© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024
УДК 616.03:616-008
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94

# Фенотипирование саркоидоза: анализ текущих подходов (обзор)

*А.А. ВИЗЕЛЬ[1], С.Н. АВДЕЕВ[2,3], И.Ю. ВИЗЕЛЬ[1], Г.Р. ШАКИРОВА[1,4]*

[1] **ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ**

[2] **ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва, РФ**

[3] **ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, РФ**

[4] **ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань, РФ**

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных формированию фенотипов у пациентов с саркоидозом. Отмечена сложность в фенотипировании заболевания, способного поражать все органы и системы человека. Показана тенденция к переходу от лучевых стадий внутригрудного саркоидоза по Скэддингу, основанных на рентгенографии, к фенотипам, основанным на компьютерной томографии высокого разрешения. Также представлены фенотипы, основанные на поражении органов, на нарушении функции дыхания, на лабораторных и генетических данных, на эффектах лечения. Авторы отметили, что фенотипы должны быть применимы в клинической практике и четко отражать различия между больными и вероятность клинически значимых исходов.

*Ключевые слова:* саркоидоз, фенотипы, прогноз, исход, «-омики».

**Для цитирования:** Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Фенотипирование саркоидоза: анализ текущих подходов (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 84–94. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94

## Sarcoidosis Phenotyping: Analysis of Current Approaches (Review)

*A.A. VIZEL[1], S.N. AVDEEV[2,3], I.YU. VIZEL[1], G.R. SHAKIROVA[1,4]*

[1] **Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health, Kazan, Russia**

[2] **I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

[3] **Pulmonology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia**

[4] **Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia**

ABSTRACT

The review analyzes publications devoted to the formation of phenotypes in sarcoidosis patients. It has been noted that there is a certain difficulty in phenotyping the disease that can affect all human organs and systems. The article demonstrates the trend to shift from Scadding radiographic stages of intrathoracic sarcoidosis, based on radiography, to phenotypes based on high-resolution computed tomography. It presents phenotypes based on such parameters as organ damage, respiratory dysfunction, laboratory and genetic data, and treatment effects. The authors note that phenotypes should be applicable to clinical practice and clearly reflect differences between patients and the likelihood of clinically significant outcomes.

*Key words:* sarcoidosis, phenotypes, prognosis, outcome, “-omics”.

**For citation:** Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. Sarcoidosis phenotyping: analysis of current approaches (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 3, pp. 84–94. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94

*Для корреспонденции:*
Визель Александр Андреевич
E-mail: Lordara@inbox.ru

*Correspondence:*
Aleksandr A. Vizel
Email: Lordara@inbox.ru

### Введение

Требованием времени в практическом здравоохранении стало создание клинических рекомендаций по каждой нозологической единице, соответствующей основному коду МКБ. Однако любое заболевание может иметь различные проявления процесса, фазы, течения, исходы, что ранее называли клинико-патогенетическими вариантами болезни, а ныне – фенотипами. Советский энциклопедиче-

ский словарь в 1985 году определял термин «фенотип» как совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития. Он складывается в результате взаимодействия наследственных свойств организма — генотипа и условий среды обитания [8]. Спустя 15 лет англо-русский медицинский энциклопедический словарь (Стедмана) определял фенотип как категорию или группу, в которую индивидуумы могут быть объединены на основании одного или более признаков (выявленных клиническими или лабораторными методами); фенотип может включать в себя один или несколько генотипов [1]. В более современном контексте: клинический фенотип – признак (атрибут) заболевания или комбинация таких признаков, которые описывают различия между больными и связаны с клинически значимыми исходами [10].

Обсуждение фенотипов саркоидоза может показаться теоретическим обсуждением до конца нерешенной проблемы, но детализация фенотипов может стать путем к оптимальному лечению этого гранулематоза, при котором все существующие схемы остаются рекомендательными. Сложность подхода к фенотипам саркоидоза в том, что это не легочное, а системное заболевание, и в пределах каждой локализации можно выделить свои варианты течения и неоднородность в прогнозах.

## Цель обзора

Анализ литературы, посвященной понятию фенотип, применительно к саркоидозу.

## Методы

Поиск работ в двух электронных библиотеках – русскоязычной на сайте https://elibrary.ru/ и англоязычной на сайте https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ по ключевым словам «саркоидоз» и «фенотип». Материалы публикаций были представлены в хронологическом порядке по мере их публикации.

## Результаты анализа публикаций

При поиске термина «фенотип» применительно к саркоидозу мы встречаем его в первом международном соглашении 1999 г. на основе результатов лабораторных, генетических и иммунологических исследований. Авторы документа отмечали, что воспалительная реакция при саркоидозе характеризуется большим количеством активированных макрофагов и Т–лимфоцитов, имеющих фенотип CD4-хелперов. Варианты течения саркоидоза связывали с HLA фенотипами, показав их взаимосвязь с клиническим исходом заболевания [13].

В 2008 г. японские исследователи, описывая изменения в клинических фенотипах саркоидоза по сравнению с предыдущими исследованиями в Японии и других странах, сравнивали пол, возраст, частоту поражений разных органов и систем, лабораторные данные. Определения фенотипа они не дали, но отметили, что для точной диагностики заболевания необходимо распознавание клинических фенотипов саркоидоза [25].

В том же 2008 г. немецкие исследователи, отдавая должное фенотипированию саркоидоза по рентгенологическим признакам Скэддинга, предложили классификацию клинической активности саркоидоза (SCAC), основанную на клинических критериях и проводимой терапии по трем категориям: (1) было ли начало заболевания острым или нет; (2) требовалось ли лечение; (3) была ли необходимость в долгосрочном лечении. В итоге они описали 5 фенотипов саркоидоза, основанных на активности процесса:

1) острое начало, нет необходимости в иммуносупрессивной терапии;
2) острое начало, один период лечения, длительностью не более 1 года;
3) острое начало, необходимость проведения нескольких курсов иммуносупрессивной терапии или длительное лечение (более 12 месяцев);
4) подострое начало, нет необходимости в иммуносупрессивной терапии;
5) подострое начало, один период иммуносупрессивной терапии, не более 1 года;
6) подострое начало, проведение нескольких курсов иммуносупрессивной терапии или длительное лечение (более 12 месяцев) [28].

В 2018 г. два американских научных лидера в области изучения саркоидоза Daniel Culver и Robert Baughman опубликовали статью с вызывающим названием: «Пришло время перейти от Скэддинга: фенотипирование саркоидоза» [14]. Этот Данный фрагмент нашего обзора мы излагаем в свете обсуждения этой работы. Известно, что большинство опубликованных с 1961 г. работ (год создания рентгенологической классификации Скэддинга) использовали и используют 0-IV стадии саркоидоза. Авторы подчеркивают, что эти стадии просты, удобны и воспроизводимы в реальной практике. Однако сам Скэддинг отмечал, что вероятность глазного или кожного заболевания не имеет никакого отношения к рентгенограмме грудной клетки, а дальнейшие исследования показали, что эти стадии плохо коррелирует с тяжестью заболевания, с функцией дыхания и показаниями к лечению.

