Частота встречаемости аллелей и генотипов гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE I/D* представлены в таблице 38. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 38. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *ACE I/D* у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>ACE I/D</i>	<i>I</i>	59,4% (76)	58,1% (43)	0,883	0,949	0,531-1,697
	<i>D</i>	40,6% (52)	41,9% (31)		1,054	0,589-1,883
	<i>II</i>	34,4% (22)	29,7% (11)	0,807	0,844	0,265-2,688
	<i>ID</i>	50,0% (32)	56,8% (21)		0,808	0,337-1,934
	<i>DD</i>	15,6% (10)	13,5% (5)		1,312	0,581-2,967
	<i>II+ID</i>	84,4% (54)	86,5% (32)	1,000	1,185	0,372-3,777
	<i>ID+DD</i>	65,6% (42)	70,3% (26)	0,666	1,238	0,517-2,966
	<i>II+DD</i>	50,0% (32)	43,2% (16)	0,541	0,762	0,337-1,720

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *ACE I/D* представлены в таблице 39 и на рисунке 19.

Бессимптомное течение саркоидоза наблюдалось достоверно чаще у носителей аллели *D* – у 35% против 19,3% у носителей аллели *I* ($p=0,015$, ОШ 2,242, 95% ДИ

1,181-4,255) и генотипа *DD* – у 60% против 19,8% у носителей других генотипов *II+ID* ($p=0,002$, ОШ 6,098, 95% ДИ 1,905-19,608).

Кашель в дебюте саркоидоза при генотипе *DD* развивается достоверно реже ($p=0,047$; ОШ_{*II+ID*} 0,224; 90% ДИ 0,061-0,823).

Субфебрилитет в дебюте заболевания регистрировался достоверно чаще у носителей аллели *I* – у 18,5% против 7,2% у носителей аллели *D* ($p=0,024$, ОШ_{*ID*} 2,911, 95% ДИ 1,125-7,533) и генотипа *II* – 24,2% против 8,8% у носителей других генотипов *ID+DD* ($p=0,062$, ОШ 3,311, 95% ДИ 1,041 – 10,526), и не встречался у носителей генотипа *DD*.

Поражение органа зрения отмечалось достоверно чаще у носителей аллели *I* – у 20,2% против 7,6% у носителей аллели *D* ($p=0,051$, ОШ_{*ID*} 2,368, 95% ДИ 1,007 – 5,572) и генотипа *II* – 27,3% против 10,3% у носителей других генотипов *ID+DD* ($p=0,041$, ОШ 3,268, 95% ДИ 1,093 – 9,804).

Наименьшие показатели ФЖЕЛ регистрировались у носителей генотипа *II*: 214 (184; 264) тыс./мкл против 247 (201; 305) Ед/л у носителей других генотипов *ID+DD*, $p=0,044$.

Таблица 39. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП ACE I/D

Показатель	<i>I</i>	<i>D</i>	<i>II</i>	<i>ID</i>	<i>DD</i>	<i>II+ID</i>	<i>ID+DD</i>	<i>II+DD</i>
Бессимптомное течение, % (n)	19,3 (23)	34,9 (29)	18,2 (6)	20,8 (11)	60,0 (9)	19,8 (17)	29,4 (20)	31,3 (15)
p	0,015		0,004			0,002	0,332	0,260
Кашель в дебюте, % (n)	40,3 (48)	31,3 (26)	39,4 (13)	41,5 (22)	13,3 (2)	40,7 (35)	35,3 (24)	31,3 (15)
p	0,235		0,125			0,047	0,826	0,308
Субфебрилитет в дебюте, % (n)	18,5 (22)	7,2 (6)	24,2 (8)	11,3 (6)	0	0	8,8 (6)	16,7 (8)
p	0,024		0,058			0,121	0,062	0,567
Поражение органа зрения, % (n)	20,2 (24)	9,6 (8)	27,3 (9)	11,3 (6)	6,7 (1)	17,4 (15)	10,3 (7)	20,8 (10)
p	0,051		0,082			0,454	0,041	0,276
ФЖЕЛ, % от должной	93 (78,5; 107)	94,8 (85,0; 110)	83,7 (72,4; 106,5)	99,7 (89,0; 114,3)	88 (84,0; 108,0)	95,9 (80,6; 109)	96,3 (85,5; 110)	86,6 (75,6; 107)
p	0,265		0,032			0,466	0,028	0,110

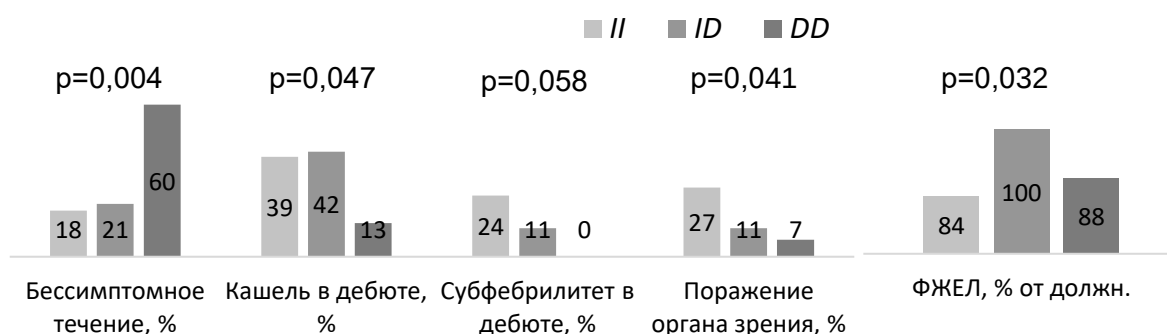


Рисунок 19. Ассоциация полиморфных генотипов ACE I/D с клиническими проявлениями саркоидоза.

3.7.2. Полиморфизм генов воспалительных цитокинов

ОНП интерлейкина-1 β *IL1 β G(-511)A* (rs16944)

Частота встречаемости аллелей и генотипов гена интерлейкина-1 β *IL1 β G(-511)A* представлены в таблице 40. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 40. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *IL1 β G(-511)A* у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>IL1β G(-511)A</i>	G	67,2 % (117)	66,7% (60)	1,000	0,974	0,567-1,673
	A	32,8% (57)	33,3% (30)		1,027	0,598-1,764
	GG	44,8% (39)	46,7% (21)	0,813	1,333	0,443-4,016
	GA	44,8% (39)	40,0% (18)		1,076	0,523-2,217
	AA	10,3% (9)	13,3% (6)		0,820	0,395-1,704
	GG+GA	89,7% (78)	86,7% (39)	0,773	0,750	0,249-2,258
	GA+AA	55,2% (48)	53,3% (24)	0,856	0,929	0,451-1,912
	GG+AA	55,2% (48)	60,0% (27)	0,711	1,219	0,587-2,531

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *IL1 β G(-511)A* представлены в таблице 41 и на рисунке 20.

Появление первых симптомов фиксировалось достоверно раньше у носителей генотипа GA: 44 (29; 49,5) года против 47 (29; 57) лет у носителей других генотипов GG+AA, $p=0,040$.

Синдром Лефгрена отмечался достоверно чаще у носителей аллели G: у 20,3% против 9,2% носителей аллели A ($p=0,023$, ОШ_{G/A} 2,521, 95% ДИ 1,117-5,691) и не встречался у носителей генотипа AA.

Субфебрилитет в дебюте саркоидоза развивался достоверно чаще у носителей аллели G: у 18,6% против 8,0% носителей аллели A ($p=0,028$, ОШ_{G/A} 2,619, 95% ДИ 1,108-6,190) и не развивался у носителей генотипа AA.

Поражение печени достоверно чаще развивалось у носителей аллели G: у 11,9%

против 3,4% носителей аллели *A* ($p=0,024$, $ОШ_{G/A}$ 3,769, 95% ДИ 1,092 – 13,005) и генотипа *GG*: у 15% против 4,2% носителей других генотипов *GA+AA* ($p=0,03$, $ОШ_{GG/GA+AA}$ 4,065, 95% ДИ 1,046 – 15,873).

Таблица 41. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *IL1β G(-511)A*

Показатель	<i>G</i>	<i>A</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>GG+GA</i>	<i>GA+AA</i>	<i>GG+AA</i>
Возраст возникновения первых симптомов, лет	45 (28; 54)	44 (30; 53)	47,5 (28; 55,8)	44 (29; 49,5)	47 (37; 60)	44 (28,5; 54)	44 (29; 53)	47 (29; 57)
<i>p</i>	0,854		0,088			0,159	0,253	0,040
Синдром Лефгрена, % (n)	20,3 (36)	9,2 (8)	23,3 (14)	14,0 (8)	0	18,8 (22)	11,1 (8)	18,7 (14)
<i>p</i>	0,023		0,074			0,074	0,099	0,638
Субфебрилитет в дебюте, % (n)	18,6 (33)	8,0 (7)	21,7 (13)	12,3 (7)	0	17,1 (20)	9,7 (7)	17,3 (13)
<i>p</i>	0,028		0,081			0,125	0,086	0,471
Поражение печени, % (n)	11,9 (21)	3,4 (3)	15,0 (9)	5,3 (3)	0	10,3 (12)	4,2 (3)	12,0 (9)
<i>p</i>	0,024		0,080			0,359	0,037	0,231

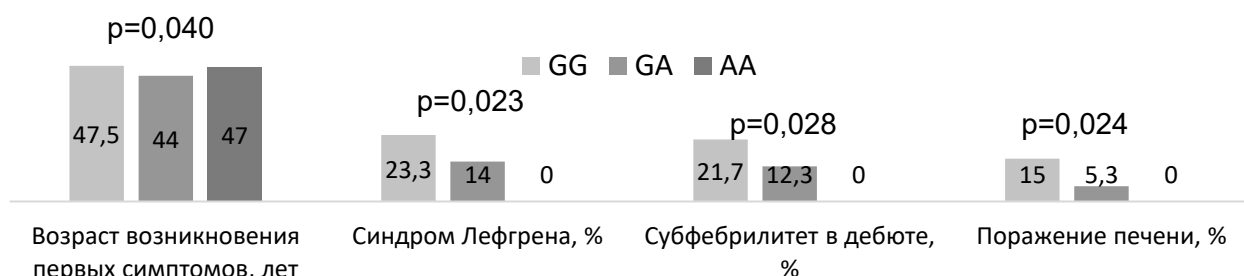


Рисунок 20. Ассоциация полиморфных генотипов *IL1β G(-511)A* с клиническими проявлениями саркоидоза.

ОНП интерлейкина-6 *IL6 G(-174)C* (rs1800795)

Частота встречаемости аллелей и генотипов гена интерлейкина-6 *IL6 G(-174)C* представлены в таблице 42. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 42. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *IL6 G(-174)C* у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>IL6 G(-174)C</i>	C	38,3% (69)	41,8% (41)	0,608	1,157	0,701-1,912
	G	61,7% (111)	58,2% (57)		0,864	0,523-1,427
	GG	37,8% (34)	32,7% (16)	0,829	1,156	0,443-3,012
	GC	47,8% (43)	51,0% (25)		0,799	0,383-1,664
	CC	14,4% (13)	16,3% (8)		1,139	0,568-2,283
	GG+GC	85,6% (77)	83,7% (41)	0,807	0,865	0,332-2,257
	GC+CC	62,2% (56)	67,3% (33)	0,584	1,252	0,601-2,608
	GG+CC	52,2% (47)	49,0% (24)	0,726	0,878	0,438-1,762

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *IL6 G(-174)C* представлены в таблице 43 и на рисунке 21.

