



Аутоиммунная составляющая в этиологии саркоидоза

А. А. СТАРШИНОВА¹, А. М. МАЛКОВА², Ю. С. ЗИНЧЕНКО³, Н. Ю. БАСАНЦОВА^{2,3}, Д. А. КУДЛАЙ⁴, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

³ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

⁴ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор 60 источников литературы из международных и российских баз данных (PubMed, Web of Science, Elsevier) с 1960 по 2018 г. по ключевым словам «саркоидоз», «аутоиммунные реакции», «антитела», «HLA-генотип», характеризующим саркоидоз как аутоиммунное заболевание. Сведения распределены по разделам: роль триггерных факторов; клинические проявления и сочетание с аутоиммунными заболеваниями; иммуногенетическая предрасположенность; особенности клеточного иммунного ответа; гуморальный иммунный ответ; иммуносупрессивная терапия.

Ключевые слова: саркоидоз, аутоиммунное заболевание, этиология

Для цитирования: Старшинова А. А., Малкова А. М., Зинченко Ю. С., Басанцова Н. Ю., Кудлай Д. А., Яблонский П. К. Аутоиммунная составляющая в этиологии саркоидоза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 54-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-54-62>

Autoimmune component in the etiology of sarcoidosis

A. A. STARSHINOVA¹, A. M. MALKOVA², YU. S. ZINCHENKO³, N. YU. BASANTSOVA^{2,3}, D. A. KUDLAY⁴, P. K. YABLONSKIY^{2,3}

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

⁴NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a review of 60 publications from international and Russian databases (PubMed, Web of Science, and Elsevier) from 1960 to 2018 with the keywords "sarcoidosis," "autoimmune reactions," "antibodies," and "HLA-genotype" characterizing sarcoidosis as an autoimmune disease. The information is divided into sections: the role of triggers, clinical manifestations and combination with autoimmune diseases, immunogenetic predisposition, features of cellular immune response, humoral immune response, and immunosuppressive therapy.

Key words: sarcoidosis, autoimmune disease, etiology

For citations: Starshinova A.A., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Kudlay D.A., Yablonskiy P.K. Autoimmune component in the etiology of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 54-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-54-62>

Для корреспонденции:

Старшинова Анна Андреевна
E-mail: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Correspondence:

Anna A. Starshinova
Email: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Проблема поиска этиологического фактора саркоидоза остается актуальной до настоящего времени.

Гипотезы об этиологии саркоидоза можно разделить на два основных направления: инфекционное и аутоиммунное. С 70-х годов прошлого столетия схожесть клинико-рентгенологической симптоматики саркоидоза и туберкулеза послужила причиной проведения поиска возможного инфекционного возбудителя саркоидоза. Доказать связь туберкулеза и саркоидоза пытались многие исследователи, обосновывая это выявлением у больных саркоидозом либо фрагментов ДНК микобактерий, либо антител к *Mycobacterium tuberculosis*. Однако роль микобактерий туберкулеза как этиологического фактора саркоидоза в настоящее время не подтверждена, но продолжается изучение влия-

ния их в качестве одного из триггерных факторов, запускающих механизм аутоиммунного воспаления [2, 15].

Сегодня теория аутоиммунного генеза саркоидоза является одной из основных. Триггерным фактором, запускающим аутоиммунное воспаление, могут быть инфекционный агент, вакцины и неорганические вещества, которые в условиях стресса и/или генетической предрасположенности (в том числе к аутоиммунной патологии) приводят к развитию саркоидной реакции и саркоидоза [52].

Цель обзора: представить данные источников литературы, свидетельствующих об аутоиммунной составляющей в этиологии саркоидоза.

Материалы: статьи и обзоры из международных и Российских баз данных (PubMed, Web of Science, Elsevier) с 1960 по 2018 г. по ключевым словам «сар-

коидоз», «аутоиммунные реакции», «антитела», «HLA-генотип», характеризующим саркоидоз как аутоиммунное заболевание.

Всего 60 источников.

В рамках одной из концепций, объясняющих развитие аутоиммунного процесса, может быть рассмотрен аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА), диагностические критерии которого были опубликованы в 2011 г. профессором Y. Shoenfeld [3, 51]. Согласно основным принципам диагностики аутоиммунных заболеваний (впервые были представлены E. Witebsky (1957 г.) и дополнены N. R. Rose и С. Vona (1993 г.) [45]), данный синдром подразумевает развитие заболеваний под воздействием адьювантов у генетически предрасположенных лиц, что подтверждается формированием аутоантител и характерными для аутоиммунного воспаления нарушениями иммунного ответа.

Проведен анализ литературы для оценки аспектов развития саркоидоза, характерных для аутоиммунных заболеваний по следующим разделам: роль триггерных факторов; клинические проявления и сочетание с аутоиммунными заболеваниями; иммуногенетическая предрасположенность; особенности клеточного иммунного ответа; гуморальный иммунный ответ; иммуносупрессивная терапия.

Роль триггерных факторов

В качестве триггерных факторов, согласно результатам исследований Y. Shoenfeld et al., могут выступать силикон, компоненты вакцин, кожные наполнители из арсенала пластической хирургии (соединения гиалуроновой кислоты, акриламид и метакрилаты), зубная амальгама и другие ксенобиотики и поллютанты, включая широко применяемые в медицине материалы, такие как металлические имплантаты и др. [51, 60].

Одним из значимых триггеров, ассоциированных с развитием аутоиммунных заболеваний, оказался силикон [37]. Данный материал, считаясь биологически инертным, широко используется в производстве грудных имплантов, шунтов для пациентов с гидроцефалией, катетеров, а также в ринопластике и создании искусственных суставов. При этом показано, что в месте введения силиконовых имплантов у пациентов возможно формирование гигантоклеточных гранул с возникновением характерных для аутоиммунного воспаления клинических симптомов [18, 60]. В исследовании A. Watad при сравнении 24 651 пациента с силиконовыми имплантами и 98 604 пациентов без инородных тел в организме показал повышение риска аутоиммунных заболеваний (ОШ 1,21; 95%-ный ДИ1,17-1,26), при этом наиболее выраженные ассоциации были выявлены с саркоидозом, синдромом Шегрена и системной склеродермией [57]. При удалении силиконовых имплантов проявления, характерные для синдрома АСИА, значительно снизились у 60-80% пациентов [12].

