

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 616-002.182
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-488-498>

Поступила в редакцию 02.11.2018
Received 02.11.2018

Л. К. Суркова¹, Г. Л. Бородина², Н. С. Шпаковская¹

¹Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

**САРКОИДОЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Аннотация. Изучена проблема лечения больных саркоидозом органов дыхания на современном этапе. Рассматриваются аспекты иммунопатогенеза саркоидоза. Акцентируется внимание на вариабельности клинико-морфологических проявлений и целесообразности выделения клинико-морфологических фенотипов саркоидоза.

При дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза рекомендуется проводить комплексное исследование биоптатов, включающее морфологическое изучение и молекулярно-генетическое тестирование на микобактерии туберкулеза. Негативный результат молекулярно-генетического анализа тканевого субстрата повышает точность и достоверность морфологической верификации саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, патогенез, иммунопатогенез, патоморфология, диагностика саркоидоза

Для цитирования: Суркова, Л. К. Саркоидоз органов дыхания: иммунопатогенетические аспекты и диагностические проблемы / Л. К. Суркова, Г. Л. Бородина, Н. С. Шпаковская // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 488–498. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-488-498>

L. K. Surkova¹, G. L. Borodina², N. S. Shpakovskaya¹

¹Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

RESPIRATORY SARCOIDOSIS: IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS AND DIAGNOSTIC PROBLEMS

Abstract. The analysis of the state of the problem on the sarcoidosis of the respiratory organs at the present stage has been carried out. The aspects of sarcoidosis immunopathogenesis are considered. Attention is focused on the variability of clinical and morphological manifestations and the expediency of identifying clinical and morphological phenotypes of sarcoidosis.

In the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis, a comprehensive study of biopsy specimens is recommended, including a morphological study and a molecular study for mycobacterium tuberculosis. The negative result of a molecular study of a tissue substrate improves the accuracy and reliability of morphological verification of sarcoidosis.

Keywords: respiratory sarcoidosis, pathogenesis, immunopathogenesis, pathomorphology, diagnosis of sarcoidosis

For citation: Surkova L. K., Borodina G. L., Shpakovskaya N. S. Respiratory sarcoidosis: immunopathogenetic aspects and diagnostic problems. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 488–498 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-488-498>

Введение. На протяжении последних десятилетий во всем мире и в Республике Беларусь в частности отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания [1–4], причем динамика патоморфоза этой патологии имеет отрицательную тенденцию [5].

Проблема саркоидоза сохраняет свою актуальность до настоящего времени: остается невыясненной причина заболевания, до конца не обоснована современная стратегия лечения саркоидоза, не предложено принципиально новых методов терапии [6].

Саркоидоз – это полисистемное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием эпителиоидно-клеточных гранулем в различных органах и тканях (главным образом

в легких и лимфатических узлах средостения) [7–9] и нарушением нормальной архитектуры пораженного органа [1, 10–12].

Доказательств того, что патология при саркоидозе связана с активным инфекционным процессом либо с реактивацией туберкулеза, равно как и с аутоиммунным процессом, не получено. Для саркоидоза характерно отсутствие контагиозности и эпидемического распространения. По официальным статистическим данным, заболеваемость саркоидозом в Республике Беларусь за 15 лет (с 1997 г. по 2012 г.) увеличилась с 4,1 до 8,0 на 100 тыс. населения. Увеличение заболеваемости саркоидозом связано как с улучшением диагностики вследствие широкого внедрения в практику методов малоинвазивной эндоскопической и хирургической биопсии, так и с истинным ростом заболеваемости [3, 5, 10].

Вероятность возникновения, течение и прогноз саркоидоза обусловлены многими факторами [3, 9]. Допускаются два возможных пути развития саркоидоза: возникновение гранулем обусловлено либо некими неизвестными агентами (частицами), либо является следствием генетически детерминированного процесса на фоне измененной иммунной реактивности [7, 13].

Роль генетических факторов. Генетические факторы играют важную роль в предрасположенности к болезни и в ее течении. Считается, что развитие гранулематозного воспаления обусловлено преимущественно генетически детерминированной восприимчивостью к антигену [14]. Вероятность возникновения и тяжесть течения саркоидоза связана с генами гистосовместимости HLA. Ген HLA *LQBA*0201-DRB1*0301* ассоциирован с рецидивирующим течением, ген HLA *DQB1*0602-DRB1*15010* характерен для хронического активного течения саркоидоза [15–17], ген HLA *CDQB1*11* – для внелегочного саркоидоза [15, 16, 18]. Показана возможность ассоциации между полиморфизмом генов фактора некроза опухоли и восприимчивостью к болезни и ее прогнозом. Установлено, что наличие аллеля TNF-A2 защищает от тяжелого течения саркоидоза, тогда как присутствие аллеля TNF-B1 повышает риск развития заболевания [19].

Морфология гранулемы при саркоидозе. Гранулема при саркоидозе является иммунной, так как в ней происходят иммунные реакции, направленные на элиминацию персистирующего мало деградирующего, пока неустановленного антигена [14, 20]. Гранулема при саркоидозе состоит из активированных и трансформированных макрофагов, таких как эпителиоидные клетки, а также из активированных CD4+ и CD8+ клеток [21, 22].

Современные литературные данные свидетельствуют, что соотношение клеток в саркоидной гранулеме может варьироваться. Выделяют эпителиоидно-клеточные, гигантоклеточные, эпителиоидно-лимфоцитарные гранулемы, гранулемы с парциальным фиброзом, иногда напоминающие амилоид, гиалинизирующиеся гранулемы [13].

При иммуногистохимическом исследовании выявлено, что CD4+ клетки экспрессируют маркеры активации (HLA-DR, VLA-1) и CD-25 (IL-2R) и располагаются преимущественно во внутренних зонах гранулемы. CD8+ лимфоциты (супрессорно-цитотоксические) локализованы в наружных зонах гранулемы, 80 % фибробластических элементов по периферии гранулемы имеют миофибробластическую природу и экспрессируют гладкомышечный актин (α SMA) [20].

Высокая тканевая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в легочной ткани рассматривается как маркер активности и эффективности терапии при системном саркоидозе [23].