Авторы проанализировали перспективные пути пересмотра классификации саркоидоза. Среди них – результаты многонационального проекта GenPhenReSa (2163 пациента из 31 центра Центральной и Западной Европы. Были выявлены пять кластеров на основе фенотипов, определенных по главному пораженному органу: легочные, внутрибрюшные, скелетно-кожные, внелегочные и окуло-сердечные-ЦНС-кожные (OCCC)). Принадлежность к каждому из кластеров влечет за собой

необходимость учитывать различные клинические признаки, такие, как острое или подострое начало, симптомы и потребность в терапии [32]. Анализ многих предшествовавших этому заключению работ свидетельствует о постоянном интересе к органному подходу, связывая преобладание поражения с генетическими данными и прогнозом. Но тут возникает еще один аспект кластеризации/фенотипизации. Вне зависимости от локализации, гистологический паттерн един – неказеифицирующаяся эпителиоидноклеточная гранулема, а фармакологические средства универсальны по воздействию, показанием к их применению является тяжесть поражения органа или системы, прогрессирование процесса [14].

Даже стадия IV (фиброз легких) – неоднородна, и выделяют особый тип «прогрессирующий фибротический саркоидоз», значимо ухудшающий прогноз, тогда как стабильный и ограниченный фиброз может и не требовать агрессивной терапии. Это еще один вопрос фенотипирования — оценка прогноза. Очевидно, что большинство пациентов, которые умирают от легочного саркоидоза, имеют IV лучевую стадию по Скеддингу, однако многие пациенты с этой стадией имеют стабильное состояние. Авторы смелого предложения о пересмотре классификации справедливо отметили главный дефект в подходах к фенотипам – отсутствие оценки прогноза. Даже в проекте GenPhenReSa нет информации о клиническом статусе пациентов через 2-5 лет [14, 32]. А одна из загадок саркоидоза как раз в том, что, например, доминирование поражения одного органа (сердца) – может быть фатальной на коротком промежутке времени, а полисистемность поражения со II лучевой стадией, умеренной спленомегалией, гиперкальцийурией, может сопровождаться относительно благоприятным прогнозом. D. Culver и R. Baughman справедливо отметили, что именно связь клинического результата с фенотипом может привести к будущим открытиям, таким, как надежные генетические маркеры. В повседневной клинической практике синдром Лефгрена часто расценивают как благоприятно протекающий фенотип саркоидоза. Но авторы привели результаты продольных исследований, в которых пациенты с HLA-типом DRB1 * 03 имели «самоограничивающееся» заболевание, тогда как у половины пациентов с отрицательным результатом DRB1 * 03 саркоидоз не приводил к ремиссии в течение 2 лет. Они заметили, что до 20% пациентов с синдромом Лефгрена нуждались в терапии дольше 2 лет [14]. С нашей точки зрения при оценке прогноза течения саркоидоза и ответа на лечение большую роль может сыграть терапия, назначенная сразу после выявления активного саркоидоза или при развитии обострения/рецидива. Наши наблюдения свидетельствуют, что раннее применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) приводит к ухудшению прогноза и учащению рецидивов [3, 4, 5]. D. Culver и R. Baughman завершают свой обзор в высшей степени практически значимыми рассуждениями о необходимом объеме исследований пациента с саркоидозом. Они отметили, что в клинической практике мы определяем фенотип на основании того, что выявлено в рутинной клинике, а не на основании того, что реально есть у пациента, но еще не выявлено. Этот нюанс фенотипирования имеет прямое отношение к саркоидозу, при котором хорошо известно, что скрытое, клинически не проявляющееся вовлечение органов очень распространено, а доминирующее клиническое проявление этого гранулематоза различно в разных географических регионах. Анализ публикаций позволяет оценить вероятность бессимптомного поражения одной системы при наличии изменений в другой. Так, при нейросаркоидозе целесообразны скрининг на поражение глаз и сердца. Авторы этого аналитического обзора сделали очень логичное заключение о том, что по мере развития науки биомаркеры, генотипы, молекулярные и клинические исследования, вероятно, сыграют роль в оценке саркоидоза. Беспристрастный подход к кластеризации пациентов с саркоидозом, основанный на «-омике», обещает выявить новые фенотипы, которые более важны для прогноза, тяжести течения, ответа на лечение и других клинических характеристик. Главное – новые фенотипы должны быть приемлемыми и полезными для клинической практики [14]. Сотни работ посвящены фундаментальным исследованиям саркоидоза в области иммунологии, метаболомики, генетике, но лишь единицы из них понятны врачу первичного звена с точки зрения влияния на рутинную диагностику и стартовую терапию. Это не умаляет значимость этих работ, они в любой момент могут «выстрелить», как это случилось, например, в биологической терапии ревматологической патологии или бронхиальной астмы, или антифибротической терапии прогрессирующих фиброзов. Следует признать, что в отечественной практике ведения больных саркоидозом на первом месте стоит дифференциальный диагноз с туберкулезом и онкопатологией, и после выявления характерных гранулем интенсивное дообследование замедляется. Акцент на новых фенотипах саркоидоза должен повлиять и на организацию оказания помощи этим больным.

2019 год ознаменовался публикацией результатов работы испанской исследовательской группы SARCOGEAS, выводы которой основаны на анализе данных 1230 пациентов и анализе связи между рентгенологическими стадиями саркоидоза по Скэддингу и фенотипами болезни (эпидемиология, клинические проявления и внелегочные поражения). При мультивариантном анализе они показали, что при стадиях II и III чаще поражались печень и селезенка по сравнению с больными с внелегочным поражением (стадии 0 и I). Наличие увеличения внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), как и фиброзных поражений не влияло на системный фенотип больных с вовлечением легких.

Ключевой детерминантой, связанной с особенным системным фенотипом саркоидоза на момент выявления, авторы сочли интерстициальное поражение легких, а не отдельные лучевые стадии по Скэддингу [27].

В том же 2019 г. группа исследователей из Испании и США в аналитическом обзоре отметила связь проявлений саркоидоза с профессией, временем года и географией проживания пациентов. Они сделали вывод, что география, окружающая среда, пол и этническая принадлежность являются ключевыми этиопатогенетическими факторами, при этом восприимчивость к любому предполагаемому агенту и проявлению саркоидоза модулируется индивидуальным экспозомом и геномом. Они справедливо отметили, что влияние внешних воздействий зависит от степени сочетания факторов, продолжительности и интенсивности воздействия. Так, например, работа врачом расценена как сильный негативный фактор, а работа волонтером в госпитале как позитивный. Во многих странах саркоидоз реже встречается у курящих (кроме Японии), но среди курящих саркоидоз протекает тяжелее и с большей частотой внелегочных поражений [29]. Наш анализ 1462 случаев саркоидоза, выявленных в разных регионах России, показал влияние потенциально негативных внешних факторов на возникновение и течение саркоидоза только на уровне тенденции, а не статистически значимых связей. Среди фенотипических проявлений поражение селезенки чаще было у пациентов без каких-либо потенциальных факторов риска, и примерно с той же частотой – у работников здравоохранения. Как саркоидоз кожи, так и узловатая эритема были характерны для лиц с воздействием неблагоприятных климатических факторов. Все это пока не позволяет выделить фенотип профессионального саркоидоза, хотя очевидно, что многие факторы способны влиять на течение саркоидоза и частоту его возникновения при различных внешних воздействиях [4].

