

И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.А. ВИЗЕЛЬ

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616-002.182

Роль инфекции в патогенезе саркоидоза

Визель Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры фтизиопульмонологии

420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 69, кв. 7, e-mail: lordara@mail.ru

Представлен обзор литературы по роли инфекции в патогенезе саркоидоза и результаты собственных исследований. Отмечено, что внутриклеточные патогены играют роль триггера в развитии саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, инфекция.

I.Y. VIZEL, A.A. VIZEL

Role of the infection in pathogenesis of sarcoidosis

The literature review on an infection role in pathogenesis and results of own researches is presented. It is noticed, that intracellular pathogens play a trigger role in development of sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, infection.

Саркоидоз — наиболее распространенный гранулематоз неустановленной природы. Он является системным воспалительным заболеванием, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF- α). Наряду с органами дыхания обычно поражаются и другие внутренние органы. Причина саркоидоза остается неизвестной, но различия в проявлениях этого заболевания допускают предположение о том, что саркоидоз имеет более чем одну причину, что может способствовать различным вариантам течения болезни. Последние достижения, особенно в иммунологии и молекулярной биологии, продвинули наше понимание патогенеза саркоидоза и улучшили возможности диагностики и лечения этого загадочного состояния.

В настоящее время саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий (от 0 до IV). Именно эта классификация (табл. 1) применяется в течение последних 10 лет и включена в международное соглашение [1]:

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра саркоидоз отнесен к классу болезней крови, кровяных органов и иммунологических нарушений (табл. 2).

Следует заметить, что в предшествующей МКБ-9 саркоидоз рассматривался как инфекционное заболевание, а в России до 2003 года это заболевание было даже отнесено к области интересов фтизиатров, существовала отдельная группа диспансерного учета.

В настоящее время фактор инфекции при саркоидозе рассматривают как триггер: постоянная антигенная стимуляция может вести к нарушению регуляции выработки цитокинов у генетически предрасположенного к такой реакции индивидуума. Гипотеза о связи саркоидоза с туберкулезом была основана прежде всего на патогистологическом сходстве с туберкулезом — образовании эпителиоидноклеточных гранул. В настоящее время подобные гранулемы рассматриваются как универсальная защитная реакция клеточного иммунитета, которая встречается не только при саркоидозе и туберкулезе, но и при саркоидных реакциях — образовании гранул в прилежащих к злокачественным новообразованиям тканях и лимфатических узлах, у больных гепатитом С, получающих интерферон- α , и в ряде других ситуаций [2].

Эпидемиологические исследования не подтвердили прямой связи саркоидоза и туберкулеза, тем не менее именно изучение этой связи было первым шагом к пониманию патогенеза саркоидоза — заболевания, при котором запуск



Таблица 1
Классификация рентгенологических стадий внутригрудного саркоидоза

| Стадия | Рентгенологическая картина | Частота |
|------------|---|---------|
| СТАДИЯ 0 | Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки | 5% |
| СТАДИЯ I | Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; паренхима легких не изменена | 50% |
| СТАДИЯ II | Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы легких | 30% |
| СТАДИЯ III | Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов | 15% |
| СТАДИЯ IV | Необратимый фиброз легких | 20% |

Таблица 2
Классификация саркоидоза согласно МКБ-10
D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

| | |
|---|---|
| D86 | Саркоидоз |
| D86.0 | Саркоидоз легких |
| D86.1 | Саркоидоз лимфатических узлов |
| D86.2 | Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов |
| D86.3 | Саркоидоз кожи |
| D86.8 | Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций |
| Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*) | |
| Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*) | |
| Саркоидная (ый): атропатия +(M14.8*) миокардит +(I41.8*) миозит +(M63.3*) | |
| D86.9 | Саркоидоз неуточненный |

аномальной реакции иммунитета осуществляет антиген, бактерия, но при этом собственно инфекционное заболевание не развивается. Классик отечественной фтизиатрии академик А.Е. Рабухин в 1975 году писал, что саркоидоз вряд ли вызывается микобактериями туберкулеза (МБТ), равно как нет достаточных оснований рассматривать саркоидоз как своеобразный микобактериоз [3].