Морфологические проявления гранулематозного воспаления при саркоидозе определяются генетически обусловленными особенностями иммунного ответа [24].

Иммуногенетическая концепция патогенеза саркоидоза. Генеральная концепция иммунопатогенеза саркоидоза заключается в воздействии триггера в виде саркоид-ассоциированного антигена (микроб?) – органического и неорганического агента, который захватывается макрофагом и с участием хемокинов (IP-10 и RANTES) презентует антиген Т-клеткам [25]. Из микробных триггеров доказанной считается потенциальная роль микобактерий туберкулеза [26]. Активированные макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины [27–30]. Гранулема образуется в результате взаимодействия медиаторов и плохо деградируемого и персистирующего антигена. Т-клетки, экспрессирующие α, β TCR-рецепторы, распознают молекулы HLA (главного комплекса гистосовместимости) и передают информацию на антигенпрезентирующие клетки. С презентацией антигена связана олигоклональная экспансия α, β CD+ клеток, поляризация иммунного ответа в сторону Th-1 профиля (Th-17). Одновременно имеют место дефицит регуляторных Т-клеток, снижение экспрессии транскрипционного фактора Foxp3. В легких аккумулируются главным образом CD4+ Т-клетки,

активация которых увеличивает экспрессию IL-2R и HLA-DR и продукцию высокого уровня Th-1 цитокинов (ИЛ-2, ИНФ- γ) [31, 32]. Указанные цитокины обеспечивают преимущественное развитие клеточного иммунного ответа. При участии ИНФ- γ и ФНО- α происходит формирование эпителиоидно-клеточной гранулемы. Основную роль в патогенезе саркоидоза играют ИНФ- γ и клетки Th-1 и Th-17 [32]. Th-2 продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, которые отвечают за развитие гуморального ответа, а также снижают регуляцию таких хемокинов, как IP-10 и RANTES, которые являются важными в активации Т-клеток. В случае изменения Th-1 профиля на Th-2 цитокиновый паттерн увеличивается в сторону продукции цитокина ИЛ-4, который не только является хемоаттрактантом для фибробластов, но и стимулирует эти клетки и продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что ведет к развитию фиброза [33].

У больных саркоидозом легких развитие и прогрессирование фиброза легких происходит на фоне смещения равновесия цитокинов Th-1/Th-2 в сторону Th-2, что проявляется увеличением соотношения ИЛ-4/ИЛ-2 в периферической крови [34–36]. Один из важнейших регуляторных цитокинов, поддерживающих баланс между Th-1 и Th-2, является ИЛ-12, который продуцируется макрофагами. ИЛ-12 увеличивает количество Th-1, помогая хозяину защититься от микроорганизма, который контролируется клеточным иммунным ответом.

Другой важный регуляторный компонент – ИНФ- γ , который подавляет функционирование Th-2. Иммунный ответ по Th-1 профилю происходит с продукцией ИЛ-12 активированными макрофагами и с продукцией ИНФ- γ Т-клетками. В свою очередь Th-2 могут продуцировать ИЛ-10, который является супрессивным интерлейкином и подавляет функцию Th-1.

Характеристика фиброза. Фиброз при саркоидозе фокусируется вокруг гранулем и ассоциируется с активацией фибробластов и продукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как фибронектин и коллаген. Важную роль в стимулировании фибробластов к пролиферации и продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса играют макрофаги. В развитии фиброза участвуют трансформирующий ростовой фактор (TGF β), тромбоцитарный (PDGF) и инсулиноподобный (IGF) ростовые факторы и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [33].

Многие публикации последних лет посвящены изучению патогенеза, роли генетических факторов и оценке значимости ферментов и биомаркеров при саркоидозе.

Установлено, что компоненты, приводящие к формированию гранулем, обладают свойствами амилоида и приона [6, 10]. Большое количество амилоида приводит к образованию саркоидных гранул и определяет дальнейший механизм хронического течения саркоидоза.

Уровень фиколина-3, способного распознавать некоторые бактерии, в сыворотке крови больных саркоидозом был достоверно ниже, чем у здоровых лиц, что указывало на участие этих веществ в патогенезе саркоидоза [37]. Установлено, что активная форма саркоидоза обусловлена низкими значениями витамина Д (25-гидрокси-холекальциферол) в сыворотке крови [38].

Показана значимость уровня хитотриозидазы в сыворотке крови как маркера тяжести течения саркоидоза, поскольку ее информативность в 3 раза выше активности ангиотензинпревращающего фермента [38].

Постоянно обсуждаемым остается вопрос о потенциальной связи саркоидоза и туберкулеза [10]. Согласно результатам проведенных ранее исследований, на наличие связи саркоидоза и туберкулеза указывают выявленные у 51,1 % больных саркоидозом зернистые формы микобактерий туберкулеза и их L формы (в крови, мокроте и бронхоальвеолярном смыве) [39].

Каждая гранулема при саркоидозе проходит несколько стадий развития. Большинство отечественных авторов выделяют три стадии развития саркоидной гранулемы: пролиферативную (гиперпластическую), гранулематозную, фиброзно-гиалинозную [40]. В биоптатах можно обнаружить гранулемы на разных стадиях развития.

При саркоидозе в 35 % случаев возможно развитие центрального некроза [41], который расценивается как фибриноидный в отличие от казеозной некротизации туберкулезных бугорков [7, 41].

Соответствия между лучевыми стадиями саркоидоза как болезни и морфологическими стадиями развития гранулемы не установлено [13, 41]. Саркоидоз органов дыхания характеризуется многообразием клинических проявлений с гетерогенным исходом: со спонтанной регрессией, регрессией на фоне лечения, стабилизацией состояния (спонтанная или индуцированная) или прогрессированием, волнообразным течением, рецидивом и обширными фиброзными изменениями, постгранулематоз-

ным фиброзом, что важно для выделения клинических фенотипов, прогноза и оценки эффективности лечения [13, 42]. Развивающийся фиброз затрудняет диагностику саркоидоза.

В последние годы отмечаются отрицательные тенденции в динамике патоморфоза саркоидоза, что проявляется атипичной картиной саркоидоза органов дыхания с частыми осложнениями, неэффективностью гормональной терапии, более редкой спонтанной регрессией и все более частым рецидивирующим и прогрессирующим течением заболевания [5].