Неорганическая пыль также является фактором окружающей среды, влияющим на уровень заболеваемости саркоидозом [25]. При изучении состава неорганической пыли, возникшей после катастрофы во Всемирном торговом центре в Нью-Йорке, было обнаружено, что она состояла в основном из компонентов бетона, а также гипса, ангидрита (безводного сульфата кальция) и стекловолокна и вызывала заболевание у спасателей. Полученные данные позволили подтвердить влияние неорганических триггеров на развитие саркоидоза (силикатов, талька и других), которые описаны ранее в ряде клинических случаев как факторы развития саркоидоза [16].

Имеются данные о воздействии краски в тонере принтера или копира на развитие саркоидоза при длительном контакте или при работе на печатных производствах. Например, С. Armbruster et al. наблюдали 39-летнего некурящего человека, у которого после 18 мес. работы в газетном агентстве выявлены внутригрудная лимфаденопатия и диссеминированные изменения в легких [11]. При гистологическом исследовании биоптатов легких и лимфатических узлов обнаружены эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза, кроме того, при дополнительном исследовании в биоптатах выявлены микрочастицы пыли тонера.

Ущерб здоровью и болезни, вызванные выбросами от лазерных принтеров и копировальных аппаратов, представлены в работе U. Ewers и D. Nowak [23]. Диаметр частиц тонера составляет от 2 до 10 мкм, при вдыхании они осаждаются преимущественно в трахеобронхиальной и альвеолярной областях. Черные тонеры содержат сажу или железную окалину как пигменты, в состав цветных тонеров входят органические пигменты. Кроме того, тонеры содержат такие добавки, как воск и силикат, положительная связь которых с развитием саркоидоза неоднократно рассматривалась ранее.

Согласно данным, полученным при исследовании АСИА-синдрома у больных саркоидозом, отмечено, что у больных саркоидозом развитие заболевания ассоциировано со стрессом в течение 2 лет до развития заболевания в 84,4% случаев и профессиональным контактом с триггерными факторами в 65,5%, при этом наибольшее значение имел контакт с красителями в тонере принтера (25,8%) [3].

Показана роль *Propionibacterium acnes* и *Mycobacterium tuberculosis* в качестве триггеров развития саркоидоза [21]. Обнаружен генетический материал этих бактерий в саркоидных гранулемах и бронхоальвеолярной жидкости пациентов, а также показана активация периферических мононуклеаров в ответ на микобактериальные антигены, что может свидетельствовать о сформированном иммунном ответе [56]. Влияние микобактерий на развитие саркоидных гранул показано на животных моделях (крысы линии Lewis и мыши линии C57BL/6) [28].

Клинические проявления и сочетание с аутоиммунными заболеваниями

Саркоидоз может быть бессимптомным или иметь многообразные проявления. Большинство пациентов не предъявляют жалоб, и в таких случаях выявление заболевания происходит обычно при плановом рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. У трети пациентов наблюдаются общие симптомы, проявляющиеся лихорадкой, потерей массы тела, усталостью. До 50% больных отмечают легочные симптомы, такие как сухой кашель, одышка, боли в груди [5, 49, 59].

Для саркоидоза характерны также варианты острого течения заболевания: синдром Лефгрена, проявляющийся двусторонней внутригрудной лимфаденопатией средостения, нодулярной эритемой, лихорадкой, полиартритом, увеитом, высоким процентом полного обратного развития без специфической терапии, и синдром Хеерфорда – Вальденстрема, для которого характерны увеит, паротит, лихорадка и паралич лицевого нерва [11, 22].

Среди внелегочных проявлений заболевания наиболее часто описывают повреждения суставов и мышц – 15-25%, проявляющиеся артралгией, артритом, периартритом, острым, нодулярным миозитом и хронической миопатией [49].

В некоторых исследованиях приводят данные о сочетании саркоидоза и анкилозирующего спондилита. При иммуногенотипировании эти пациенты имели генотип HLA-B27, характерный для спондилоартритов, а саркоидоз развивался на фоне спондилоартрита с появлением изменений в легких [58].

Приведены описания случаев сочетания системной красной волчанки (СКВ) и саркоидоза. Обычно первичной являлась волчанка, на фоне которой появлялась симптоматика поражения легких, кожи с обнаружением неказеозных гранул в биоптате. Это позволило предположить общий патогенез саркоидоза и СКВ, учитывая также схожесть некоторых лабораторных показателей: при обеих патологиях появляются антиядерные антитела (при саркоидозе были выявлены у 30%), наблюдается нарушение соотношения Т- и В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия [32, 58].

Согласно американско-европейским критериям 2002 г. [54], такие патологии, как саркоидоз и синдром Шегрена, должны взаимоисключаться, есть данные, что у многих пациентов обнаруживали признаки обоих заболеваний, а именно: эпителиоидные гранулемы в различных органах, а также anti-Ro- и anti-La-антитела, поражение слезных и слюнных желез [50].

Опубликованы работы по сочетанию первичного билиарного цирроза и саркоидоза. У пациентов обнаруживали неказеозные гранулемы как в легких, так и в печени, а также антимитохондриальные антитела [24, 36, 53].

К редким случаям можно отнести сочетание саркоидоза с болезнью Крона, антифосфолипидным синдромом, идиопатическим фиброзом легких [32].

Иммуногенетическая предрасположенность к развитию

Генотипы HLA ассоциированы со многими аутоиммунными заболеваниями. Для саркоидоза обнаружено множество характерных HLA, кодирующих как молекулы первого (некоторые изоформы HLA-A и -B), так и второго классов (некоторые изоформы HLA-DPB1, -DQB1, -DRB1, -DRB3) [47]. Специфичные HLA-генотипы определены для различных форм саркоидоза, спектра поражаемых органов, этнических особенностей [10, 26, 46]. Также показано, что носители HLA-DRB1*04/*15 аллелей более склонны к развитию саркоидоза сердечно-сосудистой системы, а HLA-DRB1*04 аллелей более подвержены развитию увеита [33]. Аллели HLA-DRB1*03 и HLA-DQB1*0201 связаны с развитием синдрома Лефгрена, в то время как аллели HLA-DRB1*15 и HLA-DQB1*0601 – с хроническим саркоидозом [10].