Поражение органа зрения наблюдалось достоверно реже у носителей генотипа GG: у 8,0% против 22,5% носителей других генотипов GC+CC, $p=0,036$, ОШ 0,382, 95% ДИ 0,096-0,935.

Поражение печени отмечалось достоверно реже у носителей аллели G: у 6,0% против 14,5% носителей аллели C ($p=0,020$, ОШ 0,372, 95% ДИ 0,162-0,853) и у носителей генотипа GG: у 2,0% против 13,5% носителей других генотипов GC+CC ($p=0,032$, ОШ 0,131, 95% ДИ 0,023-0,745).

Таблица 43. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *IL6 G(-174)C*

Показатель	G	C	GG	GC	CC	GG+ GC	GC+ CC	GG+ CC
Поражение органа зрения, % (n)	13,7 (23)	22,7 (25)	8,0 (4)	22,1 (15)	23,8 (5)	16,1 (19)	22,5 (20)	12,7 (9)
p	0,073		0,094			0,363	0,036	0,180
Поражение печени, % (n)	6,0 (10)	14,5 (16)	2,0 (1)	11,8 (8)	19,0 (4)	7,6 (9)	13,5 (12)	7,0 (5)
p	0,020		0,050			0,110	0,032	0,393

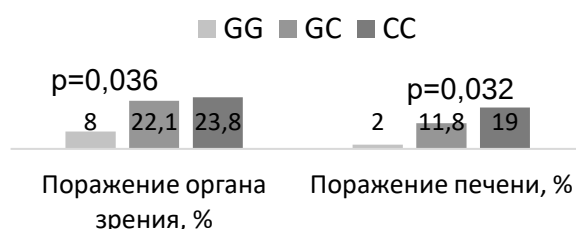


Рисунок 21. Ассоциация полиморфных генотипов *IL6 G(-174)C* с клиническими проявлениями саркоидоза.

ОНП фактора некроза опухоли-альфа *TNF G308A (rs1800629)*

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП фактора некроза опухоли-альфа *TNF G308A* представлены в таблице 44. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 44. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *TNF G308A* у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>TNF G308A</i>	G	93,8% (150)	89,8% (79)	0,319	0,585	0,228-1,499
	A	6,3% (10)	10,0% (9)		1,709	0,667-4,386
	GG	87,5% (70)	79,5% (35)	0,299	1,800	0,670-4,833
	GA	12,5% (10)	20,5% (9)		0,556	0,207-1,493
	AA	0	0		0	0

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *TNF G308A* представлены в таблице 45 и на рисунке 22.

Синдром Лефгрена наблюдался достоверно чаще у носителей аллели А: у 21,1% против 5,2% носителей аллели G ($p=0,025$, ОШ 4,831, 95% ДИ 1,387-16,667) и у носителей генотипа GA: у 21,1% против 3,8% носителей генотипа GG ($p=0,019$, ОШ_{GA/GG} 6,733, 95% ДИ 1,520-29,824).

Узловатая эритема встречалась достоверно чаще у носителей аллели А: у 31,6% против 11,4% у носителей аллели G ($p=0,023$, ОШ 3,597, 95% ДИ 1,261-10,309) и у носителей генотипа GA: у 31,6% против 9,5% у носителей генотипа GG ($p=0,018$, ОШ_{GA/GG} 4,385, 95% ДИ 1,366-14,075).

Таблица 45. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *TNF G308A*

Показатель	G	A	GG	GA	AA
Синдром Лефгрена, % (n)	5,2 (12)	21,1 (4)	3,8 (4)	21,1 (4)	-
p	0,025		0,019		
Узловатая эритема, % (n)	11,4 (26)	31,6 (6)	9,5 (10)	31,6 (6)	-
p	0,023		0,018		

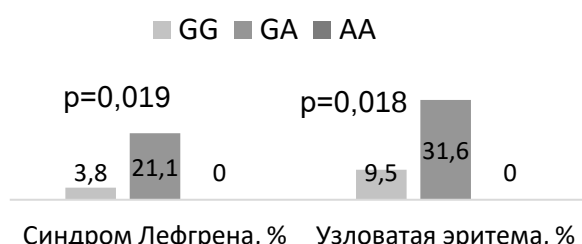


Рисунок 22. Ассоциация полиморфных генотипов *TNF G308A* с клиническими проявлениями саркоидоза.

3.7.3. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции

ОНП эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3 G894T (rs1799983)*

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3 G894T* представлены в таблице 46. В группе Т1 чаще встречались аллель *NOS3 894G* (ОШ_T 1,696; 90% ДИ 1,081 – 2,673) и генотип GG

ОШ_{GT+TT} 2,008 (90% ДИ 1,104 – 3,657) на уровне тенденции к статистической значимости ($p=0,067$ и $0,073$, соответственно) (рис.23).

Таблица 46. Распространенность аллелей и генотипов ОНП NOS3 G894T у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
NOS3 G894T	G	75,6% (133)	64,6% (62)	0,067	0,590	0,343-1,013
	T	24,4% (43)	35,4% (34)		1,696	0,987-2,915
	GG	56,8% (50)	39,6% (19)	0,141	1,931	0,530-7,042
	GT	37,5% (33)	50,0% (24)		0,498	0,243-1,018
	TT	5,7% (5)	10,4% (5)		1,667	0,818-3,39
	GG+GT	94,3% (83)	89,6% (43)	0,323	0,518	0,142-1,888
	GT+TT	43,2% (38)	60,4% (29)	0,073	2,008	0,982-4,109
	GG+TT	62,5% (55)	50,0% (24)	0,203	0,600	0,295-1,222

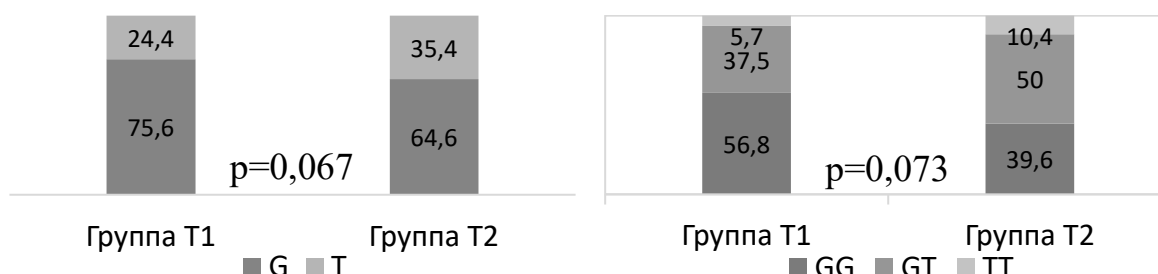


Рисунок 23. Ассоциация "благоприятного" течения саркоидоза (гр.Т1) с носительством NOS3 894 G и GG.

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП NOS3 G894T представлены в таблице 47 и на рисунке 24.

При генотипе *TT* поражение печени развивалось достоверно чаще ($p=0,048$, ОШ_{GG+GT} 4,274; 95% ДИ 1,092-16,667).

Показатель ФЖЕЛ достоверно ниже у носителей генотипа *TT*: 90,9 (77,3; 106) % против 98,2 (85,3; 110) % у носителей других генотипов *GG+GT*, $p=0,025$.

Таблица 47. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *NOS3 G894T*

Показатель	<i>G</i>	<i>T</i>	<i>GG</i>	<i>GT</i>	<i>TT</i>	<i>GG+</i> <i>GT</i>	<i>GT+</i> <i>TT</i>	<i>GG+</i> <i>TT</i>
Поражение печени, % (n)	14,4 (28)	18,2 (14)	15,9 (11)	10,5 (6)	40,0 (4)	13,5 (17)	14,9 (10)	19,0 (15)
<i>p</i>	0,458		0,058			0,048	1,000	0,231
ФЖЕЛ, % от должной	96,3 (83,7; 108)	90,9 (79,3; 108)	98,6 (85,5; 109)	90,9 (77,3; 106)	93,6 (84,2; 121)	94,2 (82,4; 108)	90,9 (78,5; 106)	98,2 (85,3; 110)
<i>p</i>	0,227		0,079			0,517	0,060	0,025

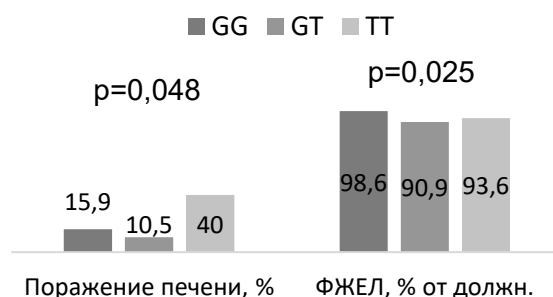


Рисунок 24. Ассоциация полиморфных генотипов *NOS3 G894T* с клиническими проявлениями саркоидоза.

ОНП метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR C677T* (rs1801133)

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR C677T* представлены в таблице 48. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 48. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *MTHFR* C677T у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>MTHFR</i> C677T	C	65,2% (116)	72,0% (72)	0,286	1,374	0,805-2,347
	T	34,8% (62)	28,0% (28)		0,728	0,426-1,242
	CC	42,7% (38)	52,0% (26)	0,510	0,617	0,186-2,049
	CT	44,9% (40)	40,0% (20)		1,453	0,725-2,915
	TT	12,4% (11)	8,0% (4)		0,817	0,404-1,65
	CC+CT	87,6% (78)	92,0% (46)	0,572	1,622	0,488-5,390
	CT+TT	57,3% (51)	48,0% (24)	0,375	0,688	0,343-1,379
	CC+TT	55,1% (49)	60,0% (30)	0,597	1,224	0,606-2,474

Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *MTHFR* C677T представлены в таблице 49 и на рисунке 25.

Синдром Лефгрена наблюдался достоверно чаще у носителей аллели T: 23,3% против 12,2% у носителей аллели C, $p=0,022$, ОШ_{T/C} 2,813 (95% ДИ 1,070-7,392).

Артралгии встречались достоверно чаще у носителей аллели T: 28,9% против 17,0% у носителей аллели C, $p=0,027$, ОШ_{T/C} 2,813 (95% ДИ 1,070-7,392).

Узловатая эритема развивалась достоверно чаще у носителей аллели T: 18,9% против 9,0% у носителей аллели C, $p=0,030$, ОШ_{T/C} 2,342 (95% ДИ 1,133-4,841).

Поражение печени наблюдалось достоверно чаще у носителей аллели C: 12,8% против 4,4% у носителей аллели, $p=0,033$, ОШ_{CT} 3,145 (95% ДИ 1,058-9,346).