Факторы риска. Важным является установление факторов риска, ассоциированных с рецидивирующим течением саркоидоза. Показатель рецидивов варьируется от 13 до 75 % [43, 44], при этом рецидивы отмечаются в сроки от 1 мес. до 1 года после снижения или прекращения терапии [9, 43, 45].

Наиболее информативными прогнозирующими предикторами рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания являются сочетание второй стадии заболевания с женским полом и возрастом старше 41 года, наличие ожирения и остеопороза или третьей стадии саркоидоза [46]. А. А. Зайцев с соавт. [47] выделяют следующие критерии риска рецидивирующего течения саркоидоза: возраст старше 35 лет, наличие клинических проявлений, фиксированной жизненной емкости легких <85 % от должной величины и терапия глюкокортикостероидами в анамнезе. По данным А. М. Титковой [48], рецидивирующий вариант течения саркоидоза с ускоренным развитием фиброза отмечается у 11 % пациентов.

По мнению D. Valeyre с соавт. [14], саркоидоз чаще всего является активным, о чем свидетельствуют данные F-фтордезоксиглюкоза-позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), при этом серийная спирометрия считается самым надежным критерием эволюции заболевания. Следует отметить, что одним из факторов риска, связанных с высокой частотой рецидива саркоидоза, является использование кортикостероидов в анамнезе [43, 49]. Выживаемость пациентов с легочным саркоидозом может быть представлена интегрированным алгоритмом, основанным на оценке легочной функции и данных компьютерной томографии [14].

В качестве критерия для определения прогрессирования заболевания предложен растворимый рецептор ИЛ-2, который рассматривается как маркер активности саркоидоза [50–52]. Ранее доступные маркеры активности саркоидоза, такие как сывороточный ангиотензинпревращающий фермент, сканирование с галлием-64, показатели бронхоальвеолярного лаважа, в настоящее время не являются критериями предсказуемых рецидивов саркоидоза. Многие рецидивы саркоидоза на самом деле представляют собой хроническое заболевание, которое было подавлено иммунодепрессией, но ремиссия при этом не достигалась [9]. По мнению ряда авторов, обострения легочного саркоидоза довольно распространены и отмечаются у более чем одной трети пациентов [14, 53].

В литературе очень мало сообщений относительно факторов риска, диагностики и лечения обострений саркоидоза [53]. До настоящего времени не обнаружено надежных прогностических биомаркеров [26]. Поэтому внимание к диагностике острых обострений легочного саркоидоза и улучшению качества лечения пациентов остается актуальным [12].

Методы диагностики, включая молекулярно-генетические методы дифференциальной диагностики. Высокочастотная компьютерная томография (ВКТ) является более точной по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки для выявления активности аномальных структур легких и обеспечения их всестороннего обзора [54]. ВКТ позволяет точно дифференцировать обратимые и необратимые изменения в легких, что является краеугольным камнем прогнозирования течения заболевания.

По мнению А. М. Титковой [48], более точно оценить активность саркоидоза позволяет биопсия легких и других органов.

Наиболее часто используемым методом диагностики саркоидоза является трансбронхиальная биопсия (ТББ) легких и внутригрудных лимфатических узлов. Информативность ТББ при саркоидозе колеблется в значительных пределах – от 40 до 70 % [55–57].

В исследованиях многих авторов показано, что с увеличением числа биоптатов (не менее 5–6) информативность ТББ возрастает [55, 57–59].

В последнее время среди малоинвазивной эндоскопической биопсии легкого и внутригрудных лимфатических узлов доминирует метод трансбронхиальной игольной аспирации под контролем эндобронхиального УЗИ [10].

Ряд авторов считают, что при отрицательных результатах морфологического исследования ТББ легочной ткани и атипичной клинико-рентгенологической симптоматике целесообразно проводить

видеоассистированную торакоскопию с одновременной биопсией легочной ткани и увеличенных лимфатических узлов средостения [55].

На сегодняшний день видеоторакоскопия является самой информативной малоинвазивной диагностически точной процедурой. Ряд авторов сообщают, что результативность гистологического исследования при саркоидозе довольно высока – до 90,4 % [56].

В клинической практике врачи чаще всего действуют в соответствии с международным соглашением по саркоидозу, согласно которому диагностика саркоидоза основана на трех хорошо известных критериях: 1) наличие хорошо сформированной гранулемы при исследовании биопсийного материала; 2) наличие соответствующих саркоидозу клинических и лучевых проявлений заболевания; 3) исключение других причин гранулематозных заболеваний [60].

В клинической практике эти критерии трудно реализовать, поэтому имеет место как гипо-, так и гипердиагностика саркоидоза [12].

Морфологическая диагностика саркоидоза базируется на структурно-клеточной специфичности саркоидной гранулемы. Для гистологической верификации диагноза саркоидоза важно предоставление морфологу сведений о наличии соответствующих саркоидозу клинических и рентгенологических проявлений заболевания, одновременное исследование разных биоптатов (легкие, внутригрудные лимфатические узлы) и исключение других заболеваний, вызывающих сходные морфологические проявления.

Известно, что на разнообразные этиологические факторы макроорганизм может реагировать в значительной степени однотипными морфологическими реакциями с образованием гранулем. Дифференциальная диагностика саркоидоза на морфологическом субстрате представляется сложной задачей, так как саркоидоз следует дифференцировать с большим количеством заболеваний и все известные причины гранулематозного воспаления должны быть исключены [7]. Гранулемы, разнообразные по своему гистогенезу и эволюции, формируются при туберкулезе, микобактериозе, бруцеллезе, сапе, туляремии, сифилисе, грибковой и некоторых паразитарных инвазиях, при пневмокониозе, изолированных и сочетанных с туберкулезом заболеваний соединительной ткани, болезни Вегенера, злокачественных заболеваниях и различных патологиях, развивающихся на фоне врожденного и приобретенного иммунодефицита [13, 41].