Еще в 1959 году F.M. Burnet [4] предполагал, что микобактерия может существовать как протопласт или L-форма, персистирующая как внутриклеточный организм в эпителиоидных клетках неказеифицирующихся гранулем. E. Mankiewicz, van R. Walbeek [5] выявили измененные формы микобактерий в материалах, полученных от больных саркоидозом. У больных саркоидозом, в отличие от больных туберкулезом, не было продукции нейтрализующих антифаговых антител. Была высказана гипотеза о том, что не встретивший сопротивления лизис микобактерий этими фагами у больных с саркоидозом связан с тем, что это были измененные формы микобактерий, идентифицировать которые обычными методами трудно, что может объяснять отсутствие выявления микобактерий в боль-

шинстве случаев саркоидоза. Наиболее привлекательными для исследователей потенциальных триггеров саркоидоза стали формы микобактерий с дефицитом клеточной стенки, несмотря на то, что они крайне трудно выявляются при обычных культуральных методах исследований, проходят через тончайшие фильтры.

Ученые из Санкт-Петербурга использовали иммунологические методы и не выявили этиологическую связь саркоидоза с туберкулезом [6]. Большой вклад в изучение роли микобактерий в патогенезе саркоидоза был сделан учеными Центрального НИИ туберкулеза РАМН. Академик А.Г. Хоменко и соавторы [7] в крови, бронхоальвеолярном лаваже, мокроте больных саркоидозом органов дыхания выявили зернистые формы микобактерий и культуры-ревертаны микобактерий. Частота выделения зернистых форм МБТ методом микроскопии у больных саркоидозом составляла 61,7%, а у больных туберкулезом — 57,3%. Авторы отметили, что ни у одного больного саркоидозом, из диагностического материала которых были выделены культуры-ревертаны, за многолетний период наблюдения не произошло развития туберкулеза. В экспериментальном исследовании на 70 морских свинках было показано, что заражение зернистыми формами микобактерий вызывает у них гранулематозные реакции [8]. Авторы отмечали, что у лиц с выявленными в материале зернистыми формами эффективность лечения саркоидоза была ниже, чем у остальных пациентов [9].

Однако в хорошо контролируемом мультицентровом исследовании ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis), в котором также проводилась оценка наличия микобактерий с признаками дефицита клеточной стенки, в образцах посевов крови, взятой от больных саркоидозом, было установлено, что частота обнаружения микобактерий с признаками дефицита клеточной стенки в образцах посевов крови при саркоидозе (38%) и у здоровых (41%) не различалась. Исследование не подтвердило этиологической роли микобактерий с признаками дефицита клеточной стенки в образцах посевов крови в развитии саркоидоза [10]. Здесь уместно заметить, что отечественные исследователи наблюдали больных саркоидозом в условиях противотуберкулезного учреждения, где риск суперинфицирования микобактериями значительно выше, чем в других учреждениях. То есть пациенты постоянно получали стимуляцию внутриклеточным триггером. В международной практике такое соседство исключено. Этот факт может служить объяснением еще одному феномену — различной частоте спонтанных ремиссий саркоидоза. По данным датских исследователей, частота спонтанных ремиссий саркоидоза среди больных, не получавших глюкокортикоиды, достигала 93,3% случаев [11]. Совершенно иные результаты в те же годы

получили ведущие фтизиатры из России: при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) частота спонтанной регрессии была 12%, при саркоидозе легких — 10,7% и 6,9% при саркоидозе легких и ВГЛУ [12]. В Татарстане с 2002 по 2006 годы больные саркоидозом наблюдались в многопрофильном неинфекционном учреждении, что привело к сокращению частоты визитов во фтизиатрические учреждения и одновременно к преобладанию доброкачественного течения заболевания [13]. Ввиду высокой вероятности спонтанной ремиссии в последних руководствах по лечению саркоидоза стадии I рекомендована (уровень доказательности В) выжидательная тактика без назначения гормонов [14].

Против этиологической роли микобактерий в возникновении саркоидоза свидетельствует отсутствие эффекта противотуберкулезной терапии, и даже ее негативное влияние на дальнейшее течение саркоидоза. И наконец наиболее часто применяемым препаратом в лечении саркоидоза является преднизолон, применение которого при активном туберкулезе без этиотропной терапии привело бы к фатальным последствиям.