Таблица 49. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *MTHFR* 677 C/T

Показатель	C	T	CC	CT	TT	CC+ CT	CT+ TT	CC+ TT
Синдром Лефгрена, % (n)	12,2 (23)	23,3 (21)	9,4 (6)	18,3 (11)	33,3 (5)	13,7 (17)	21,3 (16)	13,9 (11)
p	0,022		0,057			0,063	0,064	0,492
Артралгии, % (n)	17,0 (32)	28,9 (26)	14,1 (9)	23,3 (14)	40,0 (6)	18,5 (23)	26,7 (20)	19,0 (15)
p	0,027		0,069			0,086	0,093	0,536
Узловатая эритема, % (n)	9,0 (17)	18,9 (17)	6,3 (4)	15,0 (9)	26,7 (4)	10,5 (13)	17,3 (13)	10,1 (8)
p	0,030		0,065			0,089	0,068	0,439
Поражение печени, % (n)	12,8 (24)	4,4 (4)	15,6 (10)	6,7 (4)	0	11,3 (14)	5,3 (4)	12,7 (10)
p	0,033		0,099			0,363	0,052	0,273

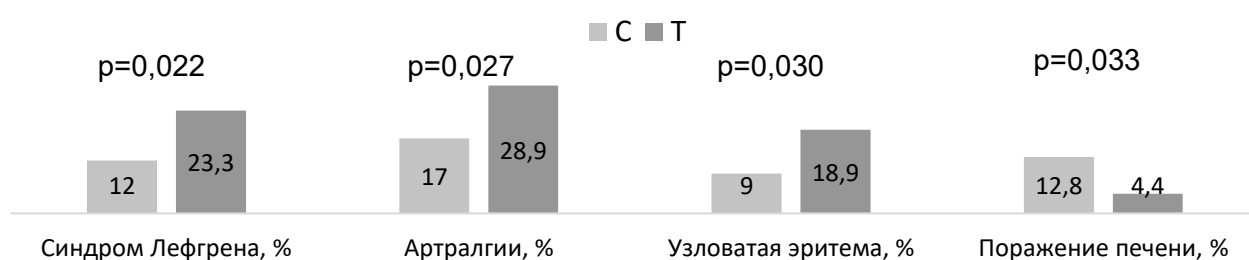


Рисунок 25. Ассоциация полиморфных аллелей *MTHFR* C677T с клиническими проявлениями саркоидоза.

ОНП ингибитора активатора плазминогена-1 *PAI-1* -675 5G/4G (rs1799889)

Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНП ингибитора активатора плазминогена-1 *PAI-1* -675 5G/4G представлены в таблице 50. Достоверных различий по распространенности аллелей и генов в двух группах не выявлено.

Таблица 50. Распространенность аллелей и генотипов ОНП *PAI-1* -675 5G/4G у больных с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза

Ген	Аллель/ Генотип	Группа Т1, % (n)	Группа Т2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
<i>PAI-1</i> -675 5G/4G	5G	46,0% (80)	38,1% (32)	0,284	0,723	0,425-1,231
	4G	54,0% (94)	61,9% (52)		1,383	0,812-2,353
	5G5G	18,4% (16)	16,7% (7)	0,261	1,894	0,868-4,115
	5G4G	55,2% (48)	42,9% (18)		0,887	0,334-2,353
	4G4G	26,4% (23)	40,5% (17)		0,609	0,290-1,280
	5G5G+5G4G	73,6% (64)	59,5% (25)	0,154	0,528	0,243-1,152
	5G4G+4G4G	81,6% (71)	83,3% (35)	1,000	1,127	0,425-2,990
	5G5G+4G4G	44,8% (39)	57,1% (24)	0,259	1,641	0,781-3,450

Клинические проявления саркоидоза и сопутствующей патологии, ассоциированной с ожирением, у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *PAI-1* -675 5G/4G представлены в таблице 51 и на рисунке 26.

Поражение других (не внутригрудных) групп лимфоузлов наблюдалось достоверно чаще у носителей аллели 5G: 35,7% против 23,3% у носителей аллели 4G ($p=0,037$, ОШ_{5G/4G} 1,830, 95% ДИ 1,061-3,155) и у носителей генотипа 5G5G: 47,8% против 24,5% у носителей других генотипов 5G4G+4G4G ($p=0,040$, ОШ_{5G5G/5G4G+4G4G} 2,817, 95% ДИ 1,112-7,143).

Показатель ФЖЕЛ достоверно ниже у носителей аллели 5G: $92,4 \pm 19,3$ % против $97,7 \pm 17,4$ % у носителей аллели 4G, $p=0,021$, и у носителей генотипа 5G5G: $88,4 \pm 20,5$ % против $96,9 \pm 17,7$ % у носителей других генотипов 5G4G+4G4G, $p=0,048$.

Таблица 51. Клинические проявления саркоидоза у пациентов с различными аллельными вариантами ОНП *PAI-1* -675 5G/4G

Показатель	5G	4G	5G5G	5G4G	4G4G	5G5G +5G4G	5G4G +4G4G	5G5G +4G4G
Поражение других групп лимфоузлов, % (n)	35,7 (40)	23,3 (34)	47,8 (11)	27,3 (18)	20,0 (8)	32,6 (29)	24,5 (26)	30,2 (19)
p	0,037		0,059			0,206	0,040	0,846
ФЖЕЛ, % от должн.	92,4 ± 19,3	97,7 ± 17,4	88,4± 20,5	95,2± 18,3	99,8± 16,5	93,4± 19,0	96,9± 17,7	95,6± 18,6
p	0,021		0,028			0,071	0,044	0,910

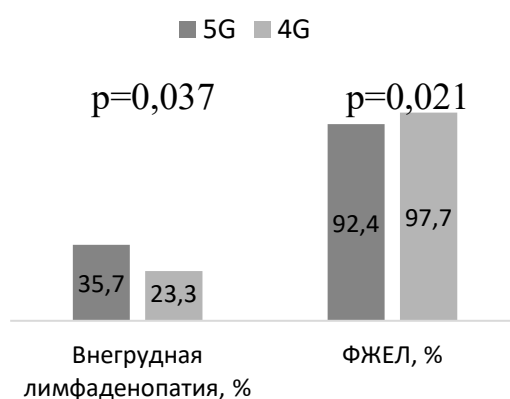


Рисунок 26. Ассоциация полиморфных аллелей *PAI-1* -675 5G/4G с клиническими проявлениями саркоидоза.

3.8. Прогностическая модель неблагоприятного течения саркоидоза

На основании полученных данных методом логистической регрессии построена прогностическая модель неблагоприятного течения саркоидоза в зависимости от генотипа пациента. Перед построением данной модели исходная выборка была случайным образом разделена на две: обучающую (примерно 66% всех пациентов с саркоидозом) и контрольную. На обучающей выборке была построена модель методом логистической регрессии.

В начальный набор предикторов были включены индикаторные функции, кодировавшие комбинации генотипов изученных ОНП (табл. 52).

Таблица 52. Значение предиктора в зависимости от генотипа изученных полиморфизмов

ОНП	Предиктор	Значение предиктора в зависимости от генотипа		
<i>AGT T704C</i>		<i>TT</i>	<i>TC</i>	<i>CC</i>
	AGT_TT_TC	1	1	0
	AGT_TC_CC	0	1	1
<i>AGTR1 A1166C</i>		<i>AA</i>	<i>AC</i>	<i>CC</i>
	AGTR1_AA_AC	1	1	0
	AGTR1_AC_CC	0	1	1
<i>AGTR2 G1675A</i>		<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
	AGTR2_GG_GA	1	1	0
	AGTR2_GA_AA	0	1	1
<i>ACE I/D</i>		<i>II</i>	<i>ID</i>	<i>DD</i>
	ACE_II_ID	1	1	0
	ACE_ID_DD	0	1	1
<i>IL1β G(-511)A</i>		<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
	IL1B_GG_GA	1	1	0
	IL1B_GA_AA	0	1	1
<i>IL6 G(-174)C</i>		<i>GG</i>	<i>GC</i>	<i>CC</i>
	IL6_GG_GC	1	1	0
	IL6_GC_CC	0	1	1
<i>TNF G308A</i>		<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
	TNF_GG	1	0	0
	TNF_GA	0	1	0
<i>NOS3 G894T</i>		<i>GG</i>	<i>GT</i>	<i>TT</i>
	NOS3_GG_GT	1	1	0
	NOS3_GT_TT	0	1	1
<i>MTHFR C677T</i>		<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
	MTHFR_CC_CT	1	1	0
	MTHFR_CT_TT	0	1	1
<i>PAI-I -675 5G/4G</i>		<i>5G5G</i>	<i>5G4G</i>	<i>4G4G</i>
	PAI-I_5G5G_5G4G	1	1	0
	PAI-I_5G4G_4G4G	0	1	1

Далее, в несколько шагов строилась модель логистической регрессии. На каждом шаге из числа предикторов исключались те, чья статистическая значимость была выше 0,05 до тех пор, пока общая статистическая значимость модели не перестала повышаться.

Итоговая модель имела статистическую значимость $p=0,001$, общую процентную долю правильных предсказаний 88,4% (табл.53).

Таблица 53. Предсказание неблагоприятного течения саркоидоза итоговой модели

Фактическое деление пациентов по течению саркоидоза	Предсказанные		
	благоприятный	неблагоприятный	Правильность предсказания, %
Благоприятный	29	1	96,7
Неблагоприятный	4	9	69,2
Общая процентная доля			88,4

Параметры коэффициентов предикторов итоговой модели представлены в таблице 54.

Таблица 54. Параметры коэффициентов предикторов итоговой модели

Носительство генотипа	Вес	Среднеквадратичная ошибка	p
AGTR2_GG_GA	2,457	1,491	0,099
AGTR2_AA_GA	-0,663	1,086	0,541
ACE_II_ID	0,116	1,448	0,078
TNF_GA	3,512	1,802	0,051
NOS3_GG_GT	-5,429	2,142	0,011
MTHFR_TT_CT	-0,774	0,987	0,433
PAI-1_5G5G_5G4G	-1,667	1,070	0,119

Таким образом была построена следующая модель логистической регрессии, предсказывающая неблагоприятное течение саркоидоза:

$$r = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где}$$

r – вероятность неблагоприятного течения саркоидоза, e – число Эйлера (2,718281828), z – уравнение регрессии:

$$z = 0,116 * ACE_II/ID + 2,457 * AGTR2_GG/GA - 0,663 * AGTR2_AA/GA + 3,512 * TNF_GA - 5,429 * NOS_GG/GT - 0,774 * MTHFR_TT/CT - 1,667 * PAI_5G5G/5G4G + 2,433.$$

Пороговое значение $r = 0,1340$, при бóльших значениях модель предсказывает неблагоприятное течение саркоидоза. Статистическая значимость итоговой модели $p = 0,001$, доля правильных предсказаний – 88%.

Предсказательная сила построенной модели оценивалась на контрольной выборке при помощи ROC-кривой (рис.27). Площадь под ROC-кривой (AUC) равна вероятности того, что классификатор присвоит больший вес случайно выбранному пациенту с неблагоприятным течением саркоидоза, чем случайно выбранному пациенту с благоприятным. Площадь под ROC-кривой составила $s=0,778$ (95% ДИ 0,649-0,906). Чувствительность 70%, специфичность 97%.

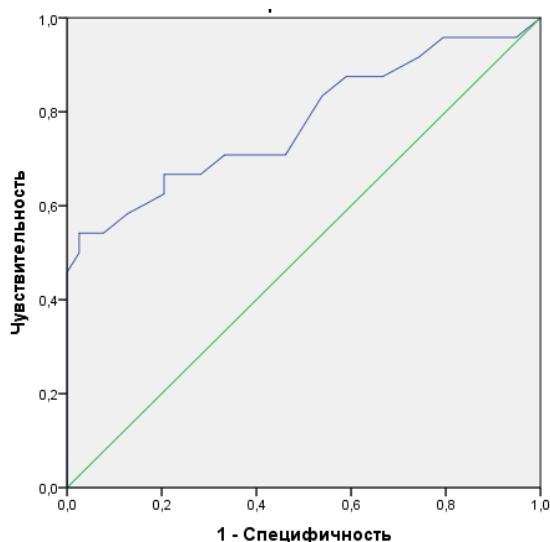


Рисунок 27. ROC-кривая для построенной модели предсказания неблагоприятного течения саркоидоза

Согласно полученной модели, наибольшим "весом" обладали генотипы *TNF 308 GA*, *AGTR2 1675 GG* и *GA*, носительство которых увеличивает риск "неблагоприятного" течения, и генотипы *NOS3 894 GG* и *GT*, *PAI-1 -675 5G5G* и

5G4G, при носительстве которых риск уменьшается. Введение в формулу остальных изученных генотипов (*AGT T704C*, *AGTR1 A1166C*, *IL1 β G(-511)A*, *IL6 G(-174)C*) не увеличивало предсказывающую силу модели.

