

УДК 616-002.28-092

## Потенциальные инфекционные триггеры при саркоидозе

А.А. Визель, М.Э. Гурылева

Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

Саркоидоз – эпителиоидно-клеточный гранулематоз – болезнь с неизвестной причиной возникновения и прогрессирования. Представлен обзор литературы, посвященный предполагаемым вероятным факторам развития саркоидоза, – микобактериям, хламидиям, пропионибактериям, вирусам. Обсуждается роль этих пато-

генов как этиологических факторов и триггеров, меняющих иммунную реактивность макроорганизма. К возможным триггерам в развитии саркоидоза относят также применение противовирусных и иммуномодулирующих средств. Приведены факты передачи саркоидоза.

**Ключевые слова:** саркоидоз, этиология.

### Potential Infectious Triggers in Sarcoidosis

A.A. Vizel, M.E. Gurileva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Sarcoidosis – it is a systemic granulomatous disease, the cause and the factors leading to the disease progression are not known. The present literature review devoted to the presumptive factors that can be involved in the onset and progression of sarcoidosis such as mycobacteria, chlamydia, propionibacteria, viruses. The role of the above

pathogens as a probable causative agents as well as triggers that can affect the immunological reactivity of macroorganism is discussed. As a possible triggers in the onset of sarcoidosis the use of antivirals and immunomodulators is mentioned.

**Key words:** sarcoidosis, aetiology.

Саркоидоз – системный гранулематоз, характеризующийся накоплением во многих органах активированных CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и макрофагов с формированием несекретирующих эпителиоидно-клеточных гранулем.

Саркоидоз известен со второй половины XX века, однако этиология его остается до сих пор не установленной. В качестве предполагаемых причин

его развития рассматривается влияние многих инфекционных и неинфекционных факторов. Все они не противоречат тому факту, что эта болезнь возникает вследствие усиленного клеточного иммунного ответа (приобретенного, наследственного или обоих) к ограниченному классу антигенов или к собственным антигенам.

Известны *три* этиологических фактора, которые могут приводить к образованию гранулем:

- 1) микроорганизмы (бактерии, грибы и паразиты);
- 2) продукты растительного и животного происхождения (пыльца, споры, белки);
- 3) соединения металлов.

---

Контактный адрес:

Александр Андреевич Визель  
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49  
Казанский государственный медицинский университет,  
кафедра физиопульмонологии

Наряду с ними остается группа эпителиоидноклеточных гранулематозов неизвестной природы, к которым и относят саркоидоз [1].

В последнем международном соглашении по саркоидозу отмечено, что достоверных доказательств «заразности» саркоидоза нет. В то же время говорится, что саркоидная гранулема образуется в ответ на персистирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный иммунный ответ Th1-типа. Вследствие хронической стимуляции макрофаги выбрасывают медиаторы воспаления локально, что способствует скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и развитию структуры гранулемы [2, 3]. Эти данные косвенно указывают на наличие какого-то антигенного фактора, с которым организм больного саркоидозом ведет борьбу [4].

Не менее интригующи эксперименты, в которых от мышей с саркоидными гранулемами удалось сделать последующий пассаж гомогенатом гранулематозной ткани. Спустя несколько месяцев у «привитых» мышей развились гранулемы. Исследование показало, что фактор образования саркоидных гранулем инактивируется при автоклавировании или облучении, но проходит через бактериальные фильтры, что характерно для вирусов или сферопластов [5].

В Дюсельдорфе (Германия) была установлена передача саркоидоза от донора к реципиенту при пересадке костного мозга [6]. В Бостоне (США) описан случай развития саркоидоза у человека, которому пересадили печень [7]. Саркоидоз может рецидивировать в пересаженном легком [8]. Этот факт был доказан в большом мультицентровом исследовании [9].

## Микобактерии

Наиболее часто потенциальным этиологическим фактором, либо триггером, влияющим на иммунную реактивность макроорганизма, называют типичные и атипичные микобактерии – *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *BCG*), *M. avium complex* и *M. paratuberculosis*.

Патогистологическое сходство с туберкулезом легких – болезнью с известной микобактериальной этиологией – было причиной многих исследований роли *Mycobacterium tuberculosis* в этиологии саркоидоза. В пользу этой гипотезы свидетельствовало обнаружение в тканях, пораженных саркоидозом, альфа-эпсилон-диаминопимелиевой кислоты (DAP) и миколиевой кислоты. Эти соединения в норме отсутствуют в тканях млекопитающих, но характерны для некоторых видов бактерий, включая *M. tuberculosis* [10].

Используя стандартную микробиологическую технику, трудно выделить микобактерии из саркоидной ткани, хотя кислотоустойчивые микроорганизмы при этом идентифицировались неоднократно [11, 12].

Е. Mankiewicz и R. van Walbeek выявляли измененные формы микобактерий в саркоидной гранулеме [13]. Е. Mankiewicz [14] обнаружил микобактериофаги у пациентов как с туберкулезом, так и с саркоидозом. У пациентов с саркоидозом в отличие от больных туберкулезом не выявлено продукции нейтрализующих антифаговых антител.

Ф.М. Burnet [15] предполагал, что микобактерия может существовать как протопласт (иногда упоминаемый как L-форма), персистирующий как внутриклеточный организм в эпителиоидных клетках бесказеозных гранулем. В последующих исследованиях это описано не только в тканях внутренних органов [12, 16, 17], но и в крови [18, 19], коже [20], лаважной жидкости и в жидкости передней камеры глаза [21], которые были получены от больных саркоидозом. В большинстве случаев отмечено, что наиболее вероятным возбудителем была *M. tuberculosis* [18, 22].

Серия исследований, проведенных в Центральном НИИ туберкулеза РАМН, показала, что микобактерии определялись преимущественно при рецидивирующем течении саркоидоза с вовлечением в процесс других органов [23]. При микроскопии микобактерии были выявлены у 61,7% пациентов с саркоидозом, а при туберкулезе – в 57,3% случаев. Однако в том же институте ранее отмечалось отсутствие микобактериальных антигенов у пациентов с саркоидозом, реакции клеточного типа на антигены микобактерий не развивались, не было реакции на провокацию (подкожное введение туберкулина), а специфические антитела определялись лишь в 1/3 случаев.

Сотрудники Медицинской школы университета г. Хиросимы разработали «антиквеймовые» моноклональные антитела, которые реагировали с эпителиоидными клетками при саркоидозе, но не реагировали при туберкулезе [24]. Недавно появилась возможность определять антитела против очищенного корд-фактора (*trehalose-6,6'-dimycolate*, TDM) – наиболее антигенного компонента клеточной стенки возбудителя туберкулеза, очень удобного для быстрой серодиагностики туберкулеза легких. Во всех случаях предполагаемого туберкулеза глаз результат был положительным, тогда как при саркоидозе и болезни Бехчета – отрицательным [25].