В 2020 г. анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза был акцентирован на методологии определения фенотипов, в том числе на разделении их на легочные и внелегочные формы, и по отдельным внелегочным проявлениям. Как и многие другие исследователи, авторы очередной работы подтвердили синдром Лефгрена как отдельный фенотип со специфическими генетическими маркерами и прогнозом, отличным от случаев без этого синдрома. Они акцентировали внимание на том, что одним из параметров может быть индекс массы тела. Как и многие их предшественники, они констатировали, что сотрудничество в разработке фенотипов требует стандартизированных или «гармонизированных» данных не только по характеристикам саркоидоза, но и по исходам [11]. Они адресовали читателей к публикации по стандартизации оценки исходов саркоидоза органов дыхания, в которой шесть экспертных центров по интерстициальным заболеваниям легких, расположенных в Нидерландах, Бельгии, Великобритании и США, предложили следующий набор данных: 1) вероятность смерти; 2) изменения функции легких (форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1); диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLco); 3) изменения в показателе растворимых рецепторов интерлейкина-2 (sIL-2R), 4) изменения массы тела; 5) показатели качества жизни (КЖ); 6) остеопороз; 7) клинические исходы [20].

В том же году испанские исследователи провели кластерный анализ данных 694 пациентов с саркоидозом, ориентированный на прогноз хронизации заболевания. Было выделено шесть однородных групп фенотипов С1 – С6. Первые три группы были связаны с синдромом Лефгрена: С1 – увеличение ВГЛУ и узловатая эритема (УЭ) без артралгии/артрита или лихорадки; С2 – увеличение ВГЛУ, артралгии/артрит, УЭ и лихорадка; С3 – увеличение ВГЛУ, артриты/артралгии, УЭ и опухание лодыжек без лихорадки. В С4 были пациенты со стадиями II, III и IV по Скэддингу без внелегочного поражения. В С5 были стадии II, III и IV по Скэддингу, 88,7% в сочетании с внелегочным саркоидозом (специфические поражения кожи, периферических и абдоминальных лимфатических узлов и поражение печени и селезенки), в группе С6 не было поражений легких, но были специфические поражения кожи, периферических лимфатических узлов, а также неврологические и глазные поражения. В отличие от пациентов из групп с синдромом Лефгрена, большинство пациентов с легочным саркоидозом и/или внелегочным саркоидозом получали иммуносупрессивную терапию, и болезнь чаще переходила в хроническую форму. Авторы заключили, что классификация саркоидоза по фенотипам с прогностической ценностью может помочь врачам повысить эффективность клинических решений [30]. В комментарии к этому исследованию исследователи из Италии отметили, что проведенный кластерный анализ имел некоторые ограничения: у половины пациентов был саркоидоз легких, некоторые локализации заболевания и некоторые этнические группы были плохо представлены, и все пациенты были набраны в одном медицинском центре. Высокая распространенность саркоидоза легких и большинство пациентов европеоидной расы в выборке не позволяли применить эти кластеры к афроамериканскому или японскому населению. Авторы комментария предположили, что кластеризация пациентов с саркоидозом на основе биологических показателей с помощью новых методологических подходов позволит идентифицировать специфические фенотипы, которые более информативны для прогноза, тяжести течения и ответа на лечение [15].

В Греции на основании оценки роли ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в фенотипировании саркоидоза с ис-

пользованием кластерного анализа в рутинном обследовании 195 пациентов с саркоидозом в одном академическом центре были предложены четыре фенотипа: I) внутригрудной и средостенный узловой; II) внутригрудной и средостенный узловой с вовлечением легких; III) расширенный внутригрудной и внегрудной только узловой фенотип, включающий паховые, брюшные и надключичные группы лимфатических узлов; IV) все вышеперечисленное плюс системные поражения органов и тканей, таких как мышцы, кости, селезенка и кожа. Авторы отметили, что такой подход выявляет фенотипы даже при клинически и физиологически «безмолвном» заболевании [20].

В 2021 г. Британское торакальное общество представило свое соглашение (Statement) по саркоидозу, в котором термин «фенотипы» отнесен к локализации процесса, акцентируя на том, что исходы при саркоидозе зависят от органного фенотипа. Но в то же время отмечено, что все пациенты с саркоидозом, независимо от органного фенотипа, должны наблюдаться в течение ряда лет после выявления на предмет полиорганных проявлений заболевания [35].

Глубокий анализ стратификации саркоидоза как предпосылки к формированию фенотипов саркоидоза представила в 2021 г. Coline H.M. van Moorsel из Нидерландов [36]. Спорной, но интересной оказалась позиция связи саркоидоза с микробиомом в альвеолярном лаваже и биоптатах. На основании обзора исследований автор отметила, что интерес представляли три патогена – микобактерии, *Atopobium sp.* и *Fusobacterium sp.* В публикациях *Atopobium sp.* чаще связывают с вагинозом, но есть данные о нахождении в тканях дыхательных путей при раке легких [2]. В отношении *Fusobacterium sp.* нет единого мнения об отнесении к требующей лечения инфекции, или к здоровому микробиому. Однако в голландском обзоре работ при стратификации пациентов по фенотипу легких по Скэддингу, увеличение количества *Atopobium sp.* было связано с I стадией, а увеличение количества *Fusobacterium sp.* – со II и III стадиями саркоидоза. В том же обзоре специфическими фенотипами саркоидоза с биологической точки зрения предложено называть синдром Блау, хроническую бериллиевую болезнь и синдром Лефгрена [36]. В сравнительном исследовании микробиома легочных заболеваний у пациентов с саркоидозом чаще всего встречались *Corynebacterium sp.* и *Neisseria sp.*, однако было обследовано только 8 пациентов и сопоставления с клиническими фенотипами не проводились. Исследование было направлено на поиск уникального микробиома, характерного для каждого неинфекционного заболевания легких [18].

В том же году были опубликованы результаты французского ретроспективного многоцентрового исследования «Эпидемиология саркоидоза» (EpiSarc), в котором фенотипы саркоидоза были определены с использованием иерархического кластерного анализа данных 1237 пациентов. Было выявлено пять различных фенотипов в зависимости от поражения органов, типа и симптомов заболевания: 1) узловатая эритема, поражение суставов и прикорневых лимфатических узлов ($n$=180); 2) поражение глаз, нервной системы, органов пищеварения и почек ($n$=137); 3) поражение легких с фиброзом и поражением сердца ($n$=630); 4) озноблённая волчанка и высокий процент тяжелого поражения ($n$=41); 5) поражение печени и/или селезенки, периферических лимфатических узлов и костей ($n$=249). Фенотип 1 был связан с европейцами/белыми и женским полом, а также с умственным трудом, фенотип 2 – с европейцами/белыми, а фенотипы 3 и 5 – с не европейцами/белыми. Доля рабочих была значительно ниже при фенотипе 5, чем при других фенотипах. Эти фенотипы различались в зависимости от пола, места географического проживания и социально-профессиональной категории [21].

Нерешенной проблемой при саркоидозе является наличие у пациентов легочной гипертензии. Исследователи из Нидерландов на основании данных 40 пациентов с легочной гипертензией, связанной с саркоидозом, предложили пять фенотипов: 1) посткапиллярный фенотип; 2) компрессионный фенотип; 3) паренхиматозный фенотип; 4) предположительно связанный с васкулопатей; 5) фенотип «хроническая легочная эмболия». Авторы этого ретроспективного исследования SAPH отметили необходимость изучения того, как эти фенотипы могут повлиять на оптимальное лечение и прогноз [24].

Эпидемиологические и клинические наблюдения, а также семейная кластеризация подтверждают существование генетической предрасположенности к саркоидозу. Генетические исследования фенотипов саркоидоза привели к выявлению ряда связей как с саркоидозом как таковым, так и с фенотипами заболевания. Были установлены генотипы, характерные для таких фенотипов, как саркоидоз глаз (саркоидный увеит). Различия в экспрессии путей, которые участвуют в регуляции CD4+ Т-клеток и стимуляции иммунного ответа могут способствовать вариабельному течению (прогрессирующему или ремитирующему) и исходам заболевания при саркоидозе и хронической бериллиевой болезни. По аналогии с этими ассоциациями авторы рекомендовали поиск в других фенотипических и этнических группах, чтобы оценить, существуют ли общие или отдельные гены, участвующие в заболевании, фенотипическом риске и патогенезе [33].