Несмотря на различия морфологической структуры туберкулезной и саркоидной гранулемы, в 15,0 % случаев возникают затруднения в точной морфологической верификации диагноза [13, 41]. Ввиду трудности выполнения дифференциальной диагностики требуется комплексный подход с применением дополнительных методов исследования биопсийного материала. Полученные образцы ткани могут быть использованы для молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследований. Окраска срезов на кислотоустойчивые микобактерии (КУБ) по Цилю–Нильсену не разрешает диагностические проблемы, так как КУБ не выявляются даже в заведомо туберкулезной гранулеме. Полученные нами негативные результаты в отношении ДНК МБТ в биоптатах легких ($n = 30$) при молекулярно-генетическом исследовании являлись дополнительным критерием дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза на морфологическом субстрате. При ретроспективном анализе биопсийного материала, поступившего в Республиканский консультативный фтизиопульмонологический центр ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» за период 2015–2017 гг., у большой группы пациентов ($n = 296$) выявлены морфологические особенности саркоидоза, наиболее четко проявившиеся в последние годы: частое развитие некрозов (у 32,7 % пациентов), причем не только в центре, но и вне гранулем или одновременно в центре и вне гранулем; раннее развитие фиброзирований и гиалиноза гранулем; сочетание как свежих, так и фиброзирующихся и гиалинизирующихся гранулем, гранулем с дистрофическими изменениями эпителиоидных клеток; частое сочетание рубцово-склеротических изменений со свежими гранулемами; преобладание фиброзно-гиалинозных изменений над объемом гранулематозного компонента (в 30,4 % случаев) и развитие саркоидоза с выраженными фиброзными изменениями.

А. М. Титковой [48] установлены морфологические критерии активности и прогноза заболевания: лимфогистиоцитарная инфильтрация ($p < 0,001$), некротизирующий гранулематозный васкулит, преобладание в гранулемах эпителиоидных клеток ($p < 0,001$) и гранулем в стенке бронха ($p < 0,05$).

Диагностика саркоидоза осложняется его неоднородностью, а следовательно, подходы к лечению должны основываться на различных его фенотипах [5, 26].

На основании клинико-морфологических и иммунологических исследований выделено два варианта течения саркоидоза: 1) вариант с выраженными клиническими проявлениями, преобладанием гранулематоза и преимущественно клеточных иммунологических реакций; 2) вариант со скудной клинической симптоматикой, выраженным фиброзом и преобладанием гуморальных иммунологических реакций [61].

При саркоидозе с минимальными фиброзными изменениями отмечаются высокая местная активность клеточных иммунных реакций, определяющих эффективность элиминации антигенного стимула и выраженность клинических проявлений, а при саркоидозе с выраженными фиброзными изменениями – низкая активность иммунных реакций и отсутствие клинических проявлений. Считается, что гиперпластическая и гранулематозная стадии являются выражением нарастания напряженности клеточного иммунитета, а фиброзные и гиалинозные изменения – морфологическим признаком наступления фазы иммунологического истощения [13]. Е. В. Гончарова [62] на основании объективной морфометрической оценки гранулематозного воспаления в лимфатических узлах и легких и данных корреляционного анализа выделила тканевые реакции при саркоидозе, коррелирующие с клиническими особенностями течения заболевания: с минимальным фиброзом и высокой местной активностью; с выраженным фиброзом и низкой местной активностью. Показано, что тканевые реакции с минимальным фиброзом характеризовались высокой объемной плотностью гранулематоза и низкой фиброза, крупными гранулемами с высоким содержанием в них гигантских многоядерных клеток. Тип тканевой реакции с выраженным фиброзом отличался распространенными фиброзными изменениями, мелкими размерами гранулем и низким содержанием в них гигантских многоядерных клеток.

Структура легких при саркоидозе нарушается в результате гранулематозного воспаления, альвеолита, бронхиолита и склеротических изменений. При прогрессировании саркоидоза происходит ремоделирование легочной ткани, но только в 20–25 % случаев развивается глубокое ремоделирование [20]. Отсутствие в большинстве случаев глубокого ремоделирования легочной ткани обусловлено невысокой продукцией матриксной металлопротеиназы (ММП) на фоне относительного повышения тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), пролиферацией клеток гранулемы и макрофагов в зоне альвеолита и бронхиолита [63]. Показано, что степень экспрессии факторов роста, апоптоза, ММП и ТИМП различна при разных клинико-морфологических вариантах саркоидоза [20].

При саркоидозе отмечается рост смертности от хронической респираторной недостаточности, легочной гипертензии, что связано с множественными механизмами и дополнительной инфекцией [14]. Легочная гипертензия признана значимым осложнением саркоидоза и в последнее время стала предметом дальнейших исследований.

Заключение. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости саркоидозом органов дыхания во всем мире и в Республике Беларусь. До настоящего времени остается невыясненной причина заболевания, отмечается вариабельность морфологических проявлений этой патологии, обсуждается вопрос о вероятности патоморфоза саркоидоза, отсутствуют терапевтические рекомендации в отношении новых методов лечения. Предметом дальнейших исследований являются: уточнение иммуногенетических механизмов патогенеза, выявление новых маркеров активности, обострения, прогноза болезни и факторов риска развития саркоидоза, клинико-морфологические сопоставления и выделение клинико-морфологических фенотипов. С учетом появления новых высокоточных диагностических технологий и современных научных знаний по проблеме саркоидоза новыми инновационными направлениями в решении этой важной проблемы являются: разработка научно обоснованной программы ранней диагностики саркоидоза, новые подходы к лечению и тактике ведения пациентов с этой патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up / D. Valeyre [et al.] // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 36. – P. 336–351. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381229>
2. Борисевич, Г. А. Саркоидоз органов дыхания в Белорусской ССР (вопросы эпидемиологии, клиники, дифференциальная диагностика и лечение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. А. Борисевич ; Белорус. гос. ин-т усовершенств. врачей. – Минск, 1979. – 24 с.
3. Бородина, Г. Л. Динамика заболеваемости и распространенности саркоидоза в Республике Беларусь / Г. Л. Бородина // *Мед. журн.* – 2005. – № 3. – С. 4–5.