Известно, что *полимеразная цепная реакция* (ПЦР) и ее модификации позволяют идентифицировать компоненты *M. tuberculosis* (ген иммуноген-

ного белка MPB64) и отличать их от компонентов *M. bovis* (IS6110). Амплификация IS6110 и 16S рибосомальной РНК обеспечивает возможность различия между *M. avium*, *Mycobacterium intracellulare* и *Mycobacterium paratuberculosis*. Однако применение этой методики при саркоидозе также дает неоднозначные результаты.

Сравнение биоптатов различных тканей, пораженных саркоидозом, включая легкие, лимфатические узлы, кожу и слизистую оболочку полости рта, по наличию в них микобактериальной 16S рРНК показало, что только в лимфатических узлах ее содержание выше, чем в контрольных образцах тканей без проявлений саркоидоза [26]. Исследования, в которых использовали метод liquid-phase mycobacterial rRNA hybridisation, также указывали на присутствие нуклеиновых кислот микобактерий [27].

В университете г. Афины (Греция) из 25 случаев гистологически и клинически подтвержденного саркоидоза в 9 методом ПЦР была обнаружена ДНК, относящаяся к комплексу *M. tuberculosis* [28].

Однако E. Richter и соавт. [29] не обнаружили ДНК микобактерий ни в экстракте из нормальной селезенки, ни в селезенке, пораженной саркоидозом. Более чем в половине работ с использованием ПЦР признаки наличия микобактерий туберкулеза встретились менее чем в 10% случаев. В материале, применяемом для проведения теста Квейма – Зильтцбаха, микобактериальная ДНК не обнаруживалась [27].

При ретроспективном анализе результатов исследования биоптатов, взятых у пациентов с гистологически подтвержденным легочным саркоидозом, в сравнении с данными контрольной группы (легочная аденокарцинома и эмфизема), когда исследование также проводилось посредством ПЦР, установлено, что ДНК *M. tuberculosis* присутствовала в 4 случаях из 33 при саркоидозе и в 1 случае из 21 в контрольной группе. Результаты этого исследования свидетельствуют против патогенетической роли *M. tuberculosis* в развитии саркоидоза [30].

В Новой Зеландии проводился поиск ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР в биоптатах тканей легких или лимфатических узлов, взятых у больных саркоидозом, у которых туберкулез был исключен, а также у пациентов с туберкулезом, бактериовыделение у которых было подтверждено результатами посева. Ни в одном случае саркоидоза ДНК *M. tuberculosis* обнаружена не была, тогда как присутствовала во всех случаях туберкулеза [31].

В Научно-исследовательском институте Борштеля (Германия) исследовалось наличие микобактерий в жидкости, полученной при бронхоальвео-

лярном лаваже у пациентов с туберкулезом, саркоидозом и здоровых людей. Во всех образцах, взятых у больных саркоидозом, ПЦР была отрицательной [32]. В Госпитале Авиценны (Франция) во всех случаях саркоидоза результат ПЦР был отрицательным, тогда как в материале, взятом у пациентов с активным туберкулезом, в подавляющем большинстве случаев результат был положительным [33].

По данным Медицинского центра Мак Клеллана (Арканзас, США), результаты ПЦР-диагностики во всех случаях нетуберкулезных гранулематозов были отрицательными [34]. В Медицинском университете Токио ПЦР-методом изучалось содержание ДНК микобактерий в биоптатах и операционном материале. Фрагменты ДНК *M. tuberculosis* встречались при саркоидозе реже, чем ДНК других возбудителей [35]. На Тайване в биоптатах кожи больных саркоидозом при исследовании методом ПЦР ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружена [36].

В Университете г. Грац (Австрия) при исследовании последовательностей ДНК, характерных для микобактериального 65 кД антигена, у пациентов с саркоидозом обнаружили фрагменты ДНК, характерные для *M. avium* и некоторых других нетуберкулезных микобактерий, тогда как данных за присутствие *M. tuberculosis* не выявлено [37]. По мнению ученых того же университета, системное гранулематозное воспаление в 1/3 случаев саркоидоза может быть вызвано микобактериями, не относящимися к *M. tuberculosis complex*, особенно при рецидиве саркоидоза после пересадки легких [38].

Результаты работы дерматологов Медицинской школы университета г. Бостона (США), основанные на ПЦР-диагностике, также не исключают роли *M. avium intracellulare*, *M. kansasii* и других нетуберкулезных микобактерий в патогенезе саркоидоза [39].

В тканях (фиксированных формалином в парафине), взятых в Греции у больных туберкулезом, саркоидозом и болезнью Крона, микобактериальную ДНК обнаружили в 59 из 75 образцов при типичном туберкулезе, *M. tuberculosis* и *M. paratuberculosis* – в 6 из 25 – при саркоидозе и в 7 из 20 – при болезни Крона [28].

Существует точка зрения, согласно которой иммуносупрессивное влияние глюкокортикоидов при лечении саркоидоза может способствовать развитию микобактериозов. В Институте патологии вооруженных сил США (Вашингтон) у больного саркоидозом, получавшего гормональную терапию, культуральным и ПЦР-методами были идентифицированы *M. avium intracellulare* [40].

Можно встретить работы, в которых во взаимоотношениях микобактерия–человек ведущая роль отводится макроорганизму. Иммунологические исследования показывают, что в регуляции гранулематозного воспаления при туберкулезе и саркоидозе участвуют разные клоны Т-лимфоцитов. У больных саркоидозом экспрессия  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -рецепторов была более характерна для  $\text{CD8}^+$ -Т-лимфоцитов, чем для  $\text{CD4}^+$ -Т-лимфоцитов, тогда как при туберкулезе наблюдалась обратная картина [41].

Ученые Медицинского центра Генри Форда (Детройт, Мичиган, США) отметили, что белок макрофагов человека (*human natural resistance-associated macrophage protein*, или *NRAMP1*), ассоциирован с восприимчивостью к туберкулезу некоторых популяций. При оценке полиморфизма гена *NRAMP1* у 157 афро-американцев, больных саркоидозом, и у 111 здоровых афро-американцев в отличие от больных туберкулезом каких-либо преобладающих вариантов генотипа *NRAMP1* при саркоидозе не выявлено. В то же время они предположили, что один из участков гена (CA)<sub>n</sub> имеет протективное свойство. Был сделан вывод о том, что в отличие от туберкулеза, при котором *NRAMP1* полиморфизм влияет на восприимчивость к туберкулезу, один из вариантов *NRAMP1* способен снижать вероятность развития саркоидоза [42].