Наличие аллеля HLA-DRB1*11:01 повышало риск заболевания саркоидозом как у европеоидных, так и афроамериканских носителей, тогда как HLA-DRB1*12:01/15:03 более характерен для представителей афроамериканцев, а HLA-DRB1*15:01/04:01 – для представителей европеоидной расы. Генотип HLA-DRB1*03:01 для европейцев является предрасполагающим фактором развития саркоидоза, в то время как для афроамериканцев он имеет протективное значение [46].

Среди HLA-генов третьего типа показана связь с саркоидозом следующих генов: *BTNL2*, *C4*, *C6orf10*, *HSPA1L*, *LTA*, *NOTCH4*, *TAP2*, *TNF* и *VEGF* [19, 26]. Данные гены участвуют во многих клеточных процессах и играют важную роль на всех стадиях воспаления. Например, продуктами гена *NOTCH4* являются белки Notch-семейства, контролирующие деление клетки во время роста, дифференциации, апоптоза и регулирующие Т-клеточный иммунный ответ. Обнаружено, что ген *NOTCH4* ассоциирован с развитием ряда аутоиммунных заболеваний (системной склеродермии, волчанки новорожденных, рассеянного склероза) [35]. Однако роль в патогенезе саркоидоза данного гена изучена недостаточно.

Особенности клеточного иммунного ответа

В патогенезе аутоиммунных заболеваний основную роль играет Т-клеточный иммунитет, представленный Т-хелперами (Th) 1, 2, 17-го типов, регуляторными Т-клетками, а также Т-киллерами. Считается, что нарушение соотношения Th17, стимулирующих иммунный ответ, и Т-регуляторных (Treg) клеток, которые являются супрессорами иммунных реакций, может привести к формированию аутоиммунного воспаления, которое характеризуется наличием аутоантиген специфичных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела [29].

В различных исследованиях у пациентов с саркоидозом обнаружены нарушения Т- и В-клеточного

иммунного ответа [42]. Однако точный патогенез заболевания до сих пор не известен. Считается, что триггерным фактором развития воспаления при саркоидозе является контакт чужеродного антигена с антигенпрезентирующими клетками, после чего происходит активация Т- и В-лимфоцитов, которые мигрируют в очаг воспаления. Из-за длительной персистенции антигена макрофаги претерпевают эпителиоидную дифференцировку, в очаг постоянно мигрируют лимфоциты, происходит формирование гранулемы [11, 49].

В центральной части подобных гранулем преобладают макрофаги или образовавшиеся в результате их слияния многоядерные гигантские клетки и CD3⁺CD4⁺ Т-хелперы, тогда как в периферической части гранулем – цитотоксические CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки, фибробласты и В-лимфоциты [27, 49].

Ведущая роль тканевых макрофагов в формировании гранулем при саркоидозе легла в основу так называемой «Th1-парадигмы» иммунопатогенеза данного заболевания, основанной на ведущей роли интерферона-гамма (IFN- γ) и Т-хелперов 1-го типа как основных продуцентов данного цитокина, необходимого для активации макрофагов, индукции и поддержания воспалительных процессов в тканях за счет «хронической» активации макрофагов [14, 30]. Помимо IFN- γ происходит синтез и других провоспалительных цитокинов, таких как ядерный фактор «каппа би» (NF- κ B), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1) [43]. Данное обстоятельство позволяло рассматривать саркоидоз в первую очередь как инфекционное заболевание. Вместе с тем описание принципиально новой популяции Т-хелперов – Th17, а также ее отдельного высокоспециализированного подтипа – Th1/Th17 или Th17.1-клеток, способных к продукции как IFN- γ , так и IL-17A одновременно, позволило предполагать аутоиммунную природу саркоидоза [27]. В ряде исследований обнаружено повышение уровня Th17.1-клеток и продуцируемых ими провоспалительных цитокинов в периферической крови и составе жидкости бронхоальвеолярного лаважа больных саркоидозом [7, 31]. Увеличение содержания этих клеток как в периферической крови, так и непосредственно в очаге воспалительной реакции отмечено в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний, например синдрома Шегрена [39], ревматоидного артрита [40, 41], рассеянного склероза [20], сахарного диабета [44].

Взаимосвязи между наличием определенных аллелей МНС I класса, например HLA-B*08 и HLA-B*14, у некоторых больных саркоидозом косвенно указывают на участие CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в развитии воспалительного ответа [43]. Более того, цитотоксические Т-лимфоциты наравне с Th эффективно продуцируют ключевые провоспалительные цитокины (TNF- α и IFN- γ), обеспечивая их высокую концентрацию в местах формирования

гранулем, что способствует активации макрофагов и привлечению дополнительных клеток [42]. Роль CD8⁺ Т-лимфоцитов в образовании гранулем при саркоидозе остается мало изученной, что не мешает длительное время рассматривать данную популяцию клеток в качестве перспективной терапевтической мишени при лечении саркоидоза [6].

Данные литературы, посвященные анализу CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом, указывают на увеличение уровня зрелых эффекторных клеток субпопуляций, таких как EM и особенно TEMRA [31]. При этом на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов больных саркоидозом возрастал уровень экспрессии таких эффекторных молекул, как CD56 и CD57, появление которых тесно связано с накоплением перфорина и гранзима в составе цитоплазматического компартмента [6].

Одним из главных критериев аутоиммунного заболевания является наличие аутоантиген-специфичных Т-лимфоцитов. В 2012 г. группа Н. Ahmadzai описала активацию периферических мононуклеаров с последующим выбросом различных цитокинов после стимуляции аутоантигенами (виментином, лизил-т-РНКсинтегазой) [8]. При изучении строения рецепторов вычислена структура белка, совпадающая со строением виментина, представляемого антиген-презентирующими клетками HLA-DRB1.03 [55].