4. Визель, А. А. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Н. Б. Амиров // Вестн. совр. клин. мед. – 2017. – Т. 10, № 5. – С. 66–73.
5. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания / И. А. Пальчикова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 48–54.
6. Визель, А. А. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016) / А. А. Визель, И. Ю. Визель // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 206–210.
7. Lesch, R. Die Sarkoidose aus der Sicht des Pathologen / R. Lesch, H. K. Koch // Der Internist. – 1982. – Vol. 23, N 6. – P. 304–313.
8. Cottin, V. Sarcoidosis from bench to bedside: a state-of-the-art series for the clinician / V. Cottin, J. Müller-Quernheim // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, N 1. – P. 14–16. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070712>
9. Baughman, R. P. Relapses of sarcoidosis what a they and can we predict who will get them / R. P. Baughman, M. A. Judson // Eur. Resp. J. – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 337–339. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138913>
10. Визель, А. А. Саркоидоз: обзор работ последних лет / А. А. Визель // Пульмонология. – 2009. – №1. – С. 83–89.
11. Consequences of sarcoidosis / M. Drent [et al.] // Clin. Chest. Med. – 2015. – Vol. 36, N 4. – P. 727–737. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.013>
12. Management of sarcoidosis in clinical Practice / F. Jeny [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2016. – Vol. 25, N 140. – P. 141–150. <https://doi.org/10.1183/16000617.0013-2016>
13. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме Федеральных клинических согласительных рекомендаций. Ч. I. Классификация, этиопатогенез, клиника / А. Г. Чучалин [и др.] // Вестн. совр. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62–70.
14. Sarcoidosis / D. Valeyre [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383, N 9923. – P. 1155–1167. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60680-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60680-7)
15. Assotion of HLA-DR with sarcoidosis: correlation with clinical course / S. Abe [et al.] // Chest. – 1987. – Vol. 92, N 3. – P. 488–490. <https://doi.org/10.1378/chest.92.3.488>
16. Lenhart, K. HLA antigens associated with sarcoidosis / K. Lenhart, V. Kolek, A. Bártova // Dis. Markers. – 1990. – Vol. 8, N 1. – P. 23–29.
17. The sarcoidosis map: a joint survey of clinical and immunogenetic finding in two European countries / M. Martinetti [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152, N 2. – P. 557–564. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.2.7633707>
18. Rybicki, B. A. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects / B. A. Rybicki, M. C. Iannuzzi // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 28, N 1. – P. 022–035. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970331>
19. *TNF-alpha* and *TNF-beta* gene polymorphism in Polish patients with sarcoidosis. Connection with the susceptibility and prognosis / R. Kieszko [et al.] // Eur. Res. J. – 2008. – Vol. 32, suppl. 52. – Ref. 3169.
20. Морфологические, иммуногистохимические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе легких / Е. А. Коган [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 37–43.
21. In situ demonstration of T lymphocyte subsets in granulomatous inflammation: leprosy, rhinoscleroma and sarcoidosis / R. L. Modlin [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1983. – Vol. 51, N 3. – P. 430–438.
22. Characterization of distribution of T lymphocyte subsets and activated T-lymphocytes infiltrating into sarcoid lesions / S. Kita [et al.] // Intern. Med. – 1995. – Vol. 34, N 9. – P. 847–855. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.847>
23. Сосудистый фактор роста как маркер активности и эффективности терапии при системном саркоидозе / М. В. Лебедева [и др.] // Инновационные технологии и прогресс терапевтической клиники / под ред. И. Л. Мухина. – М., 2008. – С. 13–16.
24. Макарова, О. В. Иммуноморфология гранулематозного воспаления Тх1 и Тх2-типа иммунного ответа / О. В. Макарова, Л. П. Михайлова // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 6. – С. 48–53.
25. Bronchoalveolar lavage cells from sarcoidosis patients and healthy controls can efficiently present antigens / J. Grunewald [et al.] // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245, N 4. – P. 353–357. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00482.x>
26. Morgenthau, A. S. Recent advances in sarcoidosis / A. S. Morgenthau, M. C. Lannuzzi // Chest. – 2011. – Vol. 139, N 1. – P. 174–182. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0188>
27. Involvement of the IP-10 chemokine in sarcoid granulomatous reactions / C. Agostini [et al.] // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161, N 11. – P. 6413–6420.
28. Production of the RANTES chemokine in delayed-type hypersensitivity reactions: involvement of macrophages and endothelin cells [published erratum appears in J. Exp. Med. 1994, Aug 1 180. p.775] / O. Devergne [et al.] // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 179, N 5. – P. 1689–1694. <https://doi.org/10.1084/jem.179.5.1689>
29. Hunninghake, G. W. Release of interleukin-1 by alveolar macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis / G. W. Hunninghake // Am. Rev. Respir. Dis. – 1984. – Vol. 129, N 4. – P. 567–572.
30. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta and interleukin-6 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis / M. Steffen [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1993. – Vol. 91, N 4. – P. 939–949.
31. Bias toward use of a specific T cell receptor beta-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis / D. R. Moller [et al.] // J. Clin. Invest. – 1988. – Vol. 82, N 4. – P. 1183–1191. <https://doi.org/10.1172/jci113715>
32. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in acute pulmonary sarcoidosis / D. R. Moller [et al.] // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156, N 12. – P. 4952–4960.
33. Agostini, C. Sarcoidosis news: immunologic frontiers for new immunosuppressive strategies / C. Agostini, U. Costabel, G. Semenzato // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1998. – Vol. 88, no. 2. – P. 199–204. <https://doi.org/10.1006/clin.1998.4544>