Такая вариабельность положительных и отрицательных результатов является скорее всего следствием сочетания чувствительности использованных методик, большей или меньшей вероятности бактериального загрязнения материала и различий самих образцов.

Эпидемиологические исследования туберкулеза и саркоидоза в России, где заболеваемость туберкулезом в последние два десятилетия резко повысилась, показали, что параллелей в заболеваемости между этими нозологическими формами нет [43]. О том, что *M. tuberculosis* не является этиологическим фактором, свидетельствуют отсутствие сокращения распространенности саркоидоза во время снижения распространенности туберкулеза и лечебного эффекта противотуберкулезных препаратов при саркоидозе, высокая частота туберкулиновой анергии и редкость казеозного некроза в саркоидных гранулемах. Однако трудно полностью исключить тот факт, что у некоторых пациентов микобактерии явились триггером возникновения или прогрессирования саркоидоза.

Следовательно, вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения.

## Хламидии

Результаты некоторых исследований указывают на то, что *Chlamydothila pneumoniae* (ранее – *Chlamydia pneumoniae*) может являться микробным триггером для саркоидоза. Серологические исследования выявили определенную взаимосвязь между присутствием этого микроорганизма и саркоидозом [44].

Группа болгарских ученых установила, что при остром течении саркоидоза (артрит, иридоциклит, узловая эритема и другие кожные изменения) постоянно повышен титр антител к *C. pneumoniae*. У некоторых больных лечение кортикостероидами не приводило к улучшению, тогда как назначение макролидов существенно облегчало течение саркоидоза. Полученные данные свидетельствуют о том, что *C. pneumoniae* может быть причиной не только пневмонии, обострения бронхиальной астмы, но и остро текущего саркоидоза [45].

В университетском детском госпитале г. Вены (Австрия) описан случай развития некротизированных саркоидных гранул в легких у 14-летней девочки. После курса лечения макролидами в связи с выделением у ней *C. pneumoniae* симптомы болезни исчезли в течение нескольких недель. Этот инфекционный агент, видимо, обусловил формирование иммунного ответа, проявившегося некротизированными гранулами [46].

Однако не все авторы однозначно оценивают роль хламидий в этиопатогенезе саркоидоза. Так, исследователи Миланского университета (Италия) выявляли присутствие ДНК *C. pneumoniae* в тканях, пораженных саркоидозом, посредством двухступенчатой ПЦР. Результаты исследования не подтвердили присутствия хламидий в биоптатах, взятых у больных саркоидозом, что позволило отрицать прямое участие хламидий в патогенезе саркоидоза [30].

В Госпитале принца Чарльза (Брисбен, Австралия) ПЦР использовали для выявления *C. pneumoniae* в замороженных биоптатах тканей, пораженных саркоидозом. Исследовали биоптаты 20 больных саркоидозом и 17 здоровых людей. Во всех случаях ДНК хламидий отсутствовали. Результаты исследования свидетельствовали о том, что либо *C. pneumoniae* не участвует в патогенезе саркоидоза, либо, послужив фактором инициализации, после образования гранулем она отсутствует в выявляемых количествах [47].

В общей популяции большинства стран антитела к хламидиям широко распространены, то есть если *C. pneumoniae* и вовлечена в патогенез саркоидоза, фактор «хозяина» играет значительную роль в

защите большинства пациентов от болезни. Ибо саркоидоз развивается лишь у небольшого числа лиц, имеющих антитела к хламидиям.

В Великобритании пульмонологи опубликовали следующее наблюдение. У 2 больных саркоидозом, получавших стероидную терапию, развилась потенциально фатальная оппортунистическая инфекция, трудно отличимая от основного заболевания, но которая хорошо поддавалась антибактериальной терапии после того, как была диагностирована. Состояние иммунной системы при саркоидозе и дополнительное влияние на нее стероидной терапии, особенно на клеточный иммунитет, имеют реальное клиническое значение ввиду риска развития инфекции, вызванной внутриклеточными возбудителями, хотя и развивающейся относительно редко [48].

### Болезнь Лайма

Болезнь Лайма имеет много общих симптомов, сходных с саркоидозом (артралгия, общая слабость, сыпь, головная боль). В связи с идентификацией *Borrelia burgdorferi* как этиологического фактора болезни Лайма была высказана идея о возможном участии этого микроорганизма в этиологии и патогенезе саркоидоза. Гипотеза о связи саркоидоза и боррелиоза построена на географической распространенности и семейных проявлениях этих двух болезней [49].

Интересно следующее клиническое наблюдение. Мужчине с положительным титром антител к боррелиям, болью в суставах, узловатой эритемой и лихорадкой был назначен пенициллин. Несмотря на лечение у него развилась двусторонняя лимфаденопатия корней легких и диагностирован синдром Лёфгрена, после чего лечение пенициллином отменили. Позднее у больного развился нейроборрелиоз с высоким уровнем S-borrelia IgG. После лечения доксициклином симптомы исчезли, и уровень специфического IgG нормализовался [50].

Диагноз болезни Лайма подтверждается при сочетании клинического течения с наличием IgM- и IgG-антител к *B. burgdorferi* в крови пациентов. В Китае эти антитела обнаружены у 82% больных саркоидозом [51]. Однако при использовании ПЦР у серопозитивных больных саркоидозом ДНК *B. burgdorferi* была выявлена только у 8–15% [52].

В Японии серопозитивные лица, имевшие антитела к *B. burgdorferi*, чаще выявлялись у больных саркоидозом, чем у здоровых (32,6% против 4%). Исследователи изучили взаимосвязь между саркоидозом и клещевым боррелиозом в регионе Японии, для которого болезнь Лайма эндемична. На Хоккайдо провели лабораторные исследования у 46

больных с верифицированным саркоидозом и у 150 лиц контрольной группы. У 32,6% больных саркоидозом серологические исследования на *B. burgdorferi* оказались положительными, тогда как в контрольной группе – лишь у 4%.

Оказалось, что серопозитивных по боррелиозу людей, больных саркоидозом, в эндемичной зоне больше, чем в других регионах Японии, где болезнь Лайма неэндемична. Авторы отметили, что в эндемичных по боррелиозу регионах эта инфекция может быть ассоциирована с саркоидозом [53]. В последующих исследованиях в США [54], Италии [55] и Германии [56] обнаруживалось низкое количество серопозитивных к *B. burgdorferi* лиц, больных саркоидозом.