При включении в предсказывающую модель фактора избыточной массы тела показан его отрицательный коэффициент (т.е. риск неблагоприятного течения саркоидоза при избыточной массы тела уменьшается), но предсказывающая сила и чувствительность модели при этом снижается, так как имеется взаимосвязь между ожирением и изученными полиморфизмами, то есть независимыми факторами они не являются. Параметры модели представлены в таблице 55.

Таблица 55. Параметры модели

Фактор	Вес фактора	p	ОШ (e^B)	95%ДИ
Носительство генотипа <i>TNF 308 GA</i>	1,254	0,152	3,504	0,631-19,459
Носительство генотипов <i>AGTR2 1675 GG</i> и <i>GA</i>	1,048	0,042	2,851	1,040-7,812
Носительство генотипов <i>MTHFR 677 TT</i> и <i>CT</i>	-0,444	0,309	0,641	0,273-1,509
Носительство генотипов <i>PAI-1 -675 5G5G</i> и <i>5G4G</i>	-1,081	0,025	0,339	0,132-0,874
ИМТ ≥ 25	-2,015	0,010	0,133	0,029-0,623

Значимость модели $p=0,001$, доля правильных предсказаний 76,9% достигает при пороговом значении 0,52. Чувствительность модели 39,3%, специфичность 98,0%, площадь под ROC-кривой 0,731 (95% ДИ 0,610-0,852). (рис.28).

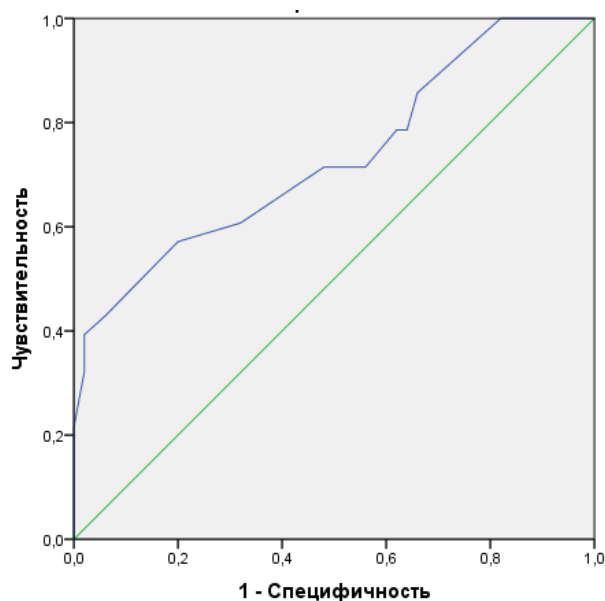


Рисунок 28. ROC-кривая для построенной модели предсказания неблагоприятного течения саркоидоза с учетом избыточной массы тела.

Из данной модели следует, что избыточная масса тела не обладает негативным эффектом на течение саркоидоза. При прочих равных, наличие ИМТ ≥ 25 понижает вероятность неблагоприятного течения саркоидоза в 7,5 раз.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных саркоидозом преобладают женщины (64,1%) среднего возраста (58 (48;63) лет) с избыточной массой тела (ИМТ 28 (24;32) кг/м²), мужчины болеют реже (35,9%) и характеризуются более молодым возрастом (30 (28;48) лет, $p<0,001$) и нормальной массой тела (ИМТ 24 (22; 28) кг/м², $p=0,001$).
2. Наличие избыточной массы тела у больных саркоидозом ассоциировано с более поздним дебютом заболевания (48,5 vs 30 лет, $p<0,001$), лабораторными признаками воспаления (14,3% vs 1,7% в дебюте, $p=0,015$; СОЭ 16 (9,25; 25) vs 9,5 (6; 18) мм/ч на момент исследования, $p=0,001$), поражением кожи и печени ($p<0,05$, ОШ >3 , 95% ДИ >1), а также с большей частотой и выраженностью коморбидных состояний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ХБП) ($p<0,05$, ОШ $>2,5$, 95% ДИ >1).
3. У обследованных больных отмечается равная частота встречаемости обеих аллелей гена *AGT T704C* и преобладание так называемых "минорных" аллелей генов *AGTR2 G1675A* и *PAI-1 -675 5G/4G*, а также отсутствие варианта *TNF 308 AA*. Полиморфизм *AGTR1 A1166C* ассоциирован с развитием саркоидоза ($p=0,026$, ОШ=7,364, 90% ДИ 1,3-41,7).
4. У больных саркоидозом носительство генотипов *AGTR1 1166 AA*, *AGT 704 TT* и *TC*, *PAI-1 -675 5G4G*, *TNF 308 GA* ассоциировано с избыточной массой тела; генотипа *IL1 β -511 GG* – с выраженным ожирением (ИМТ ≥ 37 кг/м²) ($p<0,05$, ОШ >2 , 95% ДИ >1), а генотипов *AGTR1 1166 AA*, *AGT 704 CC*, *ACE II*, *NOS3 894 GG* – с наибольшим спектром сопутствующей патологии и метаболических нарушений (артериальная гипертензия, ХБП, нарушения обмена углеводов, липидов и мочевой кислоты).
5. Существуют взаимосвязи между клиническими проявлениями саркоидоза и полиморфными вариантами изученных генов ($p<0,05$, ОШ >2 , 95% ДИ >1):
 - возрастом начала заболевания и *AGT T704C*, *AGTR2 G1675A*, *IL1 β G(-511)A*,
 - вариантами дебюта и *AGT T704C*, *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A*, *ACE I/D*, *IL1 β G(-511)A*, *TNF G308A*, *MTHFR C677T*,
 - частотой внелегочных проявлений (поражения печени, органа зрения и кожи)

и *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A*, *ACE I/D*, *IL1 β G(-511)A*, *IL6 G(-174)C*, *NOS3 G894T*, *MTHFR C677T*.

- показателем ФЖЕЛ и *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A*, *ACE I/D*, *NOS3 G894T*, *PAI-1 -675 5G/4G*.

6. Согласно построенной прогностической модели (предсказывающая сила 88%), наибольшим влиянием на течение саркоидоза обладают "неблагоприятные" генотипы *TNF 308 GA*, *AGTR2 1675 GG* и *GA* и "благоприятные" генотипы *NOS3 894 GG* и *GT*, *PAI-1 -675 5G5G* и *5G4G*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- В план обследования пациентов с саркоидозом целесообразно включать исследование липидограммы, сывороточной концентрации глюкозы, мочевой кислоты и креатинина с расчётом СКФ и оценкой риска сердечно-сосудистых осложнений для своевременного выявления метаболических нарушений.
- При принятии решения о начале терапии саркоидоза необходимо учитывать как особенности течения заболевания, так и наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет), её влияние на прогноз и риск усугубления при проведении терапии.
- Разработанная модель предсказания неблагоприятного течения саркоидоза может применяться для персонифицированного подхода к терапии. У сложных коморбидных больных возможно дополнительно к клиническим данным исследовать полиморфизмы *TNF G308A*, *AGTR2 G1675A*, *NOS3 G894T* и *PAI-1 -675 5G/4G* с последующим расчетом вероятности неблагоприятного течения для принятия решения о начале терапии саркоидоза либо отказе от неё.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Клинико-демографическая характеристика больных саркоидозом с избыточной массой тела в сравнении с группой контроля.

Группы, количество пациентов (n)	Группа М2 (n=84)	Группа К (n=35)	Р
Женский пол, % (n)	77,4 (65)	54,3 (19)	0,012 ОШ 0,347 (0,150-0,803)
Возраст, лет	55 (47,3; 62,5)	57 (52; 67)	0,059
Рост, см	164 (158; 170)	168 (162; 179)	0,038
Вес, кг	85 (75; 94)	95 (69; 121)	0,203
ИМТ	30,1 (27,4; 34,5)	32,9 (28,0; 39,6)	0,203
Наличие артериальной гипертензии, % (n)	70,2% (59)	74,3% (26)	0,824
АГ 2-3 стадии, % (n)	50,0% (42)	62,9% (22)	0,230
АГ 3 стадии, % (n)	10,7% (9)	20,0% (7)	0,237
АГ 2-3 степени, % (n)	52,4% (44)	65,7% (23)	0,225
Риск ССО 2-4, % (n)	61,9% (52)	68,6% (24)	0,536
Риск ССО 3-4, % (n)	47,6% (40)	57,1% (20)	0,422
Риск ССО 4, % (n)	28,6% (24)	37,1% (13)	0,389
Наличие сахарного диабета 2 типа, % (n)	22,6% (19)	34,3% (12)	0,251
Наличие ХБП (2-4 стадии), % (n)	47,6% (40)	48,6% (17)	1,000
Стеатоз печени, % (n)	17,9% (15)	41,2% (14)	0,010 ОШ 0,311 (0,129-0,750)
СПУ, г/сут.	0,02 (0; 0,18)	0 (0; 0,09)	0,450
Креатинин, мг/дл	0,81 (0,73; 0,97)	0,86 (0,71; 1,09)	0,282
СКФ (СКD-EPI), мл/мин	88,1 (74,3; 98,7)	90,0 (63,1; 98,4)	0,489
Мочевая кислота, мкмоль/л	358,7±98,8	387,4±143,9	0,293
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,7; 6,0)	5,2 (4,9; 5,6)	0,929
Щелочная фосфатаза, ед/л	162 (132; 201)	173,5 (131,8; 216)	0,516
ГГТ, ед/л	35 (19; 68)	24 (18; 45)	0,185
АСТ, ед/л	24 (20; 27)	21 (19; 26)	0,117
Триглицериды, ммоль/л	1,99 (1,30; 2,57)	1,66 (1,12; 2,56)	0,289

Дислипидемия, % (n)	72,9% (35)	54,8% (17)	0,145
IgA, г/л	2,62±1,08	2,94±0,98	0,475
СОЭ, мм/ч	16 (9,3; 25,0)	10 (7; 17)	0,031
ФЖЕЛ, % от долж.	94,9±19,2	88,8±19,3	0,391

Приложение 2. Распространенность аллелей и генотипов изученных ОНП у больных саркоидозом с нормальной и избыточной массой тела