Гуморальный иммунный ответ

О роли гуморального звена иммунитета в патогенезе саркоидоза могло бы свидетельствовать наличие поликлональной гипергаммаглобулинемии в сыворотке крови пациентов, однако в других исследованиях это не подтверждено [13]. С использованием гистологических методов при анализе субпопуляционного состава клеток, формирующих гранулемы, показано накопление В-клеток в очагах повреждения легких [49].

Использование анти-В-клеточной терапии (антитела против CD20, ритуксимаба) при лечении саркоидоза приводило к клиническому улучшению, что позволяет предполагать участие как «наивных» В-клеток, так и В-клеток памяти в патогенезе заболевания [48].

В 2014 г. группа S. Kobak у пациентов с саркоидозом начала изучение антител, специфичных для ревматоидного артрита. Из 42 пациентов с саркоидозом только у 7 концентрация ревматоидного фактора была повышена, у 2 из них обнаружены антитела к цитруллинированным циклическим пептидам. Антиядерные антитела выявлены у 12 пациентов. Однако из-за низкой специфичности обнаруженных антител они не могут использоваться в качестве биомаркеров саркоидоза [33, 34], но могут быть косвенным свидетельством участия аутоиммунных механизмов в развитии заболевания.

Роль виментина, пептида, который присутствует в клетках соединительной ткани и участвует в

межклеточных взаимодействиях и функционировании иммунной системы, в развитии аутоиммунных заболеваний, известна давно. Возникновение аутоантител к данному белку описано в патогенезе ревматоидного артрита, СКВ и многих других заболеваний соединительной ткани [38]. Одно из первых упоминаний о виментине при саркоидозе сделано при изучении астероидных тел гигантских многоядерных клеток в гранулемах. Обнаружено, что астероидные тела состоят из нитей виментина и являются результатом агрегации нитчатых и микротрубоччатых систем центросфер, что может быть следствием локальных сдвигов жидкости и золь-гель-превращений. Авторы предположили, что такие изменения в структуре гигантских клеток могут играть роль в развитии гранулем [17]. Возможная взаимосвязь виментина и развития болезни показана при изучении перекрестной реакции антимикобактериальных антител с белками телец Шауманна в гигантской клетке саркоидных гранул. В гранулемах обнаружена наибольшая интенсивность лизосомальных белков мурамидазы и CD68, а также некоторых белков цитоскелета (тубулина, десмина, виментина) [9].

Несмотря на обнаружение повышенного уровня виментина в гранулемах, в течение длительного времени не было данных об аутоиммунном ответе на этот белок. С 2007 г. J. Wahlström et al. изучали клеточный и гуморальный ответ при саркоидозе и обнаружили специфичные Т-клетки и антитела к виментину у представителей HLA-DR-B1.0301 генотипа [56].

По данным Ю. С. Зинченко и др., определенным доказательством аутоиммунной природы саркоидоза может быть формирование иммунных комплексов после индукции их стандартизированным «экстрактном здоровой легочной ткани» [4].

Иммуносупрессивная терапия

Рассматривая саркоидоз как аутоиммунное заболевание, необходимо проанализировать его лечение иммуносупрессивной терапией. Наиболее распространено применение глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон).

При неэффективности терапии ГКС и прогрессирующем течении болезни рекомендуется применение цитостатиков (метотрексата, лефлуномида, аза-тиоприна, используемых в лечении аутоиммунных

заболеваний), при котором также нет точных данных о дозах препаратов и длительности лечения [5].

Последние результаты клинических исследований по изучению эффективности лефлуномида показали, что в 83% случаев может быть получен хороший и частичный ответ на терапию с применением лефлуномида в сочетании с метотрексатом или даже в качестве монотерапии. На фоне лечения через 6 мес. достоверно чаще по сравнению с группой контроля отмечалась нормализация показателей функции внешнего дыхания и происходило улучшение внелегочных проявлений саркоидоза [1, 13, 48].

При хроническом саркоидозе, внелегочных поражениях рекомендовано использование ингибиторов TNF-α (инфликсимаба, аделимумаба, ритуксимаба). Препараты обладают различной эффективностью в зависимости от формы саркоидоза, но данных о результатах их применения еще недостаточно для разработки четкого алгоритма.

Заключение

При саркоидозе отмечается ряд признаков, характерных для аутоиммунных заболеваний. Среди них можно выделить генетическую предрасположенность и наличие взаимосвязи с HLA-генотипом (в основном с HLA-DRB1); цитотоксичность лимфоцитов при стимуляции аутоантигенами, повышение титра аутоантител, взаимосвязь с другими аутоиммунными заболеваниями, эффективность иммуносупрессивной терапии. Несмотря на то что специфичного для саркоидоза антигена на сегодняшний день не выявлено, рассматривалось несколько кандидатов, в особенности виментин.

На развитие саркоидоза могут влиять определенные триггерные факторы. Способность к самоизлечению как острых, так и подострых его форм может свидетельствовать об элиминации провоцирующего фактора и стихании аутоиммунных реакций, что было описано при синдроме АСИА. Хроническое прогрессирующее течение часто требует назначения иммуносупрессивной терапии с включением глюкокортикостероидов, цитостатиков, ингибиторов TNF-α, с возможностью рецидива при их отмене, что также характерно для течения аутоиммунных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А. А., Визель И. Ю. Лефлуномид как потенциальный препарат второго ряда в лечении саркоидоза // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 52-58.
2. Ершов Г. А., Чурилов Л. П. О возможности аутоиммунной природы саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? // Клин. патофизиология. - 2017. - Т. 3. - С. 77-82.

REFERENCES

1. Vigel A.A., Vigel I.Yu. Leflunomide as a potential second-line drug in the treatment of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 52-58. (In Russ.)
2. Ershov G.A., Churilov L.P. About potential autoimmune nature of sarcoidosis: which autologous antigens are involved and why? *Klin. Patofiziologiya*, 2017, vol. 3, pp. 77-82. (In Russ.)