Это указывало на то, что в эндемичных по клещевому боррелиозу регионах присутствие боррелий может быть отчасти ассоциировано с саркоидозом. Однако вряд ли этот микроорганизм является единственной причиной саркоидоза.

### Пропионибактерии

Ранее *Propionibacterium acnes* считалась некоторыми учеными чуть ли не основным «претендентом» на место возможного возбудителя саркоидоза.

Бактерии-комменсалы кожи и кишечника здорового человека вызывают гранулематозную реакцию в эксперименте при введении их сенсибилизированным крысам [57] и кроликам [58]. *P. acnes* были выделены культуральным методом у 12 из 24 больных саркоидозом, а у 2 других пациентов – *P. granulosum*.

Кроме того, С. Abe и соавт. [59] выделили *P. acnes* из 78% биоптатов лимфатических узлов у японцев, больных саркоидозом. В Медицинском университете Токио с помощью ПЦР изучалось содержание ДНК микобактерий (6110 включение) и *P. acnes* (сегмент 16S рибосомальной РНК) в биоптатах и операционном материале лимфатических узлов, взятых у больных саркоидозом (15), туберкулезом (15) и лиц контрольной группы (15), больных раком желудка. У всех 15 больных туберкулезом, 3 больных саркоидозом и 1 раком желудка была обнаружена ДНК *M. tuberculosis*. Геномы *P. acnes* выявлены у 12 из 15 больных саркоидозом и только у 2 больных туберкулезом и у 3 больных контрольной группы. У 3 больных с отрицательным результатом исследования на ДНК *P. acnes* была обнаружена ДНК *P. granulosum*. Авторы пришли к выводу о том, что пропионибактерии являются более вероятной причиной саркоидоза, чем микобактерии [35].

Сопоставление результатов исследований в разных странах указывает на ассоциацию между про-

пионибактериями и саркоидозом. Недавно Y. Ebe и соавт. [60] обнаружили, что RP35, рекомбинантный белок, полученный из lambda gt-11 геномной ДНК *P. acnes*, вызывает пролиферацию мононуклеаров у некоторых больных саркоидозом и не вызывает у здоровых.

Антитела были обнаружены в сыворотке крови некоторых пациентов с саркоидозом и другими болезнями органов дыхания. Присутствие этих антител в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, было гораздо более специфичным для саркоидоза (IgA 39% против 3% в контроле; IgG 18% против 3% в контроле). Исследование роли этой группы микроорганизмов продолжается. Однако мы не встретили работ, посвященных вопросу лечения саркоидоза путем воздействия на пропионибактерии.

### Вирусы

По мнению французских пульмонологов, роль вирусов в развитии большинства хронических идиопатических поражений легких подтверждается результатами многих исследований. Обычно при идиопатическом фиброзирующем альвеолите описывали присутствие вируса гепатита С (его роль пока не доказана) и латентных вирусов, включая вирус Эпштейна–Барра и аденовирусы.

Латентные вирусы могут быть реактивированы в легких больных с иммунодефицитными состояниями, в том числе и ятрогенно обусловленными, что следует учитывать при прогрессировании болезни. Однако в опубликованных исследованиях результаты противоречивы, а клинические испытания некоторых противовирусных препаратов, в частности рибавирина, не дали положительных результатов.

При саркоидозе значение герпесвирусов человека HHV6 и HHV8 пока не доказано, как не доказана их роль в развитии ганглиоцитоза.

Вирусы могут воздействовать посредством нескольких механизмов. Вирусные протеины как антигены могут приводить к соответствующему иммунному ответу. Они могут также вести себя как трансактивирующие факторы контроля экспрессии различных генов, участвующих в иммунном ответе, клеточном росте или синтезе матричных белков [61].

В Великобритании оценивались восприимчивость альвеолярных макрофагов и Т-клеток больных саркоидозом к аденовирусам и возможность их использования при изучении генов регуляции цитокинов. Сравнивались образцы жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже от боль-

ных саркоидозом и здоровых. У больных саркоидозом в альвеолярных макрофагах и Т-клетках было обнаружено проявление аденовирусной трансгенности, тогда как у здоровых данный феномен не зарегистрирован.

Результаты исследования показали, что повышенная активность аденовирусных рецепторов и способность к поражению альвеолярных макрофагов и Т-клеток при саркоидозе могут иметь отношение к воспалительным явлениям в легких, в частности к повышению уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 [62].

Итальянские ученые изучали у 38 больных противовирусные антитела к вирусам краснухи, кори, Эпштейна–Барра, ВИЧ, цитомегало- и аденовирусам. Установлено, что все больные саркоидозом являлись серопозитивными к вирусу краснухи с гораздо более высоким уровнем титра антител, чем в популяции здоровых людей того же возраста [63].

В госпитале Университета Упсала (Швеция) оценивались уровни антител IgM к вирусу Коксаки В у больных саркоидозом и асбестозом. Антитела обнаружены у 61% больных саркоидозом, у всех больных асбестозом с доброкачественным плевральным выпотом и у 67% пациентов с асбестозом, проявлявшимся диффузным утолщением плевры.

У излеченных больных саркоидозом IgM к вирусу Коксаки В отсутствовал, а у здоровых лиц он был обнаружен только в 7% случаев. Поскольку вирус Коксаки В может играть роль неспецифического поликлонального стимулятора В-клеток, проведено аналогичное исследование уровней антител к вирусу краснухи и цитомегаловирусу, но достоверных различий таковых у здоровых не получено [64].

Сотрудниками Токийского медицинского колледжа (Япония) исследована роль латентной вирусной инфекции в развитии идиопатического фиброзирующего альвеолита, коллагенозов, саркоидоза и эмфиземы. В сыворотке крови определяли уровень IgG и фиксацию комплемента цитомегаловируса и капсидный антиген вируса Эпштейна–Барра, уровень IgG вируса простого герпеса, фиксацию комплемента аденовируса и титр ингибирования гемагглютинаина вируса парагриппа 3. Какой-либо связи присутствия изученных вирусов с саркоидозом не получено [65].

В Марбурге (Германия) у 1 больного саркоидозом из 5 была выявлена РНК вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) методом ПЦР, а у больных ГЛПС вирус установлен во всех 7 наблюдениях [66].

Встречается множество работ, посвященных возможной связи саркоидоза и вирусов герпеса

человека (ВГЧ). Известно, что ВГЧ способны вызывать образование гранулемы саркоидного типа [67]. Более того, у больных саркоидозом отмечен более высокий уровень антител против различных представителей семейства *Herpesviridae*, чем у здоровых людей [68].