Ген	Аллель/ Генотип	Группа М1, % (n)	Группа М2, % (n)	p	ОШ	95% ДИ
AGT T704C	T	55,2% (52)	51,8% (87)	0,278	0,756	0,471-1,217
	C	44,8% (64)	48,2% (81)		1,322	0,822-2,125
	TT	19,0% (11)	26,2% (22)	0,502	1,515	0,670-3,436
	TC	51,7% (30)	51,2% (43)		0,978	0,501-1,912
	CC	29,3% (17)	22,6% (19)		0,705	0,329-1,511
	TT+TC	70,7% (41)	77,4% (65)	0,434	1,418	0,662-3,040
	TC+CC	81,0% (47)	73,8% (62)	0,419	0,660	0,291-1,493
	TT+CC	48,3% (28)	48,8% (41)	1,000	1,022	0,523-1,996
AGTR1 A1166C	A	70,7% (82)	83,3% (110)	0,022	2,047	1,129-3,802
	C	29,3% (34)	16,7% (22)		0,482	0,263-0,886
	AA	53,4% (31)	71,2% (47)	0,089	2,155	1,027-4,525
	AC	34,5% (20)	24,2% (16)		0,608	0,278-1,328
	CC	12,1% (7)	4,5% (3)		0,347	0,085-1,41
	AA+AC	87,9% (51)	95,5% (63)	0,187	2,882	0,709-11,712
	AC+CC	46,6% (27)	28,8% (19)	0,062	0,464	0,221-0,974
	AA+CC	65,5% (38)	75,8% (50)	0,238	1,645	0,753-3,597
AGTR2 G1675A	G	40,5% (47)	46,7% (28)	0,520	1,285	0,685-2,408
	A	59,5% (69)	53,3% (32)		0,778	0,415-1,460
	GG	27,6% (16)	30,0% (9)	0,645	1,125	0,426-2,967
	GA	25,9% (15)	33,3% (10)		1,433	0,549-3,745
	AA	46,6% (27)	36,7% (11)		0,665	0,269-1,642
	GG+GA	53,4% (31)	63,3% (19)	0,496	1,504	0,609-3,716
	GA+AA	72,4% (42)	70,0% (21)	0,808	0,889	0,337-2,345
	GG+AA	74,1% (43)	66,7% (20)	0,467	0,698	0,267-1,822
ACE I/D	I	55,8% (58)	62,2% (61)	0,392	1,308	0,745-2,295
	D	44,2% (46)	37,8% (37)		0,765	0,436-1,342
	II	30,8% (16)	34,7% (17)	0,443	1,195	0,520-2,747
	ID	50,0% (26)	55,1% (27)		1,227	0,561-2,681
	DD	19,2% (10)	10,2% (5)		0,477	0,151-1,513
	II+ID	80,8% (42)	89,8% (44)	0,266	2,095	0,661-6,642
	ID+DD	69,2% (36)	65,3% (32)	0,832	0,837	0,364-1,923
	II+DD	50,0% (26)	44,9% (22)	0,691	0,815	0,373-1,782
IL1 β G(-511)A	G	67,2% (78)	66,9% (99)	1,000	0,984	0,587-1,651
	A	32,8% (38)	33,1% (49)		1,061	0,606-1,704
	GG	46,6% (27)	44,6% (33)	0,927	0,924	0,463-1,842
	GA	41,4% (24)	44,6% (33)		1,140	0,569-2,283
	AA	12,1% (7)	10,8% (8)		0,883	0,300-2,597
	GG+GA	87,9% (51)	89,2% (66)	1,000	1,132	0,385-3,328

	GA+AA	53,4% (31)	55,4% (41)	0,861	1,082	0,543-2,158
	GG+AA	58,6% (34)	55,4% (41)	0,727	0,877	0,438-1,757
IL6 G(-174)C	G	37,9% (44)	59,3% (96)	0,709	1,125	0,690-1,835
	C	62,1% (72)	40,7% (66)		0,889	0,545-1,449
	GG	39,7% (23)	33,3% (27)	0,695	0,761	0,378-1,531
	GC	44,8% (26)	51,9% (42)		1,326	0,674-2,604
	CC	15,5% (9)	14,8% (12)		0,947	0,370-2,421
	GG+GC	84,5% (49)	85,2% (69)	1,000	1,056	0,413-2,700
	GC+CC	60,3% (35)	66,7% (54)	0,477	1,314	0,653-2,647
	GG+CC	55,2% (32)	48,1% (39)	0,492	0,754	0,384-1,484
TNF G308A	G	96,6% (112)	88,6% (117)	0,029	0,279	0,090-0,865
	A	3,4% (4)	11,4% (15)		3,584	1,156-11,111
	GG	93,1% (54)	77,3% (51)	0,023	0,252	0,078-0,809
	GA	6,9% (4)	22,7% (15)		3,971	1,235-12,761
	AA	0	0		-	-
	GG+GA	100% (58)	100% (66)	-	-	-
	GA+AA	6,9% (4)	22,7% (15)	0,023	3,971	1,235-12,761
	GG+AA	93,1% (54)	77,3% (51)	0,023	0,252	0,078-0,809
NOS3 G894T	G	73,3 (85)	70,5 (110)	0,684	0,872	0,510-1,490
	T	26,7 (31)	29,5 (46)		1,147	0,671-1,960
	GG	55,2 (32)	47,4 (37)	0,497	0,733	0,371-1,451
	GT	36,2 (21)	46,2 (36)		1,511	0,752-3,03
	TT	8,6 (5)	6,4 (5)		0,726	0,200-2,632
	GG+GT	91,4 (53)	93,6 (73)	0,744	1,377	0,380-4,999
	GT+TT	44,8 (26)	52,6 (41)	0,391	1,364	0,689-2,698
	GG+TT	63,8 (37)	53,8 (42)	0,293	0,662	0,330-1,329
MTHFR C677T	C	67,2 (78)	67,9 (110)	1,000	1,031	0,620-1,715
	T	32,8 (38)	32,1 (52)		0,970	0,583-1,614
	CC	43,1 (25)	48,1 (39)	0,542	1,225	0,622-2,415
	CT	48,3 (28)	39,5 (32)		0,700	0,354-1,383
	TT	8,6 (5)	12,3 (10)		1,493	0,482-4,630
	CC+CT	91,4 (53)	87,7 (71)	0,586	0,670	0,216-2,075
	CT+TT	56,9 (33)	51,9 (42)	0,607	0,816	0,414-1,608
	CC+TT	51,7 (30)	60,5 (49)	0,385	1,429	0,723-2,824
PAI-1 -675 5G/4G	5G	44,8 (52)	42,3 (60)	0,706	0,901	0,549-1,477
	4G	55,2 (64)	57,7 (82)		1,110	0,677-1,821
	5G5G	24,1 (14)	12,7 (9)	0,094	0,456	0,181-1,147
	5G4G	41,4 (24)	59,2 (42)		2,053	1,014-4,149
	4G4G	34,5 (20)	28,2 (20)		0,745	0,352-1,575
	5G5G+5G4G	65,5 (38)	71,8 (51)	0,452	1,342	0,635-2,838

	5G4G+4G4G	75,9 (44)	87,3 (62)	0,108	2,192	0,872-5,512 1,011-4,753
	5G5G+4G4G	58,6 (34)	40,8 (29)	0,053	0,487	0,241-0,986

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACE - ангиотензинпревращающий фермент, АПФ

AGT – ангиотензин/ангиотензиноген

AGTR1,2 - ангиотензиновые рецепторы 1, 2 типа

ANOVA – analysis of variation, однофакторный дисперсионный анализ

AUC – area under the curve, площадь под ROC-кривой

BTNL2 - Бутирофилин-подобный ген 2

CD - Кластер дифференцировки

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, формула для расчета скорости клубочковой фильтрации

DLco – диффузионная способность лёгких

GWAS – genome wide association study, полногеномный поиск ассоциаций

HLA - антиген лейкоцитов человека (Human leucocyte antigen)

ICAM-1 - молекула межклеточной адгезии

IFN - интерферон

Ig - иммуноглобулин

IkB α - ингибитор транскрипционного фактора NF- κ B (kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), альфа

IL - интерлейкин

IL-1Ra - антагонист рецептора к интерлейкину 1

MHC - главный комплекс гистосовместимости

MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

NO - оксид азота

NOS: nNOS, eNOS, iNOS - синтаза оксида азота: нейрональная, эндотелиальная, индуцибельная

NOS3 - ген, кодирующий эндотелиальную синтазу оксида азота

PAI-1 - ингибитор активации плазминогена 1-го типа

PPAR - рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами

ROC - receiver operating characteristic, кривая ошибок

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, шкала оценки сердечно-сосудистого

риска

SLC11A1 - макрофагальный протеин 1, ассоциированный с естественной устойчивостью

STAT3 - сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT

TGF - трансформирующий ростовой фактор

Th - Т-хелперы

TLR - Toll-подобные рецепторы

TNF - фактор некроза опухоли, ФНО

VEGF - сосудисто-эндотелиальный фактор роста

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, ACE

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАЛЖ - бронхоальвеолярная лаважная жидкость

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВЦ – воспалительные цитокины

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГКС - глюкокортикостероиды

ДИ - доверительный интервал

ДНК -дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

КА – коэффициент атерогенности

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности

ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности

ЛПОНП – холестерол липопротеинов очень низкой плотности

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МТ – масса тела

ОГК – органы грудной клетки

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм, SNP (single nucleotide polymorphism)

ОШ - отношение шансов

ПО – программное обеспечение

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАС - ренин-ангиотензиновая система

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФЭД – факторы эндотелиальной дисфункции

ХБП - хроническая болезнь почек

ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adegunsoye A., Balachandran J. Inflammatory response mechanisms exacerbating hypoxemia in coexistent pulmonary fibrosis and sleep apnea. // *Mediators of inflammation*. 2015. (2015). С. 510105.
2. Agostini C. [и др.]. Role of IL-15, IL-2, and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. // *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. 1996. № 2 (157). С. 910–8.
3. Agostini C. [и др.]. Alveolar macrophage-T cell interactions during Th1-type sarcoid inflammation // *Microscopy Research and Technique*. 2001. № 4 (53). С. 278–287.
4. Ahluwalia T.S. [и др.]. ACE variants Interact with the RAS Pathway to Confer Risk and Protection against Type 2 Diabetic Nephropathy // *DNA and Cell Biology*. 2009. № 3 (28). С. 141–150.
5. Aihara K. [и др.]. Impaired endothelium-dependent vasodilator response in patients with pulmonary fibrosis // *Respiratory Medicine*. 2013. № 2 (107). С. 269–275.
6. Alioglu E. [и др.]. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase, vascular endothelial growth factor, endothelial nitric oxide synthase, monocyte chemoattractant protein-1 and apolipoprotein E genes are not associated with carotid intima-media thickness. // *The Canadian journal of cardiology*. 2009. № 1 (25). С. e1-5.
7. Aoki T. [и др.]. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis // *Journal of Human Genetics*. 2006. № 8 (51). С. 677–685.
8. Arcasoy S.M. [и др.]. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. // *Chest*. 2001. № 3 (120). С. 873–80.
9. Arngrímsson R. [и др.]. Angiotensinogen: a candidate gene involved in preeclampsia? // *Nature Genetics*. 1993. № 2 (4). С. 114–115.
10. Aryal S., Nathan S.D. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. // *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2019. (13). С. 1753466619868935.
11. Ashutosh K., Keighley J.F. Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases. // *Thorax*. 1976. № 5 (31). С. 552–7.
12. Badenhop R.F., Wang X.L., Wilcken D.E.L. Association Between an

Angiotensinogen Microsatellite Marker in Children and Coronary Events in Their Grandparents // *Circulation*. 1996. № 12 (93). C. 2092–2096.

13. Balding J. [и др.]. Cytokine gene polymorphisms: Association with psoriatic arthritis susceptibility and severity // *Arthritis & Rheumatism*. 2003. № 5 (48). C. 1408–1413.

14. Balsara R.D., Ploplis V.A. Plasminogen activator inhibitor-1: the double-edged sword in apoptosis. // *Thrombosis and haemostasis*. 2008. № 6 (100). C. 1029–36.