Исследования внутриклеточных патогенов не были ограничены микобактериями. Признаки повышенной частоты присутствия возбудителя при саркоидозе были отмечены для хламидий, боррелий, *Propionibacterium acnes* и даже *Helicobacter pylori*. Неоднозначные результаты были получены при изучении роли риккетсий [15].

Наиболее проработанной гипотезой о роли внутриклеточных патогенов стала концепция Треворы Маршалла, который предложил неординарный подход к лечению саркоидоза с использованием одного из сартанов (гипотензивных средств, обладающих противовоспалительным эффектом), а затем антибиотиков из группы тетрациклинов и макролидов [16]. Такой подход пока не получил всеобщего признания, но появились публикации из разных стран, относительно эффективности азитромицина при саркоидозе.

Еще большую интригу в учение о саркоидозе внесло изучение передачи саркоидоза в эксперименте и клинике. В Лондоне в контролируемых экспериментах нормальным мышам и мышам с иммунодефицитом внутрь с пищей, внутривенно или внутривенно вводились саркоидные гомогенаты в свежем виде, в виде супернатанта и свежего фильтрата супернатанта, а также те же препараты, но после автоклавирования или облучения $Co60$ ($2,5 MR$). В контрольных группах мышам вводили аналогичные гомогенаты без саркоидоза. Эпителиоидные гранулемы с наличием в них гигантских клеток образовались спустя 15 месяцев после введения саркоидных гомогенатов, но не образовались ни в одном случае введения несаркоидных гомогенатов, либо облученных или автоклавированных саркоидных гомогенатов. От мышей с саркоидными гранулемами удалось сделать последующий пассаж гомогенатом гранулематозной ткани. Спустя много месяцев у «привитых» мышей развились гранулемы. Исследование показало, фактор образования саркоидных гранул инактивируется при автоклавировании или облучении, но проходит через ультрафильтры ($0,2 \mu m$). Это может быть вирус или L-формы бактерий [17]. Греческие гистологи брали жидкость БАЛ от больных саркоидозом и вводили ее интратрахеально группе кроликов. Спустя 4 месяца после инокуляции жидкости у 13 развились неказеифицирующиеся гранулемы, сходные с теми, что встречаются у больных саркоидозом. У животных, которым вводили в трахею питьевую воду или стерилизованную жидкость БАЛ, не обнаружили этих патологических изменений. Авторы отметили, что жидкость БАЛ больных саркоидозом несет в себе агент, способный вызывать сходные изменения у кроликов. Однако микроскопия, посев и ПЦР исследования

не выявляли при этом присутствия *Mycobacterium tuberculosis* или *Mycobacterium avium* complexes [18]. При инокуляции мокроты и ЖБАЛ от больных саркоидозом здоровым мышам в подушечку задней конечности развивалось локальное легкое гранулематозное воспаление. Авторы заключили, что материал, полученный от больных саркоидозом, способен вызывать реакцию у организмов с нормальным иммунитетом, в какой-то мере контагиозен, хотя и в слабой степени [19].

Не менее интересны факты из клинической трансплантологии. Интернисты из Мичиганского университетского медицинского центра (Энн Арбор, США) описали первый случай рецидива саркоидоза с клинической симптоматикой, изменениями на рентгенограмме и патологическими изменениями у больного после двусторонней аллогенной пересадки легких [20]. В Нидерландах также наблюдали рецидив саркоидоза в пересаженном легком [21]. Эти факты можно объяснить свойствами организма хозяина, иммунологической реакцией. Однако развитие саркоидоза у реципиента органа, донором которого был больной саркоидозом, вновь наводят на мысль о возможной передаче этого заболевания от человека к человеку. В Дюссельдорфе (Германия) 34-летнему мужчине была проведена пересадка аллогенного костного мозга в связи с неходжкинской лимфомой. За 2 года до этого у его донора был диагностирован саркоидоз. Через 90 дней после пересадки у реципиента развился активный саркоидоз [22]. В университете Питсбурга было проведено ретроспективное изучение результатов трансплантаций легких, проведенных в 1991-1995 годы 30 больным с терминальной стадией саркоидоза. В 62,5% случаев при биопсии легких реципиентов были выявлены неказеифицирующиеся гранулемы, хотя рентгенологических признаков этого процесса не было [23]. При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было описано три случая развития саркоидоза у реципиента [24]. Пульмонологи из США описали случай развития гранулематозного пневмонита у пациента после пересадки костного мозга. Было установлено, что через год после взятия костного мозга у донора развился саркоидоз [25]. Японские исследователи описали развитие саркоидоза после аллогенной трансплантации костного мозга от донора, болевшего саркоидозом [26].