В международном исследовании (Италия и Великобритания) с помощью метода ПЦР в материалах трансбронхиальной биопсии, образцах тканей лимфатических узлов, кожи и слизистой оболочки полости рта, пораженных саркоидозом, выявлено достоверно более высокое содержание ДНК ВГЧ-8, чем у здоровых людей [69]. Высказывалось предположение, что ВГЧ-8 – гамма-герпесвирус, связанный с развитием саркомы Капоши, по данным серологических и ДНК-исследований, может способствовать развитию саркоидоза. Однако сотрудники Национального института здоровья (штат Мэриленд, США) полагают, что пока такие утверждения недостаточно обоснованы [70].

В «British Journal of Dermatology» опубликованы результаты исследования, посвященного поиску взаимосвязи между саркоидозом и ВГЧ-8 у больных в разных регионах Африки, Индии и Франции. Использовалась ПЦР, позволяющая выявлять в биоптатах кожи и мононуклеарах периферической крови больных ДНК этого вируса. Исследование не позволило доказать связь саркоидоза с присутствием ВГЧ-8, зато была установлена географическая и социоэпидемиологическая вариабельность распространенности данного вируса с максимумом в Африке (в районе Сахары) и минимумом во Франции [71].

В двух других исследованиях, проведенных во Франции, не обнаружено ДНК этого вируса в саркоидных тканях [71, 72]. Интересно, что в Южной Африке серопозитивными в отношении ВГЧ-8 оказались 20% африканцев и только 5% белых [73]. Японские исследователи при изучении жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, посредством ПЦР отметили высокий уровень ДНК другого герпесвируса – ВГЧ-6 [74].

Если инфекция ВГЧ-8 связана с саркоидозом, то различия в частоте серопозитивных лиц должны соответствовать различиям в распространенности саркоидоза в разных этнических популяциях [10]. Высокий уровень современных иммунологических и вирусологических исследований может в ближайшие годы уточнить роль вирусов в патогенезе саркоидоза.

Вирусы могут играть патогенетическую роль в изменении иммунологической реактивности. Так, например, поскольку  $\alpha$ -интерферон является стимулятором дифференциации иммунного ответа по

Th1 типу, вирус гепатита С может смещать профиль содержания цитокинов к Th1. В пользу значимости баланса Th1/Th2 иммунного ответа свидетельствует работа, указывающая на развитие саркоидоза вследствие применения  $\alpha$ -интерферона при лечении гепатита С [75].

### **Антиретровирусные препараты**

При изучении роли вирусов в развитии саркоидоза некоторые авторы указали на потенциальную роль противовирусных препаратов. В Париже были отмечены 2 случая ВИЧ-инфекции, когда после высокоактивной антиретровирусной терапии, содержащей ингибиторы протеаз, на рентгенограммах выявилась мелкоочаговая диссеминация, а при гистопатологическом исследовании – неказеифицированные гранулемы. Это позволило предположить связь между саркоидной реакцией и перестройкой иммунитета под влиянием антиретровирусной терапии [76].

Описан также случай развития саркоидоза у больного после начала интенсивного антиретровирусного лечения, во время которого увеличилось количество CD4-клеток и уменьшилось содержание в них вирусов.

Ранее отмечалось усиление иммунного ответа на микобактерии и вирусы у ВИЧ-инфицированных после интенсивной антиретровирусной терапии. Полагают, что описанный случай саркоидоза – признак «болезни восстановления иммунитета» [77].

Ученые из Бруклина (США) также описали пациента, у которого антиретровирусная терапия привела к развитию саркоидоза [78].

Французские исследователи наблюдали случай саркоидоза, возникший спустя 2 мес после лечения интерлейкином-2 больного СПИДом, у которого на фоне антиретровирусной терапии уровень вирусов в плазме не определялся [30].

### **Интерфероны**

Можно встретить данные о том, что применение интерферонов при опухолевых и инфекционных болезнях коррелирует с развитием или обострением аутоиммунных феноменов и болезней, включая саркоидоз, вследствие сильного и комплексного влияния этих препаратов на иммунные реакции.

В Италии отмечен случай развития саркоидоза, возникшего на фоне лечения  $\beta$ -интерфероном множественной миеломы. В отличие от отмеченных ранее 8 случаев сочетания этих болезней, саркоидоз развился не до, а после возникновения и лечения миеломы [79]. В Италии отмечен также случай саркоидоза, развившегося на фоне лечения хронического миелолейкоза интерфероном  $\alpha$  [80].

Известно, что интерфероны участвуют в патогенезе саркоидоза. Для саркоидоза характерна активация легочных макрофагов  $\gamma$ -интерфероном.

Интерферон  $\alpha$  в настоящее время часто применяется при различных состояниях с терапевтической целью. Исследователи медицинского центра Университета Рочестера (США) наблюдали 50-летнюю женщину, у которой саркоидоз развился во время лечения интерфероном  $\alpha$  хронической миелоидной лейкемии. Активность саркоидоза у нее прямо коррелировала с дозой интерферона. Они предполагают, что интерферон  $\alpha$  оказался триггером проявлений саркоидоза вследствие своего иммуномодулирующего действия [81].

Сотрудники Онкологического центра в Нью-Йорке опубликовали наблюдение 29-летней пациентки, которая была госпитализирована в мае 1999 г. в связи с лихорадкой, полиартралгией и узловатой эритемой. За 4 нед перед этим она завершила годичный курс лечения интерфероном  $\alpha$ , в течение 6 мес из которого одновременно получала рибавирин для лечения гепатита С.

На рентгенограмме органов грудной клетки появилась лимфаденопатия корней легких без изменений их паренхимы. Трансбронхиальная аспирационная игольная биопсия лимфатического узла корня правого легкого позволила выявить саркоидные гранулемы. Пациентка получала преднизон по 40 мг/сут, что привело к быстрому уменьшению лихорадки и артралгии.

Таким образом, исследователи расценили лечение интерфероном как ятрогенную стимуляцию иммунопатогенеза саркоидоза [82].

Описание случая рецидивирующего саркоидоза у пациента при повторной трансплантации печени опубликовали сотрудники отделения патологии (Бостон, США). Примерно 2 мес после повторной пересадки печени реципиента лечили интерфероном  $\alpha$  по поводу гепатита С. Спустя 5 лет после этого у него развилась тяжелая печеночная недостаточность вследствие гепатита, и ему была сделана третья пересадка печени. В удаленной печени были обнаружены гистологические признаки саркоидоза [7].