3. Зинченко Ю. С., Басанцова Н. Ю., Старшинова А. А., Гилбурд Б., Яблонский П. К. Аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами, и саркоидоз // Медицинский альянс. - 2019. - № 3. - С. 16-21.
4. Зинченко Ю. С., Старшинова А. А., Филатов М. В., Истомина Е. В., Бурдаков В. С., Денисова Н. В., Ланда С. Б., Бурдаков В. С., Степаненко Т. А., Яблонский П. К. Аутоиммунная природа саркоидоза: определение специфических иммунных комплексов у больных саркоидозом органов дыхания // Медицинская иммунология. - 2019. - Т. 3. - С. 479-486.
5. Илькович М. М. (под ред.). Интерстициальные и орфанные заболевания легких. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - С. 560.
6. Кудрявцев И. В., Лазарева Н. М., Баранова О. П., Серебрякова М. К., Сесь Т. П., Илькович М. М., Тотолян А. А. Особенности экспрессии CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами при саркоидозе // Российский иммунологический журнал. - 2018. - Т. 12, № 21. - С. 329-334.
7. Лазарева Н. М., Кудрявцев И. В., Баранова О. П., Серебрякова М. К., Сесь Т. П., Илькович М. М., Тотолян А. А. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови при саркоидозе // Российский иммунологический журнал. - 2018. - Т. 12, № 21. - С. 348-353.
8. Ahmadzai H., Cameron B., Chui J., Lloyd A., Wakefield D., Thomas P. Peripheral blood responses to specific antigens and CD28 in sarcoidosis // J. Respir. Med. - 2012. - Vol. 106, № 5. - P. 701-709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154716>.
9. Ang S.C., Moscovic E.A. Cross-reactive and species specific mycobacterium tuberculosis antigens in the immunoprofile of Schaumann bodies: a major clue to the etiology of sarcoidosis // J. Histol. histopathol. - 1996, Vol. 11, № 1. - P. 125-134.
10. Arango M., Perricone C., Kivity S., Cipriano E., Ceccarelli F., Valesini G., Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity // J. Immunol. Res. - 2017. - Vol. 65, № 1. - P. 82-98. DOI: 10.1007/s12026-016-8817-7.
11. Armbruster C., Dekan G., Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopyer toner dust // Lancet. - 1996. - Vol. 348, № 9028. - P. 690. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)65119-7.
12. Balk E. M., Earley A., Avendano E. A., Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review // Ann. Intern. Med. - 2016. - Vol. 164. - P. 164-175. doi:10.7326/M15-1169.
13. Baughman R. P., Lower E. E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc // Dif. Lung Dis. - 2004. - Vol. 21, № 1. - P. 43-48.
14. Belhomme N., Jouneau S., Bouzillé G., Decaux O., Lederlin M., Guillot S., Perlat A., Jégo P. Role of serum immunoglobulins for predicting sarcoidosis outcome: A cohort study // PLoS One. - 2018. - Vol. 13, № 4. - e0193122. DOI: 10.1371/journal.pone.0193122.
15. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J. J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors // Isr. Med. Assoc. J. - 2016. - Vol. 18, № 3-4. - P. 197-202.
16. Bowers B., Hasni S., Gruber B. L. Sarcoidosis in world trade center rescue workers presenting with rheumatologic manifestations // J. Clin. Rheumatol. - 2010. - Vol. 16, № 1. - P. 26-27.
17. Cain H., Kraus B. Immunofluorescence microscopic demonstration of vimentin filaments in asteroid bodies of sarcoidosis. A comparison with electron microscopic findings // J. Virchows Arch B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. - 1983. - Vol. 42, № 2. - P. 213-226. DOI: 10.1007/bf02890384.
18. Cohen Tervaert J. W., Colaris M. J., van der Hulst R. R. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality // Curr. Opin. Rheumatol. - 2017. - Vol. 29. - P. 348-354. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000391.
19. Darlington P., Tallstedt L., Padyukov L., Kockum I., Cederlund K., Eklund A. et al. HLA-DRB1 alleles and symptoms associated with Peerfordt's syndrome in sarcoidosis // J. Eur. Respir. - 2011. - Vol. 38. - P. 1151-1157. DOI: 10.1183/09031936.00025011.
20. Denic A., Wootla B., Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis // Expert. Opin. Ther. Targets. - 2013. - Vol. 17, № 9. - P. 1053-1066. DOI: 10.1517/14728222.2013.815726.
21. Drake W. P., Dhason M. S., Nadaf M., Shepherd B. E., Vadivelu S., Hajizadeh R., Newman L. S., Kalams S. A. Cellular recognition of mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KATG peptides in systemic sarcoidosis // J. Infectimmun. - 2007. - Vol. 75. - P. 527-530 doi: 10.1007/s10875-009-9311-y.
22. Dua A., Manadan A. Images in clinical medicine. Heerfordt's syndrome, or uveoparotid fever // N. Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 369, № 5. - P. 458. doi:10.1056/NEJMicm1303454.
3. Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Starshinova A.A., Gilburd B., Yablonskiy P.K. Autoimmune/pro-inflammatory syndrome induced by adjuvants and sarcoidosis. *Meditsinsky Alyans*, 2019, no. 3, pp. 16-21. (In Russ.)
4. Zinchenko Yu.S., Starshinova A.A., Filatov M.V., Istomina E.V., Burdakov V.S., Denisova N.V., Landa S.B., Burdakov V.S., Stepanenko T.A., Yablonskiy P.K. Autoimmune nature of sarcoidosis: the identification of specific immune complexes in patients with respiratory sarcoidosis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, vol. 3, pp. 479-486. (In Russ.)
5. Ilkovich M.M., eds., *Interstitsialnye i orfannye zabolevaniya legkikh*. [Interstitial and orphan lung diseases]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 560.
6. Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Baranova O.P., Serebryakova M.K., Ses T.P., Ilkovich M.M., Totolyan A.A. Features of CD57 expression by cytotoxic T-lymphocytes in sarcoidosis. *Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal*, 2018, vol. 12, no. 21, pp. 329-334. (In Russ.)
7. Lazareva N.M., Kudryavtsev I.V., Baranova O.P., Serebryakova M.K., Ses T.P., Ilkovich M.M., Totolyan A.A. Subpopulation of cytotoxic T-lymphocytes of peripheral blood in sarcoidosis. *Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal*, 2018, vol. 12, no. 21, pp. 348-353. (In Russ.)
8. Ahmadzai H., Cameron B., Chui J., Lloyd A., Wakefield D., Thomas P. Peripheral blood responses to specific antigens and CD28 in sarcoidosis. *J. Respir. Med.*, 2012, vol. 106, no. 5, pp. 701-709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154716>.
9. Ang S.C., Moscovic E.A. Cross-reactive and species specific mycobacterium tuberculosis antigens in the immunoprofile of Schaumann bodies: a major clue to the etiology of sarcoidosis. *J. Histol. Histopathol.*, 1996, vol. 11, no. 1, pp. 125-134.
10. Arango M., Perricone C., Kivity S., Cipriano E., Ceccarelli F., Valesini G., Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *J. Immunol. Res.*, 2017, vol. 65, no. 1, pp. 82-98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7.
11. Armbruster C., Dekan G., Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopyer toner dust. *Lancet*, 1996, vol. 348, no. 9028, pp. 690, doi: 10.1016/S0140-6736(05)65119-7.
12. Balk E.M., Earley A., Avendano E.A., Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review. *Ann. Intern. Med.*, 2016, vol. 164, pp. 164-175. doi:10.7326/M15-1169.
13. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Dif. Lung Dis.*, 2004, vol. 21, no. 1, pp. 43-48.
14. Belhomme N., Jouneau S., Bouzillé G., Decaux O., Lederlin M., Guillot S., Perlat A., Jégo P. Role of serum immunoglobulins for predicting sarcoidosis outcome: A cohort study. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 4, e0193122. doi: 10.1371/journal.pone.0193122.
15. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2016, vol. 18, no. 3-4, pp. 197-202.
16. Bowers B., Hasni S., Gruber B.L. Sarcoidosis in world trade center rescue workers presenting with rheumatologic manifestations. *J. Clin. Rheumatol.*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 26-27.
17. Cain H., Kraus B. Immunofluorescence microscopic demonstration of vimentin filaments in asteroid bodies of sarcoidosis. A comparison with electron microscopic findings. *J. Virchows Arch B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 1983, vol. 42, no. 2, pp. 213-226. doi: 10.1007/bf02890384.
18. Cohen Tervaert J.W., Colaris M.J., van der Hulst R.R. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2017, vol. 29, pp. 348-354. doi: 10.1097/BOR.0000000000000391.
19. Darlington P., Tallstedt L., Padyukov L., Kockum I., Cederlund K., Eklund A. et al. HLA-DRB1 alleles and symptoms associated with Peerfordt's syndrome in sarcoidosis. *J. Eur. Respir.*, 2011, vol. 38, pp. 1151-1157. doi: 10.1183/09031936.00025011.
20. Denic A., Wootla B., Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Expert. Opin. Ther. Targets*, 2013, vol. 17, no. 9, pp. 1053-1066. doi: 10.1517/14728222.2013.815726.
21. Drake W.P., Dhason M.S., Nadaf M., Shepherd B.E., Vadivelu S., Hajizadeh R., Newman L.S., Kalams S.A. Cellular recognition of mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KATG peptides in systemic sarcoidosis. *J. Infectimmun.*, 2007, vol. 75, pp. 527-530 doi: 10.1007/s10875-009-9311-y.
22. Dua A., Manadan A. Images in clinical medicine. Heerfordt's syndrome, or uveoparotid fever. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 5, pp. 458. doi:10.1056/NEJMicm1303454.