15. Banga A. [и др.]. Disease Recurrence and Acute Cellular Rejection Episodes During the First Year After Lung Transplantation Among Patients With Sarcoidosis // *Transplantation*. 2015. № 9 (99). C. 1940–1945.

16. Bashyam M.D. [и др.]. Molecular genetics of familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC) // *Journal of Human Genetics*. 2003. № 2 (48). C. 55–64.

17. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension // *Experimental Physiology*. 2005. № 3 (90). C. 277–282.

18. Baughman R.P. [и др.]. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. № 7 (174). C. 795–802.

19. Baughman R.P. [и др.]. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use // *Annals of the American Thoracic Society*. 2016. № 8 (13). C. 1244–1252.

20. Baughman R.P., Nunes H. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations // *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2012. № 1 (8). C. 95–103.

21. berge B. Ten [и др.]. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis // *Rheumatology*. 2012. № 1 (51). C. 37–46.

22. Betraíns A., Vermeersch P., Vanderschueren S. Appropriateness of ordering serum angiotensin-converting enzyme during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy. // *European journal of internal medicine*. 2018. № 0 (0).

23. Biller H. [и др.]. Gene polymorphisms of ACE and the angiotensin receptor AT2R1 influence serum ACE levels in sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2009. № 2 (26). C. 139–146.

24. Bogunia-Kubik K. [и др.]. HLA-DRB1*03, DRB1*11 or DRB1*12 and their respective DRB3 specificities in clinical variants of sarcoidosis. // *Tissue antigens*. 2001.

№ 1 (57). С. 87–90.

25. Boncela J. [и др.]. Plasminogen activator inhibitor type 1 interacts with $\alpha 3$ subunit of proteasome and modulates its activity // *Journal of Biological Chemistry*. 2011. № 8 (286). С. 6820–6831.

26. Boniface K. [и др.]. Human Th17 Cells Comprise Heterogeneous Subsets Including IFN- γ -Producing Cells with Distinct Properties from the Th1 Lineage // *The Journal of Immunology*. 2010. № 1 (185). С. 679–687.

27. Bonnardeaux A. [и др.]. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 1994. № 1 (24). С. 63–9.

28. Bray G.A. [и др.]. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // *Obesity Reviews*. 2017. № 7 (18). С. 715–723.

29. Caprio S., Perry R., Kursawe R. Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic Fat Accumulation and Adipose Inflammation // *Gastroenterology*. 2017. № 7 (152). С. 1638–1646.

30. Car B.D. [и др.]. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994. № 3 (149). С. 655–659.

31. Carleo A., Bennett D., Rottoli P. Biomarkers in sarcoidosis // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016. № 5 (22). С. 509–514.

32. Carobbio S., Pellegrinelli V., Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome 2017. 161–196 с.

33. Casas J.P. [и др.]. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease // *Circulation*. 2004. № 11 (109). С. 1359–1365.

34. Castellon X., Bogdanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. // *Aging and disease*. 2016. № 1 (7). С. 81–9.

35. Celada L.J., Hawkins C., Drake W.P. The Etiologic Role of Infectious Antigens in Sarcoidosis Pathogenesis. // *Clinics in chest medicine*. 2015. № 4 (36). С. 561–8.

36. Chambers R.C. Role of coagulation cascade proteases in lung repair and fibrosis //

- European Respiratory Journal. 2003. № Supplement 44 (22). C. 33s-35s.
37. Chen X. [и др.]. Association of six CpG-SNPs in the inflammation-related genes with coronary heart disease. // Human genomics. 2016. № Suppl 2 (10 Suppl 2). C. 21.
38. Chiarchiaro J., Chen B.B., Gibson K.F. New molecular targets for the treatment of sarcoidosis. // Current opinion in pulmonary medicine. 2016. № 5 (22). C. 515–21.
39. Chopra A., Kalkanis A., Judson M.A. Biomarkers in sarcoidosis // Expert Review of Clinical Immunology. 2016. № 11 (12). C. 1191–1208.
40. 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. // The European respiratory journal. 1999. № 4 (14). C. 735–7.
41. Cox C.E. [и др.]. Health-Related Quality of Life of Persons With Sarcoidosis // Chest. 2004. № 3 (125). C. 997–1004.
42. Cozier Y.C. [и др.]. Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US black women: data from the Black Women's Health Study. // Chest. 2015. № 4 (147). C. 1086–1093.
43. Cozier Y.C., Govender P., Berman J.S. Obesity and sarcoidosis: : consequence or contributor? // Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2018. № 5 (24). C. 487–494.
44. Cozier Y.C., Govender P., Berman J.S. Obesity and sarcoidosis // Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2018. № 5 (24). C. 487–494.
45. Crawshaw A.P. [и др.]. Evidence for association between sarcoidosis and pulmonary embolism from 35-year record linkage study // Thorax. 2011. № 5 (66). C. 447–448.
46. Csongrádi A. [и др.]. Optimized angiotensin-converting enzyme activity assay for the accurate diagnosis of sarcoidosis // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2018. № 7 (56). C. 1117–1125.
47. Dam F. Van, Gool W.A. Van Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review // Archives of Gerontology and Geriatrics. 2009. № 3 (48). C. 425–430.
48. Danilov S.M. [и др.]. Conformational Fingerprinting of the Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE). 1. Application in Sarcoidosis // Journal of Proteome Research. 2010. №

11 (9). C. 5782–5793.

49. DeRemee R.A., Lufkin E.G., Rohrbach M.S. Serum angiotensin-converting enzyme activity. Its use in the evaluation and management of hypercalcemia associated with sarcoidosis. // *Archives of internal medicine*. 1985. № 4 (145). C. 677–9.

50. Dubiński A., Zdrojewicz Z. [The role of interleukin-6 in development and progression of atherosclerosis]. // *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2007. № 130 (22). C. 291–4.

51. El-Majzoub N., Mahfouz R., Kanj N. Pulmonary Embolism in a Sarcoidosis Patient Double Heterozygous for Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms and Factor V Leiden and Homozygous for the D-Allele of Angiotensin Converting Enzyme Gene. // *Case reports in medicine*. 2015. (2015). C. 606805.

52. Engin A. Fat Cell and Fatty Acid Turnover in Obesity 2017. 135–160 c.

53. Esper R.J. [и др.]. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal // *Cardiovascular Diabetology*. 2006. № 1 (5). C. 4.

54. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. // *BMC pulmonary medicine*. 2016. № 1 (16). C. 165.

55. Ferreira A.C. [и др.]. NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN, are associated with Crohn's disease. // *Inflammatory bowel diseases*. 2005. № 4 (11). C. 331–9.

56. Fingerlin T.E., Hamzeh N., Maier L.A. Genetics of Sarcoidosis // *Clinics in Chest Medicine*. 2015. № 4 (36). C. 569–584.

57. Fireman E. [и др.]. Induced sputum-retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. // *Clinical and experimental immunology*. 2002. № 2 (130). C. 331–7.

58. Fischer A. [и др.]. Female-specific association of C-C chemokine receptor 5 gene polymorphisms with Löfgren's syndrome // *Journal of Molecular Medicine*. 2008. № 5 (86). C. 553–561.

59. Fischer A. [и др.]. Genetics of Sarcoidosis // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. № 03 (35). C. 296–306.

60. Fishman D. [и др.]. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. // *Journal of Clinical Investigation*. 1998. № 7 (102). С. 1369–1376.
61. Frank K.W., Weiss H. Unusual clinical and histopathological findings in ocular sarcoidosis. // *The British journal of ophthalmology*. 1983. № 1 (67). С. 8–16.
62. Frosst P. [и др.]. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nature Genetics*. 1995. № 1 (10). С. 111–113.
63. Ghosh A.K., Vaughan D.E. PAI-1 in tissue fibrosis // *Journal of Cellular Physiology*. 2012. № 2 (227). С. 493–507.
64. Gibson G.J. [и др.]. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. // *Thorax*. 1996. № 3 (51). С. 238–47.
65. Gimbrone M.A., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. // *Circulation research*. 2016. № 4 (118). С. 620–36.
66. Gottlieb J.E. [и др.]. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. // *Chest*. 1997. № 3 (111). С. 623–31.
67. Goyette P. [и др.]. Severe and mild mutations in cis for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and description of five novel mutations in MTHFR. // *American journal of human genetics*. 1996. № 6 (59). С. 1268–75.
68. Grunewald J. [и др.]. Major histocompatibility complex class II transactivator gene polymorphism: associations with Löfgren's syndrome. // *Tissue antigens*. 2010. № 2 (76). С. 96–101.
69. Grunewald J. [и др.]. Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients // *Respiratory Research*. 2010. № 1 (11). С. 25.
70. Grunewald J. HLA associations and Löfgren's syndrome // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2012. № 1 (8). С. 55–62.
71. Gudmundsson G., Hunninghake G.W. Interferon-gamma is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. // *Journal of Clinical Investigation*. 1997. № 10 (99). С. 2386–2390.

72. Gungor B. [и др.]. Assessment of interleukin-1 gene cluster polymorphisms in lone atrial fibrillation: New insight into the role of inflammation in atrial fibrillation // PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. 2013. № 10 (36). С. 1220–1227.
73. Gvozdenovic B.S. [и др.]. Effect of obesity on patient-reported outcomes in sarcoidosis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2013. № 4 (17). С. 559–564.
74. Hamada N. [и др.]. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. // Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2005. № 2 (175). С. 1224–31.
75. Hanumegowda C., Farkas L., Kolb M. Angiogenesis in Pulmonary Fibrosis // CHEST. 2012. № 1 (142). С. 200–207.
76. Henry M.T. [и др.]. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. // The European respiratory journal. 2002. № 5 (20). С. 1220–7.
77. Hillermann R., Carelse K., Gebhardt G.S. The Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an increased risk for abruptio placentae in pre-eclampsia // Journal of Human Genetics. 2005. № 8 (50). С. 415–419.
78. Hume G.E. [и др.]. Angiotensinogen and transforming growth factor 1: novel genes in the pathogenesis of Crohn's disease // Journal of Medical Genetics. 2006. № 10 (43). С. e51–e51.
79. Hunninghake G.W. [и др.]. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 1999. № 2 (16). С. 149–73.
80. Hutyrova B. [и др.]. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis // Am J Respir Crit Care Med. 2002. № 2 (165). С. 148–151.
81. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis // New England Journal of Medicine. 2007. № 21 (357). С. 2153–2165.
82. Imamura A. [и др.]. Endothelial nitric oxide synthase and methylenetetrahydrofolate

- reductase gene polymorphisms are associated with endothelial dysfunction in young, healthy men. // The Canadian journal of cardiology. 2004. № 12 (20). С. 1229–34.
83. Inui N. [и др.]. Anti-Endothelial Cell Antibodies in Patients With Sarcoidosis // Chest. 2008. № 4 (133). С. 955–960.
84. Jeunemaitre X. [и др.]. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. // Cell. 1992. № 1 (71). С. 169–80.
85. Jiang Z. [и др.]. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. // Chinese medical journal. 2001. № 12 (114). С. 1249–51.
86. Judson M.A. [и др.]. Molecular profiling and gene expression analysis in cutaneous sarcoidosis: The role of interleukin-12, interleukin-23, and the T-helper 17 pathway // Journal of the American Academy of Dermatology. 2012. № 6 (66). С. 901-910.e2.
87. Judson M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis 2012. № 10 (106).
88. Judson M.A. [и др.]. The effect of corticosteroids on quality of life in a sarcoidosis clinic: the results of a propensity analysis. // Respiratory medicine. 2015. № 4 (109). С. 526–31.
89. Judson M.A. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2015. № 1 (49). С. 63–78.
90. Kaschina E., Namsolleck P., Unger T. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases // Pharmacological Research. 2017. (125). С. 39–47.
91. Katoh S. [и др.]. Accumulation of CXCR3-Expressing Eosinophils and Increased Concentration of Its Ligands (IP10 and Mig) in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with Chronic Eosinophilic Pneumonia // International Archives of Allergy and Immunology. 2005. № 3 (137). С. 229–235.
92. Khan A.H. [и др.]. Role of Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis // Journal Of Pakistan Medical Association. 1998. С. 131–133.
93. Kiszalkiewicz J., Piotrowski W.J., Brzezińska-Lasota E. Selected molecular events in the pathogenesis of sarcoidosis — recent advances // Pneumonologia i Alergologia Polska. 2015. № 6 (83). С. 462–475.
94. Klech H. [и др.]. Assessment of activity in Sarcoidosis. Sensitivity and specificity of ⁶⁷Gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood

- lymphocyte subpopulations // *Chest*. 1982. № 6 (82). C. 732–738.
95. Kliche S., Waltenberger J. VEGF Receptor Signaling and Endothelial Function // *IUBMB Life* (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life). 2001. № 1 (52). C. 61–66.
96. Kline J.N. [и др.]. Relative release of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist by alveolar macrophages. A study in asbestos-induced lung disease, sarcoidosis, and idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest*. 1993. № 1 (104). C. 47–53.
97. Kosokabe T. [и др.]. Relation of a Common Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutation and Plasma Homocysteine With Intimal Hyperplasia After Coronary Stenting // *Circulation*. 2001. № 16 (103). C. 2048–2054.
98. Kristiansen O.P., Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? // *Diabetes*. 2005. № suppl 2 (54 Suppl 2). C. S114-24.
99. Lavaud F. [и др.]. [Assay of angiotensin converting enzyme (ACE) in thoracic forms of sarcoidosis and other pulmonary diseases]. // *La Nouvelle presse medicale*. 1979. № 45 (8). C. 3755.
100. Lee Y.H., Harley J.B., Nath S.K. Meta-analysis of TNF- α promoter –308 A/G polymorphism and SLE susceptibility // *European Journal of Human Genetics*. 2006. № 3 (14). C. 364–371.
101. Leibovich S.J. [и др.]. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor- α // *Nature*. 1987. № 6140 (329). C. 630–632.
102. Letizia C. [и др.]. Plasma levels of endothelin-1 increase in patients with sarcoidosis and fall after disease remission. // *Panminerva medica*. 2001. № 4 (43). C. 257–61.
103. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. // *The American journal of medicine*. 1975. № 3 (59). C. 365–72.
104. Lieberman J. The specificity and nature of serum-angiotensin-converting enzyme (serum ACE) elevations in sarcoidosis. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976. (278). C. 488–97.
105. Lieberman J. [и др.]. Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. // *The American review of respiratory disease*. 1979. № 2 (120). C. 329–35.

106. Lieberman J. [и др.]. Clinical correlations of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, ⁶⁷gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. // undefined. 1983.
107. Liew S.-C., Gupta E. Das Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases // European Journal of Medical Genetics. 2015. № 1 (58). С. 1–10.
108. Lynch J.P., Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis. // Clinics in chest medicine. 1997. № 4 (18). С. 755–85.
109. Maksimowicz-McKinnon K., Hoffman G.S. Large-Vessel Vasculitis // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2004. № 05 (25). С. 569–579.
110. March C.J. [и др.]. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs // Nature. 1985. № 6021 (315). С. 641–647.
111. Margaglione M. [и др.]. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1998. № 2 (18). С. 152–6.
112. Mărginean C.O. [и др.]. The impact of TNF- α 308G>A gene polymorphism on children's overweight risk and an assessment of biochemical variables: A cross-sectional single-center experience. // Pediatrics and neonatology. 2019. № 1 (60). С. 19–27.
113. Martusewicz-Boros M.M. [и др.]. What comorbidities accompany sarcoidosis? A large cohort (n=1779) patients analysis. // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2015. № 2 (32). С. 115–20.
114. Medica I. [и др.]. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF- α gene in sarcoidosis: a meta-analysis // Journal of Human Genetics. 2007. № 10 (52). С. 836–847.
115. Mikami R. [и др.]. Changes in the peripheral vasculature of various organs in patients with sarcoidosis--possible role of microangiopathy. // Heart and vessels. 1986. № 3 (2). С. 129–39.
116. Miyara M. [и др.]. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells // The Journal of Experimental Medicine. 2006. № 2 (203). С. 359–370.
117. Mizuno K. [и др.]. Acute effects of captopril on serum angiotensin-converting enzyme activity, the renin-aldosterone system and blood pressure in patients with

- sarcoidosis. // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 1983. № 1 (140). C. 107–108.
118. Mochizuki I., Kubo K., Hond T. Widespread heavy damage of capillary endothelial cells in the pathogenesis of sarcoidosis--Evidence by monoclonal von Willebrand factor immunohistochemistry in the bronchus and lung of patients with sarcoidosis. // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2014. № 3 (31). C. 182–90.
119. Mochizuki I., Kubo K., Honda T. Relationship between mitochondria and the development of specific lipid droplets in capillary endothelial cells of the respiratory tract in patients with sarcoidosis // Mitochondrion. 2011. № 4 (11). C. 601–606.
120. Moller D.R. [и др.]. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. // Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 1996. № 12 (156). C. 4952–60.
121. Moodley Y.P., Chetty R., Lalloo U.G. Nitric oxide levels in exhaled air and inducible nitric oxide synthase immunolocalization in pulmonary sarcoidosis. // The European respiratory journal. 1999. № 4 (14). C. 822–7.
122. Morita H. [и др.]. Spinal Cord Sarcoidosis: MRI Findings in Response to Treatment // European Neurology. 1992. № 3 (32). C. 126–129.
123. Müller-Quernheim J., Prasse A., Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis // Presse Medicale. 2012. T. 41. № 6 PART 2. e275–e287 c.
124. Nagai S. [и др.]. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. // Current opinion in pulmonary medicine. 1999. № 5 (5). C. 293–8.
125. Nagelkerke N.J.D. A note on a general definition of the coefficient of determination // Biometrika. 1991. № 3 (78). C. 691–692.
126. Nałogowska-Głońska K. [и др.]. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism is associated with the increased risk of pregnancy-induced hypertension. // Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. № 3 (6). C. 523–9.
127. Neville E., Walker A.N., James D.G. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. // The Quarterly journal of medicine. 1983. №

208 (52). С. 525–33.

128. Nguyen T. [и др.]. BTNL2, a butyrophilin-like molecule that functions to inhibit T cell activation. // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950). 2006. № 12 (176). С. 7354–60.

129. Niimi T. [и др.]. Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients. // *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2002. № 6 (6). С. 510–5.

130. Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis // *Current Opinion in Rheumatology*. 2006. № 3 (18). С. 277–281.

131. Nishioka Y. [и др.]. CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages. // *Clinical and experimental immunology*. 2007. № 2 (149). С. 317–26.

132. Nosal A. [и др.]. Angiotensin-I-Converting Enzyme and Gallium Scan in Noninvasive Evaluation of Sarcoidosis // *Annals of Internal Medicine*. 1979. № 3 (90). С. 328.

133. Okumura K. [и др.]. Endothelial function and early atherosclerotic changes // *Future Cardiology*. 2005. № 4 (1). С. 501–508.

134. Ono K. [и др.]. Lack of Association between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism and Hypertension in Japanese. // *Hypertension Research*. 2003. № 2 (26). С. 131–134.

135. Paramothayan N.S., Lasserson T.J., Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. № 2. С. CD001114.

136. Pawlik A. [и др.]. IL-2 and TNF- α Promoter Polymorphisms in Patients With Acute Kidney Graft Rejection // *Transplantation Proceedings*. 2005. № 5 (37). С. 2041–2043.

137. Pérez-Pérez A. [и др.]. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017. (35). С. 71–84.

138. Pietinalho A. [и др.]. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. // *Chest*. 1999. № 2 (116). С. 424–31.

139. Pietinalho A. [и др.]. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. // *Chest*. 2002. № 1 (121). С. 24–31.
140. Plaetinck G. [и др.]. Control of IL-2 receptor-alpha expression by IL-1, tumor necrosis factor, and IL-2. Complex regulation via elements in the 5' flanking region. // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950). 1990. № 10 (145). С. 3340–7.
141. Prasse A. [и др.]. Phenotyping Sarcoidosis from a Pulmonary Perspective // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008. № 3 (177). С. 330–336.
142. Prasse A. The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. // *Deutsches Arzteblatt international*. 2016. № 33–34 (113). С. 565–74.
143. Refsum, MD H. [и др.]. Homocysteine and cardiovascular disease // *Annual Review of Medicine*. 1998. № 1 (49). С. 31–62.
144. Reich J.M. Anomalies in the dominant sarcoidosis paradigm justify its displacement // *Immunobiology*. 2017. № 4 (222). С. 672–675.
145. Rizzato G., Montemurro L., Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. // *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1998. № 1 (15). С. 52–8.
146. Roerink M.E. [и др.]. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review. // *Journal of neuroinflammation*. 2017. № 1 (14). С. 16.
147. Rohatgi P.K., Ryan J.W. Simple Radioassay for Measuring Serum Activity of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis // *Chest*. 1980. № 1 (78). С. 69–76.
148. Romani N. [и др.]. Generation of mature dendritic cells from human blood. An improved method with special regard to clinical applicability. // *Journal of immunological methods*. 1996. № 2 (196). С. 137–51.
149. Rømer F.K., Jacobsen F. The influence of prednisone on serum angiotensin-converting enzyme activity in patients with and without sarcoidosis // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 1982. № 4 (42). С. 377–382.
150. Rossaak J.I. [и др.]. Association of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of plasminogen activator inhibitor-1 with abdominal aortic aneurysms // *Journal of Vascular Surgery*. 2000. № 5 (31). С. 1026–1032.

151. Rossman M.D. [и др.]. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. // American journal of human genetics. 2003. № 4 (73). С. 720–35.
152. Ruiz-Ortega M. [и др.]. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // Kidney International, Supplement. 2002. № 82 (62). С. S12–S22.
153. Sahashi K. [и др.]. Significance of interleukin 6 in patients with sarcoidosis. // Chest. 1994. № 1 (106). С. 156–60.
154. Saldanha da Silva A.A. [и др.]. Renin Angiotensin System and Cytokines in Chronic Kidney Disease: Clinical and Experimental Evidence // Protein & Peptide Letters. 2017. № 9 (24). С. 799–808.
155. Sato H. [и др.]. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. // American journal of respiratory cell and molecular biology. 2002. № 4 (27). С. 406–12.
156. Sato H. [и др.]. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups // Hum Mol Genet. 2010. № 20 (19).
157. Sawahata M., Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2016. № 2 (33). С. 112–6.
158. Schultz H.H.L. [и др.]. Recurrence of sarcoid granulomas in lung transplant recipients is common and does not affect overall survival. // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2014. № 2 (31). С. 149–53.
159. Schutt A.C., Bullington W.M., Judson M.A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study // Respiratory Medicine. 2010. № 5 (104). С. 717–723.
160. Sekiya M. [и др.]. Serum vascular endothelial growth factor as a possible prognostic indicator in sarcoidosis. // Lung. 2003. № 5 (181). С. 259–65.
161. Sharma S., Ghosh B., Sharma S.K. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumour necrosis factor (TNF)-alpha levels in Asian Indians // Clin Exp Immunol. 2008. № 2 (151). С. 251–259.
162. Sheffield E.A. Pathology of sarcoidosis. // Clinics in chest medicine. 1997. № 4 (18).