В госпитале г. Ономиши (Япония) наблюдали 62-летнюю женщину, у которой развился саркоидоз после лечения интерфероном альфа-2а в течение 24 нед (общая доза – 522 млн. МЕ) по поводу хронического гепатита С. У нее развилась полная атриовентрикулярная блокада, а в легких – множественные бесказеозные гранулемы. По мнению авторов, лечение интерфероном может изменять клеточный иммунный ответ и стать причиной начала и прогрессирования саркоидоза [83].

Позднее описан подобный случай развития саркоидоза вследствие применения интерферона  $\alpha$  при лечении гепатита С [75]. Во Франции у 62-летней белой женщины, страдавшей хроническим гепатитом С, во время лечения интерфероном  $\alpha$  был диагностирован системный саркоидоз. По мнению исследователей, интерферон  $\alpha$  может быть экзогенным триггером, или фактором, способствующим развитию мультисистемного гранулематоза. В связи с этим все пациенты, получающие интерферон  $\alpha$ , нуждаются в тщательном наблюдении, поскольку аутоиммунное заболевание, вызванное этой терапией, не всегда разрешается после прекращения лечения [84].

В Гейдельберге (Германия) наблюдали 44-летнюю женщину, получавшую в течение года интерферон  $\alpha$  по поводу гепатита С. Через 3 мес после лечения у нее возник рецидив гепатита. Ей успешно проведено повторное лечение интерфероном  $\alpha$  в сочетании с рибавирином.

Во время противорецидивного лечения у больной развился гриппоподобный синдром (сухой кашель, одышка при нагрузке), что было расценено как типичная нежелательная реакция на лечение интерфероном  $\alpha$ . Поскольку кашель не проходил, были выполнены рентгенологическое исследование и биопсия, результаты которых указывали на наличие саркоидоза легких. После прекращения лечения интерфероном  $\alpha$  легочные симптомы исчезли, тогда как изменения на рентгенограмме остались.

Авторы отметили, что интерферон  $\alpha$  мог способствовать развитию и прогрессированию саркоидоза посредством активации клеточного иммунитета, и рекомендовали включить саркоидоз в перечень нежелательных реакций при лечении интерфероном  $\alpha$  [85].

Инфекционная природа саркоидоза обсуждается во многих работах. Однако для его лечения рекомендованы противовоспалительные и иммуносупрессивные средства, а в нашей стране – и антиоксиданты.

В Женевском университете (Швейцария) изучена гипотеза бактериальной природы кожного саркоидоза при применении антибиотиков. Трем пациентам с хроническим саркоидозом кожи, лечение которого традиционными методами без системных стероидов не дало положительных результатов, провели комбинированную антибиотикотерапию в течение 6 мес. Методом ПЦР вели поиск бактериальных ДНК и РНК в биоптатах кожи до и после антибактериального лечения. Использовали комбинацию кларитромицина (1 г/сут) и ципрофлоксацина (1 г/сут). У 2 больных динамики не наблюдалось, у одного пациента состояние ухудшилось. Во всех биоптатах кожи до и после лечения выявлялась бактериальная ДНК.

Исследование не позволило выявить связи между какой-либо бактериальной инфекцией и саркоидозом, хотя для достоверности результатов необходимо значительно увеличить число наблюдений [86].

В Бостоне (США) при аспирационной тонкоигольной биопсии у 22 больных саркоидозом было проведено микробиологическое исследование. Результат во всех случаях был отрицательным [87].

В Северной Каролине (США) в связи с дискуссией о роли бактерий в этиологии саркоидоза исследовали наличие бактериальной ДНК в гомогенате Квейма–Зильтцбаха. Для этого изучили два различных гомогената Квейма–Зильтцбаха и идентичный гомогенат из нормальной селезенки. Ни в одном случае методом ДНК-полимеразной реакции (выявление бактериальной рибосомальной 16S РНК) не было обнаружено бактериального загрязнения. Эти данные противоречат гипотезе о бактериальной этиологии саркоидоза [29].

### Заключение

Этиология саркоидоза пока остается неразгаданной. Наряду с версией антигенного бактериального или вирусного триггера рассматривается влияние таких факторов, как географическое положение, пыль, порошки металлов, стекловолокно, пыльца сосны. Исследуется частота саркоидоза у пожарников [88].

В этиологии и патогенезе саркоидоза рассматриваются проблемы ятрогении. Французские ученые

определили перечень часто встречающихся ревматоидных состояний, вызванных лекарствами:

1) артикулярные и периартикулярные проявления, вызванные фторхинолонами, нестероидными противовоспалительными препаратами, инъекциями кортикостероидов и ретиноидов;

2) мультисистемные проявления, такие, как красная волчанка и артрит, обусловленные вакцинацией, введением вакцины БЦЖ и цитокинов;

3) вызванные лекарствами нарушения метаболизма костей (остеопороз при лечении кортикостероидами, остеомалация и остеонекроз, вызванные лекарственными средствами);

4) ятрогенный комплекс регионарных болевых синдромов.

С внедрением в практику новых методов лечения, таких, как рекомбинантные цитокины и антиретровирусные препараты, частота ятрогенных ревматоидных состояний, вероятно, возрастет [89].

Представленные сведения могут помочь врачам и ученым, исследующих вопросы саркоидоза, быть внимательнее в описанных ситуациях, а возможно, подтолкнуть их к поиску причин возникновения и прогрессирования саркоидоза.

Современное понимание проблемы саркоидоза хорошо отражает публикация сотрудников Госпиталя Джона Хопкинса (Балтимор, США), которые полагают, что это заболевание полиэтиологично и что сочетание наследственных факторов, воздействие окружающей среды и инфекционные агенты могут обуславливать особенный иммунный ответ, который проявляется как саркоидоз [90].

### Литература

1. Popper H.H. Differential diagnosis and etiology of epithelioid cell granulomatosis of the lung. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2000;84:118-28.
2. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., et al. Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16 (2):149-73.
3. Jones P.D., Gibson P.G., Henry R.L. The prevalence of asthma appears to be inversely related to the incidence of typhoid and tuberculosis: hypothesis to explain the variation in asthma prevalence around the world. *Med Hypotheses* 2000;55 (1):40-2.
4. Moller D.R. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18 (4):695-706.
5. Mitchell D.N. The nature and physical characteristics of a transmissible agent from human sarcoid tissue. *Ann NY Acad Sci* 1976;278:233-48.
6. Heyll A., Meckenstock G., Aul C., et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14 (1):161-4.
7. Hunt J., Gordon F.D., Jenkins R.L., et al. Sarcoidosis with selective involvement of a second liver allograft: report of a case and review of the literature. *Mod Pathol* 1999;12 (3):325-8.
8. Judson M.A. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999;115 (4):1158-65.
9. ACCESS Research Group: Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol* 1999;52 (12):1173-86.
10. McGrath D.S., Goh N., Foley P.J., du Bois R.M. Sarcoidosis: genes and microbes – soil or seed? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18 (2):149-64.
11. Vanek J., Schwarz J. Demonstration of acid-fast rods in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1970;101 (3):395-400.
12. Cantwell A.R.Jr. Histologic observations of variably acid-fast pleomorphic bacteria in systemic sarcoidosis: a report of 3 cases. *Growth* 1982;46 (2):113-25.
13. Mankiewicz E., van Walbeek R. Mycobacteriophages: their role in tuberculosis and sarcoidosis. *Arch Environ Health* 1962;5:122-8.