Отечественные авторы, оценившие данные 121 пациента, выделили две клинические группы в зависимости от исходов заболевания: (1) с благоприятным течением саркоидоза, без рецидивов и признаков прогрессирования; (2) с неблагоприятным течением, с рецидивами и прогрессированием, потребовавшими курсового и длительного назначения системных глюкокортикостероидов. При выделе-

нии этих двух фенотипов по течению саркоидоза среди всех общих клинических проявлений (только наличие одышки, кожные проявления и похудание), встречались достоверно чаще у пациентов с неблагоприятным течением внутригрудного саркоидоза, а из морфологических параметров – бóльшая численность макрофагов в биоптатах [6].

Последней, наиболее значимой международной публикацией стала монография по саркоидозу Европейского Респираторного общества (ERS), в которой первыми самостоятельными фенотипами саркоидоза названы Увеопаротидная лихорадка (синдром Хеерфордта-Вальденстрема, описанный в 1909 г.) и узловатая эритема-двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия (синдром Лефгрена, описанный в 1952 г.). Последующие исследования показали, что фенотипы саркоидоза тесно связаны с полом, возрастом и этнической принадлежностью. Авторы отметили, что рассмотрение конкретного фенотипа исключительно на основе одной демографической группы приведет к неправильной диагностике или недооценке фенотипа заболевания в другой демографической группе [31].

Как и в других работах, авторы монографии использовали данные многонационального консорциума GenPhenReSa. В испанской популяции кластерный анализ 26 фенотипических переменных выявил шесть различных клинических паттернов: три подгруппы синдрома Лефгрена (C1-C3), легочный саркоидоз (C4) и внелегочный саркоидоз (C5 с поражением легких и C6 с поражением органов, отличных от легких). Идентификация фенотипических кластеров на основе поражения органов поднимает важный вопрос о том, что на самом деле представляет собой поражение органов внутри фенотипического кластера (например, симптомное или бессимптомное поражение органов). Более интенсивные методы скрининга могут выявить скрытое поражение органов (ошибка диагностики/наблюдения). Например, 18F-FDG ПЭТ/КТ выявила поражение костей, которое в большинстве случаев не было обнаружено (т.е. неизвестное/скрытое при КТ у 22% пациентов с активным хроническим саркоидозом). Более глубокие фенотипические кластеры будут выявлены по мере того, как другие детерминанты здоровья, помимо возраста, пола и этнической принадлежности, будут включены в овые диагностические методы, включая генетические и молекулярные характеристики. Эти фенотипические кластеры должны быть проверены, чтобы определить, могут ли они предсказать клинически значимые результаты в широких группах пациентов с саркоидозом в разных географических регионах.

В монографии отмечено, что генетические исследования выявили множество связей с риском заболеваний и фенотипами органов-мишеней. Гены HLA класса I и II, по-видимому, являются важными факторами восприимчивости к заболеванию, фенотипов органов-мишеней и клинических исходов саркоидоза. Различные аллели демонстрируют связь с риском заболевания, течением заболевания и внелегочными фенотипами, среди которых статистически значимые корреляции имеются между аллелями HLA-DRB1 и различными фенотипами саркоидоза. Проводимые исследования на теоретическом фундаментальном уровне предполагают выявление молекулярных фенотипов саркоидоза. Проведением «мультиомного» исследования является статистически надежным подходом для обнаружения дополнительных геномных эффектов и выявления синергических взаимодействий между молекулярными фенотипами. Кроме того, уровни sIL-2R (растворимого рецептора интерлейкина-2) были значительно выше у пациентов с поражением нескольких органов и паренхиматозной инфильтрацией, что позволяет предположить, что sIL-2R потенциально может быть критерием в определении фенотипов саркоидоза [31].

В 2022 г. американские исследователи в ретроспективном когортном исследовании 554 случаев саркоидоза на основании кластерного анализа предложили 6 фенотипов саркоидоза: фенотип (1) – нормальная функция легких и у большинства стадия Скэддинга 2/3; (2) – нормальная функция легких и у большинства стадия Скэддинга 0/1; (3) – нормальная функция легких и разделение стадий Скэддинга между 0/1 и 2/3; (4) – обструктивные нарушения функции легких и у большинства стадия Скэддинга 2/3; (5) – рестриктивные нарушения функции легких и стадии Скэддинга 2/3; фенотип (6) – смешанные нарушения функция легких и, в основном, стадия Скэддинга 4. Пациенты с фенотипами 4, 5, 6 значительно чаще когда-либо получали иммуносупрессивную терапию и имели большую тяжесть заболевания. Эти результаты кластерного анализа позволяют клиницистам отличить пациентов с более тяжелым заболеванием по сравнению от пациентов с менее тяжелым заболеванием, независимо от стадии Скэддинга [23]. В том же году, наблюдение в течение 5 лет за 147 пациентами из Северной Греции и при достижении консенсуса DELPHI были выявлены следующие клинические фенотипы: бессимптомный 59%, острый 14,3%, хронический 12,9% и запущенный/прогрессирующий 33,3%. Наблюдаемые фенотипы не были связаны со стадиями Скэддинга, тогда как снижение функции легких соответствовало тяжести фенотипа [34]. Те же фенотипы использовали исследователи из Бразилии и Каналы: бессимптомный, острый (длительность заболевания <1-2 года), хронический и запущенный – применительно к кардиосаркоидозу. Исследование преследовало две основные цели: оценить ответ на кортикостероиды и оценить частоту рецидивов после годичного курса кортикостероидов (тем самым, классифицируя пациентов по фенотипу острого или хронического лечения). Первоначальный ответ на преднизолон (0,5 мг/кг, но не более 40 мг) был высоким: у всех пациентов

наблюдалось снижение поглощения ФДГ, а у 19 из 21 пациентов ответ по данным ПЭТ составлял >25%. В исследовании по отмене терапии 19 пациентам у 7 классифицировали фенотип как острый, у 12 – как хронический [37].

Двухэтапный кластерный анализ был использован отечественными исследователями при ретроспективной оценке данных амбулаторных карт 276 больных саркоидозом с длительностью наблюдения более 2 лет. Было выделено 5 кластеров (фенотипов): кластер 1 – женщины и мужчины с острой и хронической формой саркоидоза органов дыхания (СОД) и внелегочными проявлениями; кластер 2 – женщины с хронической формой бессимптомного СОД, кластер 3 – женщины с хроническим течением клинически значимого СОД; кластер 4 – мужчины с хронической формой бессимптомного СОД; кластер 5 – мужчины с хроническим течением клинически ассоциированного СОД. В отличие от больных кластера 4 с критериями благоприятного течения СОД, риск прогрессирования саркоидоза у пациентов кластера 1 был в 7 раз выше, а кластера 3 – в 5,7 раза. Пациенты с СОД кластеров 2 и 5 не имели значимых различий лабораторно-инструментальных параметров относительно больных кластера 4. Авторы подчеркнули, что выделение фенотипов позволяет оптимизировать выбор терапии и прогнозировать течение болезни [7].