C. 741–54.

163. Shigehara K. [и др.]. Enhanced mRNA expression of Th1 cytokines and IL-12 in active pulmonary sarcoidosis. // *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2000. № 2 (17). С. 151–7.

164. Shlobin O.A., Nathan S.D. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation // *European Respiratory Journal*. 2012. № 6 (39). С. 1520–1533.

165. Shorr A.F. [и др.]. Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation. // *Chest*. 2004. № 3 (125). С. 990–6.

166. Siasos G. [и др.]. Association of sarcoidosis with endothelial function, arterial wall properties, and biomarkers of inflammation // *Am J Hypertens*. 2011. № 6 (24). С. 647–653.

167. Silverstein E., Pertschuk L.P., Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1979. № 12 (76). С. 6646–8.

168. Simler N.R. [и др.]. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. // *Thorax*. 2004. № 7 (59). С. 581–5.

169. Simone B. [и др.]. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls // *European Journal of Epidemiology*. 2013. № 8 (28). С. 621–647.

170. Song G.G., Kim J.-H., Lee Y.H. Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to sarcoidosis: A meta-analysis // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015. № 1 (16). С. 219–226.

171. Soto-Gomez N., Peters J.I., Nambiar A.M. Diagnosis and Management of Sarcoidosis // *American Family Physician*. 2016. № 10 (93). С. 840–850.

172. Spagnolo P. [и др.]. Pulmonary sarcoidosis // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. № 5 (6). С. 389–402.

173. Spagnolo P., Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis // *Journal of Medical Genetics*. 2013. № 5 (50). C. 290–297.
174. Standiford T.J. [и др.]. Macrophage inflammatory protein-1 alpha expression in interstitial lung disease. // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950). 1993. № 5 (151). C. 2852–63.
175. Stenmark K.R., Fagan K.A., Frid M.G. Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling // *Circulation Research*. 2006. № 7 (99). C. 675–691.
176. Studdy P., Bird R., James D.G. Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. // *Lancet* (London, England). № 8104–5 (2). C. 1331–4.
177. Studdy P.R., Bird R. Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis--Its Value in Present Clinical Practice // *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine*. 1989. № 1 (26). C. 13–18.
178. Sugarman B.J. [и др.]. Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. // *Science* (New York, N.Y.). 1985. № 4728 (230). C. 943–5.
179. Sun K. [и др.]. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α ameliorates adipose tissue dysfunction. // *Molecular and cellular biology*. 2013. № 5 (33). C. 904–17.
180. Tackey E., Lipsky P.E., Illei G.G. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. // *Lupus*. 2004. № 5 (13). C. 339–43.
181. Takemoto Y. [и др.]. Association between angiotensin II receptor gene polymorphism and serum angiotensin converting enzyme (SACE) activity in patients with sarcoidosis. // *Thorax*. 1998. № 6 (53). C. 459–62.
182. Takizawa H. [и др.]. Increased IL-6 and IL-8 in bronchoalveolar lavage fluids (BALF) from patients with sarcoidosis: correlation with the clinical parameters. // *Clinical and experimental immunology*. 1997. № 1 (107). C. 175–81.
183. Tana C. [и др.]. Challenges in the diagnosis and treatment of neurosarcoidosis // *Annals of Medicine*. 2015. № 7 (47). C. 576–591.
184. Timasheva Y.R. [и др.]. Polymorphisms of inflammatory markers and risk of essential hypertension in Tatars from Russia // *Clinical and Experimental Hypertension*.

2015. № 5 (37). С. 398–403.

185. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk // *Journal of Applied Genetics*. 2008. № 3 (49). С. 267–282.

186. Trimmer E.E. Methylenetetrahydrofolate reductase: biochemical characterization and medical significance. // *Current pharmaceutical design*. 2013. № 14 (19). С. 2574–93.

187. Tsiligianni I. [и др.]. Th1/Th2 cytokine pattern in bronchoalveolar lavage fluid and induced sputum in pulmonary sarcoidosis. // *BMC pulmonary medicine*. 2005. (5). С. 8.

188. Tsukada N., Yanagisawa N., Mochizuki I. Endothelial cell damage in sarcoidosis and neurosarcoidosis: autoantibodies to endothelial cells. // *European neurology*. 1995. № 2 (35). С. 108–12.

189. Ungprasert P. [и др.]. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. // *Mayo Clinic proceedings*. 2016. № 2 (91). С. 183–8.

190. Ungprasert P. [и др.]. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study // *Lung*. 2016. № 1 (194). С. 91–95.

191. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population-based nested case-control study. // *Respiratory medicine*. 2016. (120). С. 87–90.

192. Ungprasert P., Ryu J.H., Matteson E.L. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis // *Mayo Clin Proc Inn Qual Out*. 2019. № 3 (3). С. 358–375.

193. Valentonyte R. [и др.]. Study of C-C chemokine receptor 2 alleles in sarcoidosis, with emphasis on family-based analysis. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005. № 10 (171). С. 1136–41.

194. Ventetuolo C.E., Kawut S.M., Lederer D.J. Plasma Endothelin-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Levels and Their Relationship to Hemodynamics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Respiration*. 2012. № 4 (84). С. 299–305.

195. Versini M. [и др.]. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander // *Autoimmun Rev*. 2014. № 9 (13). С. 981–1000.

196. Voorter C.E.M., Drent M., Berg-Loonen E.M. van den Severe pulmonary sarcoidosis is strongly associated with the haplotype HLA-DQB1*0602-DRB1*150101.

// Human immunology. 2005. № 7 (66). С. 826–35.

197. Walsh S.L. [и др.]. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study // The Lancet Respiratory Medicine. 2014. № 2 (2). С. 123–130.

198. Wang W.Y., Zee R.Y., Morris B.J. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. // Clinical genetics. 1997. № 1 (51). С. 31–4.

199. Wang X.L. [и др.]. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1997. № 11 (17). С. 3147–53.

200. Ward K. [и др.]. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia // Nature Genetics. 1993. № 1 (4). С. 59–61.

201. Wasfi Y.S. [и др.]. A New Tool To Assess Sarcoidosis Severity // Chest. 2006. № 5 (129). С. 1234–1245.

202. Weger W. [и др.]. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and the endothelin -134 3A/4A gene polymorphisms in patients with chronic plaque psoriasis // Experimental Dermatology. 2007. № 12 (16). С. 993–998.

203. Weill D. [и др.]. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation // The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015. № 1 (34). С. 1–15.

204. Wells A.U. [и др.]. Interstitial lung disease guideline // Thorax. 2008. № Supplement 5 (63). С. v1–v58.

205. Wendel M. [и др.]. Localization of endothelin receptors in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat // Histochemistry and Cell Biology. 2000. № 5 (122). С. 507–517.

206. Wennerström A. [и др.]. HLA-DRB1 allele frequencies and C4 copy number variation in Finnish sarcoidosis patients and associations with disease prognosis. // Human immunology. 2012. № 1 (73). С. 93–100.

207. West S.G. Current management of sarcoidosis I // Current Opinion in Rheumatology.

2018. № 3 (30). С. 243–248.
208. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease // *Annals of Human Genetics*. 1955. № 4 (19). С. 251–253.
209. Xu M. [и др.]. A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: Collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls // *Atherosclerosis*. 2010. № 1 (213). С. 191–199.
210. Yazıcı D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity 2017. 277–304 с.
211. Yu Z.-Y. [и др.]. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy // *Nephrology*. 2012. № 5 (17). С. 480–487.
212. Zaba L.C. [и др.]. Dendritic cells in the pathogenesis of sarcoidosis. // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2010. № 1 (42). С. 32–9.
213. Zhang S. [и др.]. Association between the tumour necrosis factor- α -308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: An update // *Respirology*. 2011. № 1 (16). С. 107–115.
214. Ziegenhagen M.W. [и др.]. Increased expression of proinflammatory chemokines in bronchoalveolar lavage cells of patients with progressing idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. // *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 1998. № 5 (46). С. 223–31.
215. Ziegenhagen M.W., Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance // *Journal of Internal Medicine*. 2003. № 1 (253). С. 18–30.
216. Ziora D., Kaluska K., Kozielski J. An increase in exhaled nitric oxide is not associated with activity in pulmonary sarcoidosis. // *The European respiratory journal*. 2004. № 4 (24). С. 609–14.
217. Zissel G. [и др.]. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996. № 3 (154). С. 713–719.
218. Zissel G., Müller-Quernheim J. Cellular Players in the Immunopathogenesis of Sarcoidosis // *Clinics in Chest Medicine*. 2015. № 4 (36). С. 549–560.
219. Баланова Ю.А. [и др.]. Ожирение в российской популяции —

распространённость и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2018. № 6 (0). С. 123–130.

220. Борисова Е.О. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. (3). С. 14–18.

221. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации // Вестник современной клинической медицины. 2017. № 5 (10). С. 66–73.

222. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Иммунологические аспекты ожирения // Альманах клинической медицины. 2015. № S1.

223. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1.

224. Зорина В.В. Основы полимеразной цепной реакции / В.В. Зорина, ДНК-Технология-е изд., Москва:, 2012. 80 с.

225. Кузнецова О.С., Чернышев А.В. Социальные и экономические последствия ожирения (по данным литературы) // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2014. № 3 (19).

226. Леонова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при интерстициальных заболеваниях легких // Практическая пульмонология. 2017. (3). С. 66–72.

227. Лупинская З.А. [и др.]. Эндотелий. Функция и дисфункция / Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г., Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.

228. Лындина М.Л., Шишкин А.Н. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. № 2 (17). С. 18–25.

229. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. № 4 (96). С. 659–665.

230. Молчанова Н.Н. [и др.]. Ремоделирование периферических артерий как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении // Российский кардиологический журнал. 2010. № 1 (0).

С. 13–17.

231. Попова Е.Н. [и др.]. Клиническое значение медиаторов эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких // Вестник современной клинической медицины. 2010. № 4 (3). С. 4–9.

232. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2005. № 2 (0). С. 26–31.

233. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения // Ожирение и метаболизм. 2011. № 1.

234. Сагинова Е.А. [и др.]. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы и формирование хронической болезни почек у больных с метаболическим синдромом и ожирением: роль генов eNOS, субъединицы p22-phox NADPH-оксидазы и MTHFR // Терапевтический архив. 2012. № 6 (84). С. 26–31.

235. Садовничий Виктор Антонович 14-50-00029 Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем.

236. Таратина О.В. [и др.]. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов // Альманах клинической медицины. 2017. № 5 (45). С. 392–407.

237. Терпигорев С.А. [и др.]. Саркоидоз и проблемы его классификации // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 5 (67).

238. Терпигорев С.А., Ильченко В.А. Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов // Альманах клинической медицины. 2014. (35). С. 42–48.

239. Чучалин А.Г., Визель А.А., Амиров Н.Б. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / А.Г. Чучалин, А.А. Визель, Н.Б. Амиров, под ред. А.Г. Чучалин, А.А. Визель, Н.Б. Амиров, Казань, 2010. 58 с.

240. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. 2009. № 3 (13). С. 24–32.

241. Саркоидоз. Клинические рекомендации под ред. Н.А. Мухина, Москва: ИМА-

ПРЕСС, 2009. 128 с.

242. Саркоидоз: клинические рекомендации, Москва: Министерство
Здравоохранения Российской Федерации, 2019. 49 с.