14. Mankiewicz E. On the aetiology of sarcoidosis. *Canada Med Assoc J* 1963;88:593-5.
15. Burnet F.M. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: Cambridge University Press; 1959.
16. Mattman L.H. Cell wall-deficient forms of mycobacteria. *Ann N Y Acad Sci* 1970;174 (2):852-61.
17. Moscovic E.A. Sarcoidosis and mycobacterial L-forms. A critical reappraisal of pleomorphic chromogenic bodies (Hamazaki corpuscles) in lymph nodes. *Pathol Annu* 1978;13:69-164.
18. Almenoff P.L., Johnson A., Lesser M., Mattman L.H. Growth of acid fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996;51 (5):530-3.
19. Judge M.S., Mattman L.H. Cell wall deficient mycobacteria in tuberculosis, sarcoidosis and leprosy. In: Domingue G.J., editor. *Cell wall deficient bacteria*. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley;1982. p. 257-98.
20. Graham D.Y., Markesich D.C., Kalter D.C. Isolation of cell wall-deficient acid fast bacteria from skin lesions in patients with sarcoidosis. In: Grassi C., Rizzato G., Pozzi E., editors. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier;1998. p.161-4
21. Barth C.L., Judge M.S., Mattman L.H., Hessburg P.C. Isolation of an acid-fast organism from the aqueous humour in a case of sarcoidosis. *Henry Ford Hospital Medical Journal* 1979;27:127-33.
22. Alavi H.A., Moscovic E.A. Immunolocalization of cell-wall-deficient forms of *Mycobacterium tuberculosis* complex in sarcoidosis and in sinus histiocytosis of lymph nodes draining carcinoma. *Histol Histopathol* 1996;11 (3):683-94.
23. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического
24. Ishioka S., Wiwien H.W., Hiyama K., et al. New monoclonal antibodies against the epithelioid cells in sarcoid granulomas. *Exp Lung Res* 1999;25 (8):663-70.
25. Sakai Ji. J., Matsuzawa S., Usui M., Yano I. New diagnostic approach for ocular tuberculosis by ELISA using the cord factor as antigen. *Br J Ophthalmol* 2001;85 (2): 130-3.
26. Di Alberti L., Piattelli A., Artese L. et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet* 1997;350:1655-61.
27. Mitchell I.C., Turk J.L., Mitchell D.N. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridization. *Lancet* 1992;339:1015-7.
28. Ikonomopoulos J.A., Gorgoulis V.G., Zacharatos P.V., et al. Multiplex polymerase chain reaction for the detection of mycobacterial DNA in cases of tuberculosis and sarcoidosis. *Mod Pathol* 1999;12 (9):854-62.
29. Richter E., Kataria Y.P., Zissel G., et al. Analysis of the Kveim-Siltzbach test reagent for bacterial DNA. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159 (6):1981-84.
30. Blasi F., Rizzato G., Gambacorta M., et al. Failure to detect the presence of *Chlamydia pneumoniae* in sarcoid pathology specimens. *Eur Respir J* 1997;10 (11):2609-11.
31. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax* 1998;53 (10):871-4.
32. Richter E., Greinert U., Kirsten D., et al. Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:375-80.
33. Vokurka M., Lecossier D., du BOIS R.M., et al. Absence of DNA from mycobacteria of the *M. tuberculosis* Complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1000-3.
34. Salian N.V., Rish J.A., Eisenach K.D., et al. Polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium tuberculosis* in histologic specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1150-5.
35. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999;354:120-3.
36. Chao S.C., Yan J.J., Lee J.Y. Cutaneous sarcoidosis among Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2000;99:317-23.
37. Popper H.H., Klemen H., Hoefler G., Winter E. Presence of mycobacterial DNA in sarcoidosis. *Hum Pathol* 1997;28:796-800.
38. Klemen H., Husain A.N., Cagle P.T., et al. Mycobacterial DNA in recurrent sarcoidosis in the transplanted lung – a PCR-based study on four cases. *Virchows Arch.* 2000;436:365-9.
39. Li N., Bajoghli A., Kubba A., Bhawan J. Identification of mycobacterial DNA in cutaneous lesions of sarcoidosis. *J Cutan Pathol* 1999;26:271-8.
40. Morrison A., Gyure K.A., Stone J., et al. Mycobacterial spindle cell pseudotumor of the brain: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1294-9.
41. Biyoudi-Vouenze R., Cadranel J., Valeyre D., et al. Expression of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptors on alveolar lymphocytes from patients with pulmonary granulomatous diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1376-80.
42. Maliarik M.J., Chen K.M., Sheffer R.G., et al. The natural resistance-associated macrophage protein gene in african americans with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:672-5.
43. Борисов С.Е. Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение) [диссертация]. Москва; 1995.
44. Puolakkainen M., Campbell L.A., Kuo C.C., Leinonen M., Gronhagen-Riska C., Saikku P. Serological response to *Chlamydia pneumoniae* in patients with sarcoidosis. *J Infect* 1996; 33:199-205.
45. Frangova Youroukova V., Ivanov St., Popov G. *Chlamydia pneumoniae* and respiratory tract diseases in Bulgaria. *Eur resp J* 1997;10 (Suppl 25). Ref N 2096:322-3S.
46. Tauber E., Wojnarowski C., Horcher E., et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis in a 14-yr-old female. *Europ Respir J* 1999;13 (3):703-5.
47. Mills G.D., Allen R.K., Timms P. *Chlamydia pneumoniae* DNA is not detectable within sarcoidosis tissue. *Pathology* 1998;30:295-8.