23. Ewers U., Nowak D. Gesundheitsschäden und Erkrankungen durch Emissionen aus Laserdruckern und Kopiergeräten? // *Gefahrstoffe. Reinhalt. Luft.* - 2006. - Vol. 66. - P. 203-210.
24. Fagan E. A., Moore-Gillon J. C., Turner-Warwick M. Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies // *J. Med.* - 1983. - Vol. 308. - P. 572-575. DOI: 10.1056/NEJM198303103081006.
25. Farhat S. C., Silva C. A., Orione M. A., Campos L. M., Sallum A. M., Braga A. L. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review // *Autoimmun. Rev.* - 2011. - Vol. 11, № 1. - P. 14-21. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.06.008.
26. Fingerlin T. E., Hamzeh N., Maier L. A. Genetics of sarcoidosis // *J. Clin. Chest Med.* - 2015. - Vol. 36. - P. 569-584. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.002.
27. Georas S. N., Chapman T. J., Crouser E. D. Sarcoidosis and T-helper cells. Th1, Th17, or Th17.1? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 193, № 11. - P. 1198-200.
28. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W. M. Animal models of sarcoidosis // *J. Cell Tissue Res.* - 2017. - Vol. 367, № 3. - P. 651-661 DOI: 10.1007/s00441-016-2526-3.
29. Huang H., Lu Z., Jiang C., Liu J., Wang Y., Xu Z. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in sarcoidosis // *J. Mol. Sci.* - 2013. - Vol. 14, № 11. - P. 21463-21473. doi:10.3390/jms141121463.
30. Kamphuis L. S., van Zelm M. C., Lam K. H., Rimmelzwaan G. F., Baarsma G. S., Dik W. A., Thio H. B., van Daele P. L., van Velthoven M. E., Batstra M. R., van Hagen P. M., van Laar J. A. Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 187, № 4. - P. 406-416. DOI: 10.1164/rccm.201206-1024OC.
31. Katchar K., Soderstrom K., Wahlstrom J., Eklund A., Grunewald J. Characterization of natural killer cells and CD56+ T-cells in sarcoidosis patients // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 26, № 1. - P. 77-85. DOI: 10.1183/09031936.05.00030805.
32. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective // *J. Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* - 2015. - Vol. 7, № 5. - P. 196-205. doi:10.1177/1759720X15591310.
33. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis // *J. Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 2014. - Vol. 31, № 3. - P. 206-210.
34. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N., Karaarslan A. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis // *Autoimmune Dis.* - 2014:351852. doi: 10.1155/2014/351852.
35. Levin A. M., Iannuzzi M. C., Montgomery C. G., Trudeau S., Datta I., McKeigue P. Association of ANXA11 genetic variation with sarcoidosis in African Americans and European Americans // *Genes Immun.* - 2013. - Vol. 4. - P. 13-18.
36. Maddrey W. C., Johns C. J., Boitnott J. K., Iber F. L. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathological study of 20 patients // *J. Medicine.* - 1970. - Vol. 49. - P. 375-395. DOI: 10.1097/00005792-197009000-00002.
37. Miro-Mur F., Hindie M., Kandhaya-Pillai R., Tobajas V., Schwartz S. Jr., Alijotas-Reig J. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* - 2009. - Vol. 90, № 2. - P. 510-520. DOI: 10.1002/jbm.b.31312.
38. Musaelyan A., Lapin S., Nazarov V., Tkachenko O., Gilburd B., Mazing A., Mikhailova L., Shoenfeld Y. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review // *J. Autoimmun. Rev.* - 2018. - Vol. 17, № 9. - P. 926-934. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.004.
39. Nanke Y., Kobashigawa T., Yago T., Kawamoto M., Yamanaka H., Kotake S. Detection of IFN- γ +IL-17+ cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and Mikulicz's disease: Potential role of Th17•Th1 in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* - 2016. - Vol. 39, № 5. - P. 473-477. DOI: 10.2177/jsci.39.473
40. Nistala K., Adams S., Cambrook H., Ursu S., Olivito B., de Jager W., Evans J.G., Cimaz R., Bajaj-Elliott M., Wedderburn L.R. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2010. - Vol. 107, № 33. - P. 14751-14756. DOI: 10.1073/pnas.1003852107.
41. Petrelli A., van Wijk F. CD8(+) T cells in human autoimmune arthritis: the unusual suspects // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2016. - Vol. 12, № 7. - P. 421-428. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.74.
42. Ping W., Song G. Zh. Regulatory T cells and B cells: implication on autoimmune diseases // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2013. - Vol. 6, № 12. - P. 2668-2674.
43. Prasse A., Georges C. G., Biller H., Hamm H., Matthys H., Luttmann W., Virchow J. C. Jr. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4+ and CD8+ T cells // *Clin. Exp. Immunol.* - 2000. - Vol. 122, № 2. - P. 241-248. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01365.x.
23. Ewers U., Nowak D. Gesundheitsschäden und Erkrankungen durch Emissionen aus Laserdruckern und Kopiergeräten? *Gefahrstoffe. Reinhalt. Luft.*, 2006, vol. 66, pp. 203-210.
24. Fagan E.A., Moore-Gillon J.C., Turner-Warwick M. Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies. *J. Med.*, 1983, vol. 308, pp. 572-575. doi: 10.1056/NEJM198303103081006.
25. Farhat S.C., Silva C.A., Orione M.A., Campos L.M., Sallum A.M., Braga A.L. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun. Rev.*, 2011, vol. 11, no. 1, pp. 14-21. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.008.
26. Fingerlin T.E., Hamzeh N., Maier L.A. Genetics of sarcoidosis. *J. Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, pp. 569-584. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.002.
27. Georas S.N., Chapman T.J., Crouser E.D. Sarcoidosis and T-helper cells. Th1, Th17, or Th17.1? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 11, pp. 1198-200.
28. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W.M. Animal models of sarcoidosis. *J. Cell Tissue Res.*, 2017, vol. 367, no. 3, pp. 651-661 DOI: 10.1007/s00441-016-2526-3.
29. Huang H., Lu Z., Jiang C., Liu J., Wang Y., Xu Z. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in sarcoidosis. *J. Mol. Sci.*, 2013, vol. 14, no. 11, pp. 21463-21473. doi:10.3390/jms141121463.
30. Kamphuis L.S., van Zelm M.C., Lam K.H., Rimmelzwaan G.F., Baarsma G.S., Dik W.A., Thio H.B., van Daele P.L., van Velthoven M.E., Batstra M.R., van Hagen P.M., van Laar J.A. Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 187, no. 4, pp. 406-416. doi: 10.1164/rccm.201206-1024OC.
31. Katchar K., Soderstrom K., Wahlstrom J., Eklund A., Grunewald J. Characterization of natural killer cells and CD56+ T-cells in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 1, pp. 77-85. doi: 10.1183/09031936.05.00030805.
32. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *J. Ther. Adv. Musculoskel. Dis.*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 196-205. doi:10.1177/1759720X15591310.
33. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis. *J. Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2014, vol. 31, no. 3, pp. 206-210.
34. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N., Karaarslan A. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis. *Autoimmune Dis.*, 2014:351852. doi: 10.1155/2014/351852.
35. Levin A.M., Iannuzzi M.C., Montgomery C.G., Trudeau S., Datta I., McKeigue P. Association of ANXA11 genetic variation with sarcoidosis in African Americans and European Americans. *Genes Immun.*, 2013, vol. 4, pp. 13-18.
36. Maddrey W.C., Johns C.J., Boitnott J.K., Iber F.L. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathological study of 20 patients. *J. Medicine.*, 1970, vol. 49, pp. 375-395. doi: 10.1097/00005792-197009000-00002.
37. Miro-Mur F., Hindie M., Kandhaya-Pillai R., Tobajas V., Schwartz S.Jr., Alijotas-Reig J. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2009, vol. 90, no. 2, pp. 510-520. doi: 10.1002/jbm.b.31312.
38. Musaelyan A., Lapin S., Nazarov V., Tkachenko O., Gilburd B., Mazing A., Mikhailova L., Shoenfeld Y. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review. *J. Autoimmun. Rev.*, 2018, vol. 17, no. 9, pp. 926-934. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.004.
39. Nanke Y., Kobashigawa T., Yago T., Kawamoto M., Yamanaka H., Kotake S. Detection of IFN- γ +IL-17+ cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and Mikulicz's disease: Potential role of Th17•Th1 in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2016, vol. 39, no. 5, pp. 473-477. doi: 10.2177/jsci.39.473
40. Nistala K., Adams S., Cambrook H., Ursu S., Olivito B., de Jager W., Evans J.G., Cimaz R., Bajaj-Elliott M., Wedderburn L.R. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2010, vol. 107, no. 33, pp. 14751-14756. doi: 10.1073/pnas.1003852107.
41. Petrelli A., van Wijk F. CD8(+) T cells in human autoimmune arthritis: the unusual suspects. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. 421-428. doi: 10.1038/nrrheum.2016.74.
42. Ping W., Song G.Zh. Regulatory T cells and B cells: implication on autoimmune diseases. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2013, vol. 6, no. 12, pp. 2668-2674.
43. Prasse A., Georges C.G., Biller H., Hamm H., Matthys H., Luttmann W., Virchow J.C.Jr. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4+ and CD8+ T cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, vol. 122, no. 2, pp. 241-248. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01365.x.