34. Сесь, Т. П. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких / Т. П. Сесь // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 3–6.
35. Сесь, Т. П. Иммунологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний легких (на примере саркоидоза). Методы диагностики и лечения / Т. П. Сесь // Рос. ринология. – 2004. – № 1. – С. 25–30.
36. Изменения спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких / С. А. Терпигорев [и др.] // Тер. архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 23–27.
37. Ficolins and mannose-binding lectin in Danish patients with sarcoidosis / C. B. Svendsen [et al.] // Eur. Resp. J. – 2008. – Vol. 32, suppl. 52. – Ref. 3172.
38. Vitamin D deficiency and activity of sarcoidosis / S. Filipovic [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 48, suppl. 60. – PA 827. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA827>.
39. Особенности течения саркоидоза у больных с персистирующим зернистым форм микобактерий / Л. В. Озерова [и др.] // Пульмонология, 2000. – № 1. – С. 53–56.
40. Саркоидоз / под ред. А. Г. Хоменко, О. Швайгер. – М. : Медицина, 1982. – 292 с.
41. Саркоидоз : учеб.-метод. пособие / под ред. А. Г. Чучалина. – Казань : Изд-во Казан. гос. мед. ун-та, 2010. – 58 с.
42. Outcome of sarcoidosis / S. Nagai [et al.] // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29, N 3. – P. 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.006>
43. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy / J. E. Gottlieb [et al.] // Chest. – 1997. – Vol. 111, N 3. – P. 623–631. <https://doi.org/10.1378/chest.111.3.623>
44. Johns, C. J. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital / C. J. Johns, T. M. Michele // Medicine (Baltimore). – 1999. – Vol. 78, N 2. – P. 65–111. <https://doi.org/10.1097/00005792-199903000-00001>
45. Rizzato, G. The late follow-up chronic sarcoid patents previously treated with corticosteroids / G. Rizzato, L. Montemurro, P. Colombo // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 1998. – Vol. 15, N 1. – P. 52–58.
46. Саликова, Н. А. Критерии прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Н. А. Саликова ; Науч.-исслед. ин-т пульмонологии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – М., 2011. – 26 с.
47. Зайцев, А. А. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения / А. А. Зайцев, В. В. Крюков, Д. Н. Антипушина // Практ. пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 28–31.
48. Титкова, А. М. Клиническая оценка активности и прогноза саркоидоза легких хронического течения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.43 / А. М. Титкова ; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 2009. – 23 с.
49. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes two referral centers in Brazil / S. C. Rodrigues [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2011. – Vol. 28, N 1. – P. 34–43.
50. Sarcoidosis: TNF- α release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers / M. W. Ziegenhagen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156, N 5. – P. 1586–1592. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.97-02050>
51. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis / S. Rothkrantz-Kos [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, N 9. – P. 1510–1517. <https://doi.org/10.1373/49.9.1510>
52. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis / S. Miyoshi [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137, N 6. – P. 1391–1397. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1975>
53. Panselinas, E. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis / E. Panselinas, M. A. Judson // Chest. – 2012. – Vol. 142, N 4. – P. 827–836. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1060>
54. Imaging of sarcoidosis / M. Silva [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 49, N 1. – P. 45–53. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8478-7>
55. Оценка эффективности различных методов биопсии легкого и внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе / К. И. Ершова [и др.] // Альманах клин. медицины. – 2011. – № 25. – С. 41–47.
56. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis) / G. Kiter [et al.] // Tuberk Toraks. – 2011. – Vol. 59, N 3. – P. 248–258. <https://doi.org/10.5578/tt.2495>
57. Judson, M. A. The diagnosis of sarcoidosis / M. A. Judson // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29, N 3. – P. 415–427. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.009>
58. Koontz, C. H. Transbronchoscopic lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis / C. H. Koontz, L. R. Joyner, R. A. Netson // Ann. Intern. Med. – 1976. – Vol. 85, N 1. – P. 64–66. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-1-64>
59. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis / R. A. Roette [et al.] // Chest. – 1980. – Vol. 77, N 3. – P. 400–402. <https://doi.org/10.1378/chest.77.3.400>
60. Wells, A. U. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society / A. U. Wells, N. Hirani // Thorax. – 2008. – Vol. 63, suppl. 5. – P. v1–v58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
61. Михайлова, Л. П. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при саркоидозе, экспериментальном туберкулезе и применении иммуномодуляторов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15 / Л. П. Михайлова ; Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН. – М., 2006. – 48 с.
62. Гончарова, Е. В. Клинико-морфологические сопоставления при гранулематозных болезнях легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Е. В. Гончарова ; НИИ фтизиопульмонологии Моск. мед. академии. – М., 1998. – 24 с.
63. Кичигина, О. Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов саркоидоза легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / О. Н. Кичигина ; Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И. М. Сеченова. – М., 2012. – 25 с.