48. Sadikot R.T., Dore P., Arnold A.G. Sarcoidosis and opportunistic infections. *South Med J* 2001;94:75-7.
49. Jacob F. Could *Borrelia burgdorferi* be a causal agent of sarcoidosis? *Med Hypotheses* 1989;30:241-3.
50. Klint H., Siboni A.H. Borreliosis associated with Lofgren's syndrome. *Ugeskr Laeger* 2000;162:4154-5.
51. Hua B., Li Q.D., Wang F.M., Ai C.X., Luo W.C. *Borrelia burgdorferi* infection may be the cause of sarcoidosis. *Chin Med J* 1992;105:560-3.
52. Lian W., Luo W. *Borrelia burgdorferi* DNA in biological samples from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction technique. *Chin Med Set J* 1995;10:93-5.
53. Ishihara M., Ohno S., Ono H. Seroprevalence of anti-Borrelia antibodies among patients with confirmed sarcoidosis in a region of Japan where Lyme borreliosis is endemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:280-4.
54. Morris J.T., Longfield R.N. Sarcoidosis and ELISA for *Borrelia burgdorferi*. *South Med J* 1994;87:590-1.
55. Arcangeli G., Calabro S., Cisko P., et al. Determination of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994;11:32-3.
56. Martens H., Zollner B., Zissel G., et al. Anti-*Borrelia burgdorferi* immunoglobulin seroprevalence in pulmonary sarcoidosis: a negative report. *Eur Respir J* 1997;10:1356-8.
57. Yi E.S., Lee H., Suh Y.K., et al. Experimental extrinsic allergic alveolitis and pulmonary angiitis induced by intratracheal or intravenous challenge with *Corynebacterium parvum* in sensitized rats. *Am J Pathol* 1996;149:1303-12.
58. Ichiyasu H., Suga M., Matsukawa A., et al. Functional roles of MCP-1 in Propionibacterium acnes-induced, T cell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *J Leukoc Biol* 1999;65:482-91.
59. Abe C., Iwai K., Mikami R., Hosoda Y. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1984;256:541-7.
60. Ebe Y., Ikushima S., Yamaguchi T., et al. Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from *Propionibacterium acnes* DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:256-65.
61. Nunes H., Deny P., Raphael M., Valeyre D. Chronic infiltrative lung disease and viruses. *Rev Mal Respir* 2001;18:247-55.
62. Conron M., Bondeson J., Pantelidis P., et al. Alveolar macrophages and T cells from sarcoid, but not normal lung, are permissive to adenovirus infection and allow analysis of NF-kappaB-dependent signaling pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:141-9.
63. Rottoli P., Bianchi Bandinelli M.L., Rottoli L., et al. Sarcoidosis and infections by human lymphotropic viruses. *Sarcoidosis* 1990;7 (1):31-3.
64. Hillerdal G., Frisk G., Nettelbladt O., Diderholm H. High frequency of IgM antibodies to Coxsackie B virus in sarcoidosis patients and patients with asbestos-related lesions. *Sarcoidosis* 1992;9:39-42.
65. Yonemaru M., Kasuga I., Kusumoto H., et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997;10:2040-5.
66. Heiske A., Anheier B., Pilaski J., et al. A new Clethrionomys-derived hantavirus from Germany: evidence for distinct genetic sublineages of Puumala viruses in Western Europe. *Virus Res* 1999;61:101-12.
67. Redondo P., Espana A., Sola J., et al. Sarcoid-like granulomas secondary to herpes simplex virus infection. *Dermatology* 1992;185:137-9.
68. Mitchell D.N., McSwiggan D.A., Mikhail J.R., et al. Antibody to herpes-like virus in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:880-2.
69. Alberti L.D., Piattelli A., Artese A., et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet* 1997;350:1655-61.
70. Blauvelt A. The role of human herpesvirus 8 in the pathogenesis of Kaposi's Sarcoma. *Adv Dermatol* 1999;14:167-207.
71. Lebbe C., Agbalika F., Flageul B., et al. No evidence for a role of human herpesvirus type 8 in sarcoidosis: molecular and serological analysis. *Brit J Dermatol* 1999;141:492-6.
72. Belec L., Mohamed A.S., Lechapt-Zalcman E., et al. Lack of HHV-8 DNA sequences in sarcoid tissues of French patients. *Chest* 1998;114:948-9.
73. Jaffe H.W., Pellett P.E. Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma-some answers, more questions. *N Engl J Med* 1999;340:1912-3.
74. Nagate A., Ohyashiki J.H., Kasuga I., et al. Detection and quantification of human herpesvirus 6 genomes using bronchoalveolar lavage fluid in immunocompromised patients with interstitial pneumonia. *Int J Mol Med* 2001;8:3779-83.
75. Hoffmann R.M., Jung M.C., Motz R., et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:1058-63.
76. Naccache J.M., Antoine M., Wislez M., et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:2009-13.
77. Mirmirani P., Maurer T.A., Herndier B., et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: A manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:285-6.
78. Gomez V., Smith P.R., Burack J., et al. Sarcoidosis after antiretroviral therapy in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2000;31:1278-80.
79. Bobbio-Pallavicini E., Valsecchi C., Tacconi F., et al. Sarcoidosis following beta-interferon therapy for multiple myeloma. *Sarcoidosis* 1995;12:140-2.
80. Fiorani C., Sacchi S., Bonacorsi G., Cosenza M. Systemic sarcoidosis associated with interferon- $\alpha$  treatment for chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2000;85:1006-7.
81. Pietropaoli A., Modrak J., Utell M. Interferon-alpha therapy associated with the development of sarcoidosis. *Chest* 1999;116:569-72.

- 
82. Van der Els N.J., Gerdes H. Sarcoidosis and IFN-alpha Treatment. *Chest* 2000;117:294.
  83. Teragawa H., Hondo T., Takahashi K., et al. Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C. *Intern Med* 1996;35:19-23.
  84. Cacoub P., Sbai A., Frances C., et al. Systemic sarcoidosis during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:364-6.
  85. Pohl J., Stremmel W., Kallinowski B. Pulmonal sarcoidosis: A rare side effect of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C infection. *Z Gastroenterol* 2000;38:951-5.
  86. Toutous-Trellu L., Ninet B., Rohner P., et al. Three cases of cutaneous sarcoidosis: search for bacterial agent by the 16S RNA gene analysis and treatment with antibiotics. *Dermatology* 2000;200:342-5.
  87. Tambouret R., Geisinger K.R., Powers C.N., et al. The clinical application and cost analysis of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of mass lesions in sarcoidosis. *Chest* 2000;117:1004-11.
  88. Prezant D.J., Dhala A., Goldstein A., et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York city firefighters. *Chest* 1999;116:1183-93.
  89. Vergne P., Bertin P., Bonnet C., et al. Drug-induced rheumatic disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;23:279-93.
  90. Johns C.J., Michele T.M. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:65-111.