Знаковым событием 2023 г. стало достижение Дельфийского международного консенсуса по фенотипам на основе КТ высокого разрешения. Было согласовано 6 фенотипов. Три из них – нефиброзирующие подтипы: 1) множественные перибронховаскулярные, перифиссуральные или субплевральные мелкие очаги; 2) множественные более крупные перибронховаскулярные очаги; 3) разбросанные более крупные очаги. Три других фенотипа были отнесены к вероятно фиброзирующим подтипам: 1) бронхоцентрическая ретикуляция с плотным затемнением паренхимы или без него, без полостей; 2) бронхоцентрическая ретикуляция и плотное затемнение паренхимы с образованием полостей; 3) большие бронхоцентрические образования (т. е. подобие прогрессирующего массивного фиброза) [16].

В другом большом международном анализе ассоциации генетических полиморфизмов с фенотипами саркоидоза было проведено генотипирование 1909 пациентов из когорты GenPhenReSa из 31 европейского центра в 12 странах со 116 потенциально значимыми для заболевания однонуклеотидными полиморфизмами (SNP). В работе авторы использовали ранее предложенные фенотипы: абдоминальный, глазной-сердечный-кожный и ЦНС, скелетно-мышечный и кожный, легочно-лимфоузловой и внелегочный. В метаанализе полной когорты не было выявлено значимой генетической связи с каким-либо рассматриваемым фенотипом после поправки на множественное тестирование. Частоты клинических проявлений (фенотипов) значительно различались между регионами. Острое начало саркоидоза имело самую высокую распространенность в Сербии и самую низкую на севере Германии. В самой крупной подгруппе (Сербия) была связь острого начала с ФНО и с полиморфизмом HLA. Мультилокусные модели с наборами из трех SNP в разных генах показали сильную связь с фенотипом острого начала в Сербии и Польше, демонстрируя потенциальные региональные генетические связи с клиническими особенностями, включая недавно описанные фенотипы поражения органов. Установленные ассоциации генетических и клинических особенностей позволяют предположить, что клинический фенотип сильно зависит от специфичных для подгруппы взаимодействий окружающей среды с генетикой и является более сложным, чем ожидалось. Наиболее вероятно, что различный генетический фон в сочетании с местным воздействием ответственен за идентичные фенотипы саркоидоза в различных экологических и региональных условиях Европы. Локальные характеристики, включающие генетические, профессиональные, экологические и инфекционные параметры, будут необходимы и, по-видимому, достижимы для прогнозирования течения заболевания [17].

В международном исследовании было проведено изучение распределения субпопуляций CD4+ Т-клеток у пациентов с саркоидозом и его потенциальной связи с клинической активностью заболевания и рентгенологическим фиброзным фенотипом. Более высокая доля Treg в периферической крови пациентов с саркоидозом была связана с активностью заболевания, фиброзным фенотипом и необходимостью иммунорегуляторной терапии [38]. Фиброзный фенотип в исследовании из США встречался у 5% пациентов и был связан со значительной летальностью. Переход с ранних стадий при саркоидозе к фиброзной болезни изучен недостаточно. Переключение с Th1 на Th2-клеточный фенотип, наряду с ангиогенезом приводит к выраженному фиброзу. Определенные генотипы и SNP связаны с худшим фенотипом при саркоидозе. На компьютерной томографии выявляют фиброз по ходу бронховаскулярных пучков с ретикуляциями, тракционными бронхоэктазами и сотами, преимущественно в верхнем и центральном отделах, развивается саркоидоз-ассоциированная легочная гипертензия, а иногда и хронический легочный аспергиллез [12].

Самые последние обзоры по-прежнему констатируют, что этиология саркоидоза остается неизвестной, но генетическая предрасположенность, а также воздействие внешних факторов играют значительную роль в патогенезе заболевания. Однако генетические исследования саркоидоза остаются недостаточными, требующими включения различных популяций, унификации фенотипов, чтобы приблизить информацию о генетической предрас-

положенности к определению риска и клиническим проявлениям саркоидоза [22].

В 2024 г. конструктивным продолжением этой темы стал аналитический обзор по оценке различных «-омиков» при саркоидозе. Исследования микробиомики были нацелены на перекрестную оценку микробиома оси кишечник-легкие. Секвенирование 16S рРНК бактерий бронхоальвеолярного лаважа выявило три таксона как потенциальных биомаркеров, специфичных для саркоидоза: *Corynebacteriales, Corynebacterium sp. и Neisseria sp.* В дополнение к микробиоте легких в будущих исследованиях необходимо выявить микробные маркеры из кишечника или других вовлеченных в гранулематоз органов. Четыре исследования метаболомики были посвящены разным метаболитам в слюне, участвующим в коллагеновых и аргинин-пролиновых путях обмена, а также липидного профиля, как показателя восстановления функции легких. Исследования белков – протеомика, также направлены на диагностику и прогноз течения саркоидоза, среди которых оценка a-2 цепи гаптоглобина, амилоида, панели из 25 белков. Транскриптомика в последние годы представлена большим количеством исследований генов, связанных с диагнозом, течением, вероятным ответом на лечение. Они проводятся часто на малых выборках и без перекрестной валидации. Среди «не-омических» исследований интересные результаты в области диагностики саркоидоза получены в отношении растворимого рецептора к интерлейкину-2, активности АПФ, неоптерина, соотношения CD4/CD8 и других, а в отношении прогноза течения и ответа на лечение — исследования хитотриозидазы. Все эти «-омические» и «не -омические» исследования в конечном итоге должны обрести связь с новыми фенотипами саркоидоза [Ji H-L 2024].

## Заключение

Проведенный в хронологическом порядке анализ публикаций, посвященных фенотипам саркоидоза, свидетельствует о большом количестве фундаментальных исследований, о широте трактовки самих фенотипов в целом, зависимости формирования фенотипов от метода исследования или показателя, посредством которого проводится кластеризация признаков заболевания. Несмотря на критику стадий по Скэддингу и согласию в КТ-фенотипах саркоидоза, большинство работ сопоставляет пациентов именно по рентгенологическим стадиям. На клиническом уровне единство в фенотипировании саркоидоза просматривается по течению и по вовлеченным органам. Отечественные клинические рекомендации, подготовленные и обновленные экспертами четырех научных обществ, подошли к фенотипированию саркоидоза следующим образом [9]:

**Фенотипы (клинико-патогенетические варианты) саркоидоза**

*1. По локализации:*

a) классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений;
b) с преобладанием внелегочных поражений;
c) генерализованный.

*2. По особенностям течения:*

a) с острым началом (синдромы Лефгрена, Хеерфордта-Вальденстрема и др.);
b) с изначально хроническим течением;
c) с фиброзированием;
d) рецидив;
e) саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет;
f) саркоидоз, рефрактерный к лечению кортикостероидами системного действия.

В настоящее время продолжается обновление клинических рекомендаций и, исходя из анализа литературы, логично включить в раздел по локализации, внелегочный саркоидоз без поражения органов дыхания. При обсуждении фенотипов важно четко разграничивать клинико-патогенетические варианты от классификации заболевания, где логично описать поражение каждого органа. Дискуссия возможна также в связи с термином «генерализованный», поскольку саркоидоз – всегда полиорганный процесс, в котором лишь есть доминирующая пораженная система.