References

1. Valeyre D., Bernaudin J.-F., Uzunhan Y., Kambouchner M., Brillet P.-Y., Soussan M., Nunes H. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2014, vol. 36, pp. 336–351. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381229>
2. Borisevich G. A. Respiratory sarcoidosis in the Byelorussian SSR (issues of epidemiology, clinic, differential diagnosis and treatment. Abstract of Ph. D. diss. Minsk, 1979. 24 p. (in Russian).
3. Borodina G. L. Dynamics of incidence and prevalence of sarcoidosis in the Republic of Belarus. *Meditinskii zhurnal* [Medical journal], 2005, no. 3, pp. 4–5 (in Russian).
4. Vizeľ A. A., Vizeľ I. Yu., Amirov N. B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine], 2017, vol. 10, no. 5, pp. 66–73 (in Russian).
5. Pal'chikova I. A., Chernyavskaya G. M., Kalacheva T. P., Purlik I. L., Denisova O. A., Poponina T. M. Clinical and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases], 2017, vol. 95, no. 3, pp. 48–54 (in Russian).
6. Vizeľ A. A., Vizeľ I. Yu. Sarcoidosis in speeches and publications of the annual conference of the American Thoracic Society (ATS 2016). *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2017, vol. 25, no. 3, pp. 206–210 (in Russian).
7. Lesch R., Koch H. K. Die Sarkoidose aus der Sicht des Pathologen. *Der Internist*, 1982, vol. 23, no. 6, pp. 304–313.
8. Cottin V., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis from bench to bedside: a state-of-the-art series for the clinician. *European Respiratory Journal*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 14–16. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070712>
9. Baughman R. P., Judson M. A. Relapses of sarcoidosis what a they and can we predict who will get them. *European Respiratory Journal*, 2014, vol. 43, no. 2, pp. 337–339. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138913>
10. Vizeľ A. A. Sarcoidosis: review of works of recent years. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2009, no. 1, pp. 83–89 (in Russian).
11. Drent M., Strookappe B., Hoitsma E., De Vries J. Consequences of sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*, 2015, vol. 36, no. 4, pp. 727–37. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.013>
12. Jeny F., Bouvry D., Freynet O., Soussan M., Brauner M., Planès C., Nunes H., Valeyre D. Management of sarcoidosis in clinical practice. *European Respiratory Review*, 2016, vol. 25, no. 140, pp. 141–150. <https://doi.org/10.1183/16000617.0013-2016>
13. Chuchalin A. G., Vizeľ A. A., Il'kovich M. M., Avdeev S. N., Amirov N. B., Baranova O. P. [et al.]. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Summary of Federal Clinical Consensus Recommendations. Pt. I. Classification, etiopathogenesis, clinic. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine], 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62–70 (in Russian).
14. Valeyre D., Prasse A., Nunes H., Uzunhan Y., Brillet P.-Y., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9923, pp. 1155–1167. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60680-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60680-7)
15. Abe S., Yamaguchi E., Makimura S. Assotion of HLA-DR with sarcoidosis: correlation with clinical course. *Chest*, 1987, vol. 92, no. 3, pp. 488–490. <https://doi.org/10.1378/chest.92.3.488>
16. Lenhart K., Kolek V., Bártova A. HLA antigens associated with sarcoidosis. *Disease Markers*, 1990, vol. 8, no. 1, pp. 23–29.
17. Martinetti M., Tinell C., Kolek V., Cuccia M., Salvaneschi L., Pasturenzi L., Semenzato G., Cipriani A., Bartova A., Luisetti M. The sarcoidosis map: a joint survey of clinical and immunogenetic finding in two European countries. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995, vol. 152, no. 2, pp. 557–564. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.2.7633707>
18. Rybicki B. A., Iannuzzi M. C. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 022–035. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970331>
19. Kieszko R., Chocholska S., Krawczyk P., Milanowski J. *TNF-alpha* and *TNF-beta* gene polymorphism in Polish patients with sarcoidosis. Connection with the susceptibility and prognosis. *European Respiratory Journal*, 2008, vol. 32, suppl. 52, ref. 3169.
20. Kogan E. A., Kichigina O. N., Demura S. A. Osipenko V. I. Morphological, immunohistochemical and radiological manifestations of lung tissue remodeling at lung sarcoidosis. *Arkhiv patologii* [Archives of pathology], 2012, no. 3, pp. 37–43 (in Russian).
21. Modlin R. L., Hofman F. M., Meyer P. R., Sharma O. P., Taylor C. R., Rea T. H. In situ demonstration of T lymphocyte subsets in granulomatous inflammation: leprosy, rhinoscleroma and sarcoidosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 1983, vol. 51, no. 3, pp. 430–438.
22. Kita S., Tsuda T., Sugisaki K., Miyazaki E., Matsumoto T. Characterization of distribution of T lymphocyte subsets and activated T-lymphocytes infiltrating into sarcoid lesions. *Internal Medicine*, 1995, vol. 34, no. 9, pp. 847–855. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.847>
23. Lebedeva M. V., Fomin V. V., Popova E. H., Titkova A. M., Kondarova O. V., Ponomarev A. B. Vascular growth factor as a marker of the activity and effectiveness of therapy in systemic sarcoidosis. *Innovatsionnye tekhnologii i progress terapevticheskoi kliniki* [Innovative technologies and progress of the therapeutic clinic]. Moscow, 2008, pp. 13–16 (in Russian).
24. Makarova O. V., Mikhailova L. P. Immunomorphology of granulomatous inflammation of Tx1 and Tx2-type immune response]. *Arkhiv patologii* [Archives of pathology], 2008, vol. 70, no. 6, pp. 48–53 (in Russian).
25. Grunewald J., Eklund A., Wigzell H., Van Meijgaarden K. E., Ottenhoff T. H. M. Bronchoalveolar lavage cells from sarcoidosis patients and healthy controls can efficiently present antigens. *Journal of Internal Medicine*, 1999, vol. 245, no. 4, pp. 353–357. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00482.x>