44. Rigby M. R., Ehlers M. R. Targeted immune interventions for type 1 diabetes: not as easy as it looks! // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* - 2014. - Vol. 21, № 4. - P. 271-278. DOI: 10.1097/MED.0000000000000075.
45. Rose N. R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (witebsky's postulates revisited) // *J. Immunol. Today.* - 1993. - Vol. 14. - P. 426-430.
46. Rossman M. D., Thompson B., Frederick M., Iannuzzi M. C., Rybicki B. A., Pander J. P. HLA and environmental interactions in sarcoidosis // *J. Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 2008. - Vol. 25. - P. 125-132.
47. Rossman M. D., Thompson B., Frederick M., Maliarik M., Iannuzzi M. C., Rybicki B. A. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites // *J. Hum. Genet.* - 2003. - Vol. 73. - P. 720-735. DOI: 10.1086/378097.
48. Sahoo D. H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J. G., Lazar C. A., Chapman J. T., Culver D. A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* - 2011. - Vol. 38, № 5. - P. 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
49. Sakthivela P., Brudera B. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis // *Curr. Opin. Hematol.* - 2017. - Vol. 24, № 1. - P. 59-65. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000301.
50. Santiago T., Santiago M., Rovisco J., Ferreira J., Duarte C., Malcata A., Da Silva J. Coexisting primary Sjögren's syndrome and sarcoidosis: coincidence, mutually exclusive conditions or syndrome? // *J. Rheumatology International.* - 2014. - Vol. 34, № 11. - P. 1619-1622. DOI: 10.1007/s00296-014-3024-0.
51. Shoenfeld Y., Agmon-levin N. ASIA - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants // *J. Autoimmun.* - 2011. - Vol. 36. - P. 4-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
52. Soto-Gomez N., Peters J. I., Nambiar A. M. Diagnosis and management of sarcoidosis // *J. Am. Family Physician.* - 2015. - Vol. 93. - P. 840-850. <https://www.aafp.org/afp/2016/0515/p840.html>.
53. Stanca C. M., Fiel I. M., Allina J., Caracta C. F., Odin J. A. Liver failure in an antimitochondrial antibody-positive patient with sarcoidosis: primary biliary cirrhosis or hepatic sarcoidosis? // *J. Semin. Liver Dis.* - 2005. - Vol. 25, № 3. - P. 364-370. DOI: 10.1055/s-2005-916327.
54. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R. et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the european criteria proposed by the american-european consensus group // *J. Ann. Rheum. Dis.* - 2002. - Vol. 61, № 6. - P. 554-558. DOI: 10.1136/ard.61.6.554.
55. Wahlström J., Dengjel J., Persson B., Duyar H., Rammensee H., Stevanovic S., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis // *J. Clin. Invest.* - 2007. - Vol. 117. - P. 3576-3582. DOI: 10.1172/JCI32401.
56. Wahlström J., Dengjel J., Winqvist O., Targoff I., Persson B., Duyar H., Rammensee H.G., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis // *J. Clin. Immunol.* - 2009. - Vol. 133, № 3. - P. 353-363. DOI: 10.1016/j.clim.2009.08.008.
57. Watad A., Rosenberg V., Tiosano S. et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune diseases: real world analysis // *Ann. Rheum. Dis.* - 2018, Vol. 77. - P. 1191-1192. doi: 10.1093/ije/dyy217.
58. Wesemann D. R., Costenbader K. H., Coblyn J. S. Co-existing sarcoidosis, systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid antibody syndrome case reports and discussion from the brigham and women's hospital lupus center // *J. Lupus.* - 2009. - Vol. 18. - P. 202-205. DOI: 10.1177/0961203308100483.
59. Wu J. J., Schiff K. R. Sarcoidosis // *J. Fam. Physician.* - 2004. - Vol. 70, № 2. - P. 312-322.
60. Zolotykh V. G., Kim A. Y., Shoenfeld Y., Churilov L. P. Galactorrhea following silicone breast implant placement // *Israel Med. Association J.* - Vol. 21, № 8. - P. 523.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Старшинова Анна Андреевна
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
 доктор медицинских наук, начальник управления научными исследованиями.
 199034, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
 E-mail: starshinova_777@mail.ru, starshinova_aa@almazovcentre.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anna A. Starshinova
 Almazov National Medical Research Center,
 Doctor of Medical Sciences, Head of Research Directorate.
 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 199034.
 Email: starshinova_777@mail.ru,
 starshinova_aa@almazovcentre.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

Малкова Анна Михайловна

ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный университет»,
младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета.
199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная,
д. 7-9.
E-mail: anya.malkova.95@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>

ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Зинченко Юлия Сергеевна

врач-пульмонолог, младший научный сотрудник.
E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Басанцова Наталия Юрьевна

врач-невролог, младший научный сотрудник.
E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2957-410X>

Яблонский Петр Казимирович

директор.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

Anna M. Malkova

St. Petersburg University,
Junior Researcher
of Autoimmunity Mosaic Laboratory.
7-9, Universitetskaya Nab.,
St. Petersburg, 199034
Email: anya.malkova.95@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

Yulia S. Zinchenko

Pulmonologist, Researcher.
Email: ulia-zinchenko@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Natalya Yu. Basantsova

Neurologist, Researcher.
Email: fromrussiawithlove_nb@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2957-410X>

Petr K. Yablonskiy

Director.
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Dmitry A. Kudlay

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia,
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Personalized Medicine
and Molecular Immunology Laboratory no. 71.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115552.
Email: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

Поступила 15.11.2019

Submitted as of 15.11.2019