Исследование было инициативным и не имело целевого финансирования.
The study was initiated by the investigator and no targeted funding was allocated for it.
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Англо-русский медицинский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.Г. Чучалин, науч. ред. Э.Г. Улумбеков, О.К. Поздеев. М.: ГЭТАР МЕДИЦИНА; 2000.
2. Буслаев В.Ю., Мацкова Л.В., Минина В.И., Дружинин В.Г. Анализ микробиоты легких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор). Журн. Сиб. федер. ун-та. Биология // 2022. – Т. 15, № 3. – С. 396–421. https://doi.org/10.17516/1997-1389-0395

REFERENCES

1. *Anglo-russkiy meditsinskiy entsiklopedicheskiy slovar.* [English-Russian Medical Encyclopedic Dictionary]. A.G. Chuchalin, chief eds., E.G. Ulumbekov, O.K. Pozdeev, scient. eds., Moscow, GEOTAR Meditsina Publ., 2000.
2. Buslaev V.Yu., Matskova L.V., Minina V.I., Druzhinin V.G. Analysis of the microbiome of human lungs and respiratory system in lung disorders: a review. *Journal of Siberian Federal University. Biology,* 2022. vol. 15, no. 3, pp. 396-421. (In Russ.) https://doi.org/10.17516/1997-1389-0395

3. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 634–644. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644

4. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Анализ влияния возможных факторов окружающей среды и профессии на течение заболевания у пациентов с саркоидозом. // Практическая пульмонология. – 2022. – № 2. – С. 25–32. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-vliyaniya-vozmozhnyh-faktorov-okruzhayuschey-sredy-i-professii-na-techenie-zabolevaniya-u-patsientov-s-sarkoidozom [Дата обращения 23 марта 2024 г.]

5. Визель А.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Визель Е.А. Оценка эффективности различных режимов лечения больных вновь выявленным саркоидозом в Республике Татарстан // Проблемы туберкулёза – 2006. – № 4. – С. 19–23.

6. Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Пурлик И.Л., КалачеваТ.П., Наумов О.А., Соловьев М.М. Клинико-морфологические фенотипы при внутригрудном саркоидозе // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 18-24. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24.

7. Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Болдина М.В., Кубышева Н.И. Клинические фенотипы больных саркоидозом в реальной клинической практике // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – Т. 3, № 135. – С. 91–99. https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-91-99.

8. Советский энциклопедический словарь / 3-е изд. Ред.А.М.Прохоров. М.: Советская энциклопедия; 1985.

9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 806–833. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833

10. Agustí A, Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization // Eur Respir J. – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 749–751. https://doi.org/10.1183/09031936.00062211

11. Arkema E.V., Cozier Y.C. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 527-534. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000715

12. Asif H., Ribeiro Neto M., Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2023. – Vol. 40, № 3. – P. e2023027. https://doi.org/10.36141/svdld.v40i3.14830

13. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 14, № 4. – P.735-737.

14. Culver D.A., Baughman R.P. It's time to evolve from Scadding: phenotyping sarcoidosis // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51, № 1. – P.1800050. https://doi.org/10.1183/13993003.00050-2018

15. d'Alessandro M, Bargagli E. Cluster analysis for clinical sarcoidosis' phenotyping // Eur. J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 77, № 32. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.010

16. Desai S.R., Sivarasan N., Johannson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., Sarcoid Delphi Group. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study // Lancet Respir. Med. – 2023. – №14. – P. S2213-2300. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9

17. Freitag-Wolf S., Schupp J.C., Frye B.C., Fischer A., Anwar R., Kieszko R., Mihailović-Vučinić V., Milanowski J., Jovanovic D., Zissel G., Bargagli E., Rottoli P., Bumbacea D., Jonkers R., Ho L.P., Gaede K.I., Dubaniewicz A., Marshall B.G., Günther A., Petrek M., Keane M.P., Haraldsdottir S.O., Bonella F., Grah C., Peroš-Golubičić T., Kadija Z., Pabst S., Grohé C., Strausz J., Safrankova M., Millar A., Homolka J., Wuyts W.A., Spencer L.G.., Pfeifer M, Valeyre D., Poletti V., Wirtz H., Prasse A., Schreiber S., Dempfle A., Müller-Quernheim J. Genetic and geographic influence on phenotypic variation in European sarcoidosis patients // Front. Med. (Lausanne). – 2023. – № 10. – P.1218106. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1218106

18. Gupta S., Shariff M., Chaturvedi G., Sharma A., Goel N., Yadav M., Mortensen M.S., Sørensen S.J., Mukerji M., Chauhan N.S. Comparative analysis of the alveolar microbiome in COPD, ECOPD, Sarcoidosis, and ILD patients to identify respiratory illnesses specific microbial signatures // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 3963. https://doi.org/10.1038/s41598-021-83524-2.

3. Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vlasenko A.E. Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Pulmonologiya*, 2023, vol. 33, no. 5, pp. 634-644. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644

4. Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. Analysis of influence of possible environmental and occupational factors on the course of the disease in sarcoidosis patients. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2022, no. 2, pp. 25-32. (In Russ.) Available: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-vliyaniya-vozmozhnyh-faktorov-okruzhayuschey-sredy-i-professii-na-techenie-zabolevaniya-u-patsientov-s-sarkoidozom Accessed March 23, 2024

5. Vizel A.A., Nasretdinova G.R., Islamova L.V., Vizel E.A. Evaluation of effectiveness of various treatment regimens in new sarcoidosis patients in the Republic of Tatarstan. *Problemy Tuberkuleza*, 2006, no. 4, pp. 19-23. (In Russ.)

6. Palchikova I.A., Denisova O.A., Chernyavskaya G.M., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Naumov O.A., Soloviev M.M. Clinical and morphological phenotypes in intrathoracic sarcoidosis. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2021, vol. 20, no. 4, pp. 18-24. (In Russ.) https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24.

7. Postnikova L.B., Gudim A.L., Boldina M.V., Kubysheva N.I. Clinical phenotypes of sarcoidosis patients in real clinical practice. *Siberian Medical Review*, 2022, vol. 3, no. 135, pp. 91-99. (In Russ.) https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-91-99.

8. *Sovetskiy entsiklopedicheskiy slovar.* [Soviet Encyclopedic Dictionary]. 7th ed., A.M. Prokhorov, eds., Moscow, Sovetskaya Enthiclopedia Publ., 1985.

9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizel A.A., Vizel I.Yu., Zaytsev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovyova I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 6, pp. 806-833. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833

10. Agustí A, Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterization. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 4, pp. 749-751. https://doi.org/10.1183/09031936.00062211

11. Arkema E.V., Cozier Y.C. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2020, vol. 26, no. 5, pp. 527-534. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000715

12. Asif H., Ribeiro Neto M., Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. e2023027. https://doi.org/10.36141/svdld.v40i3.14830

13. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir.* J., 1999, vol. 14, no. 4, pp. 735-737.