Большой вклад в понимание патогенеза саркоидоза внесли исследования медицинских генетиков. Достаточно много публикаций посвящено случаям семейного саркоидоза. В Германии семейный саркоидоз составил 7,5%, в Голландии — 16,3%, в Финляндии — 3,6-4,7%, в Японии — 2,9-4,3% случаев. Преобладали случаи заболеваний сестер и братьев, а также матери и ребенка [27]. В Республике Татарстан на октябрь 2004 года семейный саркоидоз был отмечен в 3% случаев. Под наблюдением находились отец и дочь, больные саркоидозом, брат и сестра, одна супружеская пара. Феномен семейного саркоидоза приводит нас к необходимости поиска конкретных генетических причин, среди которых получены убедительные данные по лейкоцитарным антигенам главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Доказана генетическая связь HLA класса I и II с вероятностью возникновения, клиническими проявлениями, тяжестью течения и исходом заболевания [28]. Полиморфизм генов фактора некроза опухоли (TNF- α) также влияет на вероятность возникновения саркоидоза. Установлена сильная корреляция между необычной аллелью TNF A II и узловой эритемой при саркоидозе, аллель TNF β (*) 1 является маркером затяжного течения саркоидоза. В рамках международного исследования ACCESS у 659 больных саркоидозом и 658 здоровых людей было исследовано 25 вариантов распределения 19 генов. Было отмечено, что вариант промотора TNF- α в позиции -308 был связан с развитием узловой эритемы у лиц



с белым цветом кожи. У женщин к этому добавлялся смежный ген лимфотоксина-альфа в интроне 1. Сочетание этих генов модифицировало кожные проявления саркоидоза [McDougal K.E. et al., 2009]. Ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) также влиял на характер проявлений саркоидоза. С 1990 года известен D/I полиморфизм гена АПФ и установлена корреляция между полиморфизмом этого генотипа и уровнем АПФ сыворотки крови. При аллели DD отмечен наибольший уровень, а гомозиготность по II аллели — наименьший. Гетерозиготные (DI) люди имеют средний уровень. Степень этого влияния различается в разных этнических популяциях. У больных саркоидозом и у членов их семей была установлена значительно более высокая частота DD генотипа АПФ I/D в сравнении с контрольной группой [Tahir M. et al., 2007].

Таким образом, современное понимание причины развития саркоидоза у человека тесно связано с теорией инфекционного триггера у генетически предрасположенных индивидуумов. Это делает целесообразным максимально возможную изоляцию больных саркоидозом от внутриклеточных патогенов, особенно при лечении системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами. В России первым шагом к этому стало упразднение VIII группы диспансерного учета в противотуберкулезных учреждениях и перевод больных под наблюдение врачей общей практики и участковых терапевтов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. *Amer. J. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2: 736–755.
- Саркоидоз: от гипотезы к практике. Под ред. А.А.Визеля. Казань: Издательство «Фэн» Академии наук РТ, 2004. 348 с.
- Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М.: Медицина, 1975. 175 с.
- Burnet F.M. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: Cambridge University Press, 1959. P.123–125.
- Mankiewicz E., van Walbeek R. Mycobacteriophages: their role in tuberculosis and sarcoidosis. *Arch. Environ. Health.* 1962; 5: 122–128.
- Костина З.И., Кольникова О.В., Хоровская Л.А. Особенности диагностики диффузных и генерализованных форм саркоидоза. Пульмонология 1992; 4, Приложение. — 3 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. Реф № 443.
- Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения. *Пробл. туб.* 1996; 6: 64–68.
- Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. и др. Репаративные реакции в легких при лечении экспериментального гранулематоза (саркоидоза). *Пульмонология* 2000; 1: 46–52.
- Озерова Л.В., Сафонова С.Г., Рыбакова Н.П. и др. Особенности течения саркоидоза у больных с персистированием зернистых форм микобактерий. *Пульмонология* 2000; 1: 53–56.
- Brown S.T., Brett I., Almenoff P.L. et al. Recovery of cell wall-deficient organisms from blood does not distinguish between patients with sarcoidosis and control subjects. *Chest.* 2003; 123: 2: 413–417.
- Drent M., Jacobs J.A., de Vries J. et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 6: 1338–1344.
- Борисов С.Е., Купавцева Е.А. Лечение саркоидоза. В сб.: Сборник научных трудов, посвященный 80-летию института. М.: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова, 1998. С.62–68.
- Визель А.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Визель Е.А. Оценка эффективности различных режимов лечения больных вновь выявленным саркоидозом в Республике Татарстан. *Пробл. туб.* 2006; 4: 19–23.
- Wells A.U., Hirani N. and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish

Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards. *Thorax* 2008; 63; v1–v58.

- Svensden C.B., Milman N., Nielsen H.W., Krogfelt K.A., Larsen K.R. A prospective study evaluating the presence of Rickettsia in Danish patients with sarcoidosis. *Scand J Infect Dis.* 2009 41(10): 745–52.
- Marshall T.G., Marshall F.E. Sarcoidosis succumbs to antibiotics-implications for autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2004; 3; 4: 295–300.
- Mitchell D.N. The nature and physical characteristics of a transmissible agent from human sarcoid tissue. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1976; 278: 233–248.
- Ikononopoulos J.A., Gorgoulis V.G., Kastrinakis N.G. et al. Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoidal patients and molecular diagnostic evaluation of the results. *In Vivo.* 2000; 14; 6: 761–765.
- Ikononopoulos J., Gazouli M., Dontas I., Sechi L., Lukas J.C., Balaskas C., Gorgoulis V., Kittas C. The infectivity of sarcoid clinical material and its bacterial content inoculated in CBA mice. *In Vivo.* 2006; 20(6B): 807–813.
- Martinez F.J., Orens J.B., Deeb M., Brunsting L.A., Flint A., Lynch JP 3rd. Recurrence of sarcoidosis following bilateral allogeneic lung transplantation. *Chest.* 1994; 106: 5: 1597–1599.
- Slebos D.J., Verschuuren E.A., Koeter G.H. et al. Bronchoalveolar lavage in a patient with recurrence of sarcoidosis after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 8: 1010–1013.
- Heyll A., Meckenstock G., Aul C. et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14: 1: 161–164.
- Nunley D.R., Hattler B., Keenan R.J. et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 1: 93–100.
- Bhagat R., Rizzieri D.A., Vredenburgh J.J., Chao N.J., Folz R.J. Pulmonary sarcoidosis following stem cell transplantation: is it more than a chance occurrence? *Chest.* 2004; 126: 2: 642–644.
- Sundar K.M., Carveth H.J., Gosselin M.V. et al. Granulomatous pneumonitis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 6: 627–630.
- Morita R., Hashino S., Kubota K., Onozawa M., Kahata K., Kondo T., Suzuki S., Matsuno Y., Imamura M., Asaka M. Donor cell-derived sarcoidosis after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43(6): 507–508.
- Pietinalho A., Ohmichi M., Hirasawa M. et al. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan — a comparative study. *Respir. Med.* 1999; 93: 6: 408–412.
- Morais A., Alves H., Lima B., Delgado L., Gonsalves R., Tafulo S. HLA class I and II and TNF-alpha gene polymorphisms in sarcoidosis patients. *Rev Port Pneumol.* 2008; 14(6): 727–746.
- McDougal K.E., Fallin M.D., Moller D.R., Song Z., Cutler D.J., Steiner L.L., Cutting G.R. Variation in the lymphotoxin-alpha/tumor necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(8):1921–1926.
- Tahir M., Sharma S.K., Ashraf S., Mishra H.K. Angiotensin converting enzyme genotype affects development and course of sarcoidosis in Asian Indians. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007; 24(2): 106–112.