26. Morgenthau A. S., Lannuzzi M. C. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*, 2011, vol. 139, no. 1, pp. 174–182. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0188>
27. Agostini C., Cassatella M., Zambello R., Trentin L., Gasperini S., Perin A. [et al.]. Involvement of the IP-10 chemokine in sarcoid granulomatous reactions. *Journal of Immunology*, 1998, vol. 161, no. 11, pp. 6413–6420.
28. Devergne O., Marfaing-Koka A., Schall T. J., Leger-Ravet M. B., Sadick M., Peuchmaur M., Crevon M. C., Kim K. J., Schall T. T., Kim T. Production of the RANTES chemokine in delayed-type hypersensitivity reactions: involvement of macrophages and endothelin cells [published erratum appears in *J. Exp. Med.* 1994. Aug 1 180. p.775]. *Journal of Experimental Medicine*, 1994, vol. 179, no. 5, pp. 1689–1694. <https://doi.org/10.1084/jem.179.5.1689>
29. Hunninghake G. W. Release of interleukin-1 by alveolar macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, vol. 129, no. 4, pp. 567–572.
30. Steffen M., Petersen J., Oldigs M., Karmeier A., Magnussen H., Thiele H. G., Raedler A. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta and interleukin-6 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1993, vol. 91, no. 4, pp. 939–949.
31. Moller D. R., Konishi K., Kirby M., Balbi B., Crystal R. G. Bias toward use of a specific T cell receptor beta-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *Journal of Clinical Investigation*, 1988, vol. 82, no. 4, pp. 1183–1191. <https://doi.org/10.1172/jci113715>
32. Moller D. R., Forman J. D., Liu M. C., Noble P. W., Greenlee B. M., Vyas P. [et al.]. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in acute pulmonary sarcoidosis. *Journal of Immunology*, 1996, vol. 156, no. 12, pp. 4952–4960.
33. Agostini C., Costabel U., Semenzato G. Sarcoidosis news: immunologic frontiers for new immunosuppressive strategies. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1998, vol. 88, no. 2, pp. 199–204. <https://doi.org/10.1006/clin.1998.4544>
34. Ses' T. P. Features of the inflammatory process in lung sarcoidosis. *Tsitokiny i vospaleniye* [Cytokines and inflammation], 2002, no. 3, pp. 3–6 (in Russian).
35. Ses' T. P. Immunological aspects of pathogenesis of chronic inflammatory lung diseases (on the example of sarcoidosis). Methods of diagnosis and treatment. *Rossiiskaya rinologiya* [Russian rhinology], 2004, no. 1, pp. 25–30 (in Russian).
36. Terpigorev S. A., Novikov A. A., El' Zein B. A., Aleksandrova E. N., Yazdovskii V. V., Moskalets O. V., Paleev F. N. Changes in the spectrum of blood cytokines in patients with sarcoidosis of the lungs. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archiv], 2013, vol. 85, no. 3, pp. 23–27 (in Russian).
37. Svedsen C.B., Hummelshoj T., Munthe-Fog L., Milman N., Garred P., Laursen I. A., Christiansen M., Krogfelt K. A. Ficolins and mannose-binding lectin in Danish patients with sarcoidosis. *European Respiratory Journal*, 2008, vol. 32, suppl. 52, ref. 3172.
38. Filipovic S., Vucinic V., Videnovic J., Stjepanovic M., Jandric A. Vitamin D deficiency and activity of sarcoidosis. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, suppl. 60, PA 827. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA827>
39. Ozerova L. V., Romanov V. V., Zaitseva I. P., Safonova S. G., Rybakova N. P., Shemetun O. N., Gedymin L. G. Features of the course of sarcoidosis in patients with persistence of granular forms of mycobacteria. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2000, no. 1, pp. 53–56 (in Russian).
40. Khomenko A. G., Schwaiger O. (ed.). *Sarcoidosis*. Moscow, Meditsina Publ., 1982. 292 p. (in Russian).
41. Chuchalin A. G. (ed.). *Sarcoidosis: the teaching method. manual for students of postgraduate and additional professional education*. Kazan, Publishing House of Kazan State Medical University, 2010. 58 p. (in Russian).
42. Nagai S., Handa T., Ito Y., Ohta K., Tamaya M., Izumi T. Outcome of sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*, vol. 29, no. 3, pp. 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.006>
43. Gottlieb J. E., Israel H. L., Steiner R. M., Triolo J., Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*, 1997, vol. 111, no. 3, pp. 623–631. <https://doi.org/10.1378/chest.111.3.623>
44. Johns C. J., Michele T. M. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine (Baltimore)*, 1999, vol. 78, no. 2, pp. 65–111. <https://doi.org/10.1097/00005792-199903000-00001>
45. Rizzato G., Montemurro L., Colombo P. The late follow-up chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, 1998, vol. 15, no. 1, pp. 52–58.
46. Salikova N. A. Criteria for predicting recurrent respiratory sarcoidosis. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2011. 26 p. (in Russian).
47. Zaitsev A. A., Kryukov E. V., Antipushina D. N. Sarcoidosis: criteria and tools for predicting a relapsing course. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology], 2015, no. 2, pp. 28–31 (in Russian).
48. Titkova A. M. Clinical assessment of the activity and prognosis of chronic lung sarcoidosis. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2009. 23 p. (in Russian).
49. Rodrigues S. C., Rocha N. A., Lima M. S., Arakaki J. S., Coletta E. N., Ferreira R. G., Gonzaga L. R., Pereira C. A. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, 2011, vol. 28, no. 1, pp. 34–43.
50. Ziegenhagen M. W., Benner U. K., Zissel G., Zabel P., Schlaak M., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF- α release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, vol. 156, no. 5, pp. 1586–1592. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.97-02050>
51. Rothkrantz-Kos S., van Diejjen-Visser M. P., Mulder P. G., Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clinical Chemistry*, 2003, vol. 49, no. 9, pp. 1510–1517. <https://doi.org/10.1373/49.9.1510>

52. Miyoshi S., Hamada H., Kadowaki T., Hamaguchi N., Ito R., Irifune K., Higaki J. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 6, pp. 1391–1397. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1975>
53. Panselinas E., Judson M. A. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis. *Chest*, 2012, vol. 142, no. 4, pp. 827–836. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1060>
54. Silva M., Nunes H., Valeyre D., Sverzellati N. Imaging of sarcoidosis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 2015, vol. 49, no. 1, pp. 45–53. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8478-7>
55. Ershova K. I., Terpigorev S. A., Kuzmichev V. A., Mazurin V. S., Shabaro V. L. Evaluation of the effectiveness of various methods of biopsy of the lung and hilar lymph nodes in sarcoidosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of clinical medicine], 2011, no. 25, pp. 41–47 (in Russian).
56. Kiter G., Müsellim B., Cetinkaya E., Türker H., Kunt Uzaslan A. E., Yentürk E. [et al.]. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). *Tuberk Toraks*, 2011, vol. 59, no. 3, pp. 248–258. <https://doi.org/10.5578/tt.2495>
57. Judson M. A. The diagnosis of sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*, 2008, vol. 29, no. 3, pp. 415–427. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.009>
58. Koontz C. H., Joyner L. R., Netson R. A. Transbronchoscopic lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Annals of Internal Medicine*, 1976, vol. 85, no. 1, pp. 64–66. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-1-64>
59. Roette R. A., Fuller Ph. B., Byrd R. B., Hafermann D. R. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. *Chest*, 1980, vol. 77, no. 3, pp. 400–402. <https://doi.org/10.1378/chest.77.3.400>
60. Wells A. U., Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 2008, vol. 63, suppl. 5, pp. vi–v58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
61. Mikhaylova L. P. Immunomorphology of granulomatous inflammation in sarcoidosis, experimental tuberculosis and the use of immunomodulators. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2006. 48 p. (in Russian).
62. Goncharova E. V. Clinical and morphological comparisons in granulomatous lung diseases. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 1998. 24 p. (in Russian).
63. Kichigina O. N. Clinical, morphological and immunohistochemical features of various variants of lung sarcoidosis. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2012. 25 p. (in Russian).

Информация об авторах

Суркова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niipulm@tut.by

Бородина Галина Львовна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niipulm@tut.by

Шпаковская Наталья Савельевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niipulm@tut.by

Information about the authors

Larisa K. Surkova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis (157, Dolginovski Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niipulm@tut.by

Galina L. Borodina – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niipulm@tut.by

Natalya S. Shpakovskaya – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis (157, Dolginovski Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niipulm@tut.by