14. Culver D.A., Baughman R.P. It's time to evolve from Scadding: phenotyping sarcoidosis. *Eur. Respir. J.,* 2018, vol. 51, no. 1, pp. 1800050. https://doi.org/10.1183/13993003.00050-2018

15. d'Alessandro M, Bargagli E. Cluster analysis for clinical sarcoidosis' phenotyping. *Eur. J. Intern. Med.,* 2020, vol. 77, no. 32. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.010

16. Desai S.R., Sivarasan N., Johannson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., Sarcoid Delphi Group. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.,* 2023, no. 14, pp. S2213-2300. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9

17. Freitag-Wolf S., Schupp J.C., Frye B.C., Fischer A., Anwar R., Kieszko R., Mihailović-Vučinić V., Milanowski J., Jovanovic D., Zissel G., Bargagli E., Rottoli P., Bumbacea D., Jonkers R., Ho L.P., Gaede K.I., Dubaniewicz A., Marshall B.G., Günther A., Petrek M., Keane M.P., Haraldsdottir S.O., Bonella F., Grah C., Peroš-Golubičić T., Kadija Z., Pabst S., Grohé C., Strausz J., Safrankova M., Millar A., Homolka J., Wuyts W.A., Spencer L.G.., Pfeifer M, Valeyre D., Poletti V., Wirtz H., Prasse A., Schreiber S., Dempfle A., Müller-Quernheim J. Genetic and geographic influence on phenotypic variation in European sarcoidosis patients. *Front. Med. (Lausanne)*, 2023, no. 10, pp. 1218106. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1218106

18. Gupta S., Shariff M., Chaturvedi G., Sharma A., Goel N., Yadav M., Mortensen M.S., Sørensen S.J., Mukerji M., Chauhan N.S. Comparative analysis of the alveolar microbiome in COPD, ECOPD, Sarcoidosis, and ILD patients to identify respiratory illnesses specific microbial signatures. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 3963. https://doi.org/10.1038/s41598-021-83524-2.

19. Ji H-L., Xi N.M.S., Mohan C., Yan X., Jain K.G., Zang Q.S., Gahtan V., Zhao R. Biomarkers and molecular endotypes of sarcoidosis: lessons from omics and non-omics studies // Front. Immunol. – 2024. – № 14. – P. 1342429. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1342429

20. Kampstra N.A., van der Nat P.B., Dijksman L.M., van Beek F.T., Culver D.A., Baughman R.P., Renzoni E.A., Wuyts W., Kouranos V., Zanen P., Wijsenbeek M.S., Eijkemans M.J.C., Biesma D.H., van der Wees P.J., Grutters J.C. Results of the standard set for pulmonary sarcoidosis: feasibility and multicentre outcomes // ERJ Open Res. – 2019. – Vol. 5, № 4. – P.00094–2019. https://doi.org/10.1183/23120541.00094-2019

21. Lhote R., Annesi-Maesano I., Nunes H., Launay D., Borie R., Sacré K., Schleinitz N., Hamidou M., Mahevas M., Devilliers H., Bonniaud P., Lhote F., Haroche J., Rufat P., Amoura Z., Valeyre D., Cohen Aubart F. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 2001160. https://doi.org/10.1183/13993003.01160-2020

22. Liao S.Y., Fingerlin T., Maier L. Genetic predisposition to sarcoidosis // J. Autoimmun. – 2023. – № 19. – P. 103122. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103122

23. Lin N.W., Arbet J., Mroz M.M., Liao S.Y., Restrepo C.I., Mayer A.S., Li L., Barkes B.Q., Schrock S., Hamzeh N., Fingerlin T.E., Carlson N.E., Maier L.A. Clinical phenotyping in sarcoidosis using cluster analysis // Respir. Res. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 88. https://doi.org/10.1186/s12931-022-01993-z

24. Mathijssen H., Huitema M.P., Bakker A.L.M., Smits F., Mager J.J., Snijder R.J., Grutters J.C., Post M.C. Clinical phenotypes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension // Heart Lung Circ. – 2021. – Vol. 30, № 10. – P. 1502 –1508. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.03.279

25. Morimoto T., Azuma A., Abe S., Usuki J., Kudoh S., Sugisaki K., Oritsu M., Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 372 –379.

26. Papiris S.A., Georgakopoulos A., Papaioannou A.I., Pianou N., Kallergi M., Kelekis N.L., Gialafos H., Manali E.D., Chatziioannou S. Emerging phenotypes of sarcoidosis based on 18F-FDG PET/CT: a hierarchical cluster analysis // Expert. Rev. Respir. Med. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 229– 238. https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1684902

27. Pérez-Alvarez R., Brito-Zerón P., Kostov B., Feijoo-Massó C., Fraile G., Gómez-de-la-Torre R., De-Escalante B., López-Dupla M., Alguacil A., Chara-Cervantes J., Pérez-Conesa M., Rascón J., Garcia-Morillo J.S., Perez-Guerrero P., Fonseca-Aizpuru E., Akasbi M., Bonet M., Callejas J.L., Pallarés L., Ramos-Casals M.), SarcoGEAS-SEMI Registry. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients // Eur. J. Intern. Med. – 2019. – Vol. 69. – P. 77 – 85. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.025

28. Prasse A., Katic C., Germann M., Buchwald A., Zissel G., Müller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177, № 3. – P. 330 –336. https://doi.org/10.1164/rccm.200705-742OC

29. Ramos-Casals M., Kostov B., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Baughman R.P.; Autoimmune Big Data Study Group. How the frequency and phenotype of sarcoidosis is driven by environmental determinants // Lung. – 2019. – Vol. 197, № 4. – P. 427 – 436. https://doi.org/10.1007/s00408-019-00243-2

30. Rubio-Rivas M., Corbella X. Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients // Eur. J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 77. – P. 59 –65. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.024

31. Sarcoidosis. ERS Monograph. Ed. by F. Bonella, D. A. Culver, D. Israel-Biet. Ed. in chief J. R. Hurst. ERS; 2022. 349 p. https://doi.org/10.1183/2312508X.10000822

32. Schupp J.C., Freitag-Wolf S., Bargagli E. et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 1700991. https://doi.org/10.1183/13993003.00991-2017

33. Spagnolo P., Maier L.A. Genetics in sarcoidosis // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 423 –429. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000798.

34. Spyropoulos G., Domvri K., Manika K., Fouka E., Kontakiotis T., Papakosta D. Clinical, imaging and functional determinants of sarcoidosis phenotypes in a Greek population // J. Thorac. Dis. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1941–1949. https://doi.org/10.21037/jtd-21-1760

35. Thillai M., Atkins C.P., Crawshaw A., Hart S.P., Ho L.P., Kouranos V., Patterson K., Screaton N.J., Whight J., Wells A.U. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 1. – P. 4 – 20. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214348

19. Ji H-L., Xi N.M.S., Mohan C., Yan X., Jain K.G., Zang Q.S., Gahtan V., Zhao R. Biomarkers and molecular endotypes of sarcoidosis: lessons from omics and non-omics studies. *Front. Immunol.*, 2024, no. 14, pp. 1342429. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1342429

20. Kampstra N.A., van der Nat P.B., Dijksman L.M., van Beek F.T., Culver D.A., Baughman R.P., Renzoni E.A., Wuyts W., Kouranos V., Zanen P., Wijsenbeek M.S., Eijkemans M.J.C., Biesma D.H., van der Wees P.J., Grutters J.C. Results of the standard set for pulmonary sarcoidosis: feasibility and multicentre outcomes. *ERJ Open Res.,* 2019, vol. 5, no. 4, pp. 00094-2019. https://doi.org/10.1183/23120541.00094-2019

21. Lhote R., Annesi-Maesano I., Nunes H., Launay D., Borie R., Sacré K., Schleinitz N., Hamidou M., Mahevas M., Devilliers H., Bonniaud P., Lhote F., Haroche J., Rufat P., Amoura Z., Valeyre D., Cohen Aubart F. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort. *Eur. Respir. J.,* 2021, vol. 57, no. 4, pp. 2001160. https://doi.org/10.1183/13993003.01160-2020

22. Liao S.Y., Fingerlin T., Maier L. Genetic predisposition to sarcoidosis. *J. Autoimmun.,* 2023, no. 19, pp. 103122. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103122

23. Lin N.W., Arbet J., Mroz M.M., Liao S.Y., Restrepo C.I., Mayer A.S., Li L., Barkes B.Q., Schrock S., Hamzeh N., Fingerlin T.E., Carlson N.E., Maier L.A. Clinical phenotyping in sarcoidosis using cluster analysis. *Respir. Res.*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 88. https://doi.org/10.1186/s12931-022-01993-z

24. Mathijssen H., Huitema M.P., Bakker A.L.M., Smits F., Mager J.J., Snijder R.J., Grutters J.C., Post M.C. Clinical phenotypes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ.*, 2021, vol. 30, no. 10, pp. 1502-1508. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.03.279

25. Morimoto T., Azuma A., Abe S., Usuki J., Kudoh S., Sugisaki K., Oritsu M., Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.,* 2008, vol. 31, no. 2, pp. 372-379.

26. Papiris S.A., Georgakopoulos A., Papaioannou A.I., Pianou N., Kallergi M., Kelekis N.L., Gialafos H., Manali E.D., Chatziioannou S. Emerging phenotypes of sarcoidosis based on 18F-FDG PET/CT: a hierarchical cluster analysis. *Expert. Rev. Respir. Med.,* 2020, vol. 14, no. 2, pp. 229-238. https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1684902

27. Pérez-Alvarez R., Brito-Zerón P., Kostov B., Feijoo-Massó C., Fraile G., Gómez-de-la-Torre R., De-Escalante B., López-Dupla M., Alguacil A., Chara-Cervantes J., Pérez-Conesa M., Rascón J., Garcia-Morillo J.S., Perez-Guerrero P., Fonseca-Aizpuru E., Akasbi M., Bonet M., Callejas J.L., Pallarés L., Ramos-Casals M.), SarcoGEAS-SEMI Registry. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients. *Eur. J. Intern. Med.,* 2019, vol. 69. pp. 77-85. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.025

28. Prasse A., Katic C., Germann M., Buchwald A., Zissel G., Müller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2008, vol. 177, no. 3, pp. 330-336. https://doi.org/10.1164/rccm.200705-742OC

29. Ramos-Casals M., Kostov B., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Baughman R.P. Autoimmune Big Data Study Group. How the frequency and phenotype of sarcoidosis is driven by environmental determinants. *Lung*, 2019, vol. 197, no. 4, pp. 427-436. https://doi.org/10.1007/s00408-019-00243-2

30. Rubio-Rivas M., Corbella X. Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 77. pp. 59-65. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.024

31. Sarcoidosis. ERS Monograph. Ed. by F. Bonella, D.A. Culver, D. Israel-Biet. Ed. in chief J.R. Hurst. *ERS,* 2022. 349 p. https://doi.org/10.1183/2312508X.10000822

32. Schupp J.C., Freitag-Wolf S., Bargagli E. et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 1, pp. 1700991. https://doi.org/10.1183/13993003.00991-2017

33. Spagnolo P., Maier L.A. Genetics in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2021, vol. 27, no. 5, pp. 423-429. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000798.

34. Spyropoulos G., Domvri K., Manika K., Fouka E., Kontakiotis T., Papakosta D. Clinical, imaging and functional determinants of sarcoidosis phenotypes in a Greek population. *J. Thorac. Dis.*, 2022, vol. 14, no. 6, pp. 1941-1949. https://doi.org/10.21037/jtd-21-1760

35. Thillai M., Atkins C.P., Crawshaw A., Hart S.P., Ho L.P., Kouranos V., Patterson K., Screaton N.J., Whight J., Wells A.U. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 1, pp. 4-20. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214348

36. Van Moorsel C.H.M. To progress understanding of disease triggers and modifiers in sarcoidosis, stratification is the key // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 1702002. https://doi.org/10.1183/13993003.02002-2017

37. Wiefels C., Weng W., Beanlands R., deKemp R., Nery P.B., Boczar K., Mesquita C.T., Birnie D. Investigating the treatment phenotypes of cardiac sarcoidosis: A prospective cohort study // Am. Heart. J. Plus. – 2022. – №24. – None. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100224

38. Zhang H., Jiang D., Zhu L., Zhou G., Xie B., Cui Y., Costabel U., Dai H. Imbalanced distribution of regulatory T cells and Th17.1 cells in the peripheral blood and BALF of sarcoidosis patients: relationship to disease activity and the fibrotic radiographic phenotype // Front. Immunol. – 2023. – № 14. – P.1185443. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185443

36. Van Moorsel C.H.M. To progress understanding of disease triggers and modifiers in sarcoidosis, stratification is the key. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 6, pp. 1702002. https://doi.org/10.1183/13993003.02002-2017

37. Wiefels C., Weng W., Beanlands R., deKemp R., Nery P.B., Boczar K., Mesquita C.T., Birnie D. Investigating the treatment phenotypes of cardiac sarcoidosis: A prospective cohort study. *Am. Heart J. Plus.*, 2022, no. 24. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100224

38. Zhang H., Jiang D., Zhu L., Zhou G., Xie B., Cui Y., Costabel U., Dai H. Imbalanced distribution of regulatory T cells and Th17.1 cells in the peripheral blood and BALF of sarcoidosis patients: relationship to disease activity and the fibrotic radiographic phenotype. *Front. Immunol.*, 2023, no. 14, pp. 1185443. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185443

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ*
*420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49*
*Тел.: +7 (843) 236-09-22*

***Визель Александр Андреевич***
*Д. м. н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, зав. кафедрой фтизиопульмонологии*
*E-mail: lordara@inbox.ru*
*https://orcid.org/0000-0001-5028-5276*

***Визель Ирина Юрьевна***
*Д. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии профессор Российской академии естествознания*
*E-mail: tatpulmo@mail.ru*
*https://orcid.org/0000-0002-8855-8177*

***Шакирова Гульназ Ринатовна***
*К. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, врач-пульмонолог*
*ГАУЗ «РКБ МЗ Республики Татарстан»*
*E-mail: adeleashakirova@mail.ru*
*https://orcid.org/0000-0002-2551-5671*

*ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ*
*119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*
*Тел.: +7 (495) 708-35-76*

***Авдеев Сергей Николаевич***
*Д. м н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, главный пульмонолог Минздрава Российской Федерации, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва*
*E-mail: serg_avdeev@list.ru*
*https://orcid.org/0000-0002-5999-2150*

Поступила 17.01.2024

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health*
*49, Butlerova St., Kazan, 420012 Russia*
*Phone: +7 (843) 236-09-22*

***Aleksandr A. Vizel***
*Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Head of Phthisiopulmonology Department*
*Email: lordara@inbox.ru*
*https://orcid.org/0000-0001-5028-5276*

***Irina Yu. Vizel***
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiopulmonology Department, Professor of the Russian Academy of Natural Sciences*
*Email: tatpulmo@mail.ru*
*https://orcid.org/0000 -0002-8855-8177*

***Gulnaz R. Shakirova***
*Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiopulmonology Department, Pulmonologist of Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan*
*Email: adeleashakirova@mail.ru*
*https://orcid.org/0000-0002-2551-5671*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health*
*8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia*
*Phone: +7 (495) 708-35-76*

***Sergey N. Avdeev***
*Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, Head of Pulmonology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Chief Pulmonologist of the Russian Ministry of Health, Head of Clinical Department, Pulmonology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency*
*Email: serg_avdeev@list.ru*
*https://orcid.org/0000-0002-5999-2150*

Submitted as of 17.01.2024