

В. Е. КАЗМИРЧУК<sup>1</sup>, В. В. ЦАРИК<sup>2</sup>, Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, М. И. ИЩЕНКО<sup>2</sup> (Киев)

### САРКОИДОЗ – ГРАНУЛЕМАТОЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

<sup>1</sup>Институт иммунологии и алергологии, <sup>2</sup>кафедра клинической иммунологии и алергологии с секцией медицинской генетики (зав. – д-р мед. наук А. И. Курченко) Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца <tsarykv@me.com>

*Диагностические критерии саркоидоза предложены в 60-х годах XX ст., однако до сих пор проблема остаётся сложной для понимания разными специалистами и своевременного установления диагноза. Развитие лабораторной диагностики вирусных инфекций и внедрение в практику здравоохранения полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило значительно улучшить диагностику герпетических инфекций, раскрыть ранее неизвестную этиологию многих заболеваний: саркоидоза (гранулематоз), мигрени, рассеянного склероза, кистозного внутриутробного поражения мозга, судорожного синдрома, лимфогранулематоза и др. Саркоидоз – синдромокомплекс, т. е. совокупность клинических проявлений, симптомов (слабость, одышка, покашливание, тяжесть за грудиной), лабораторных, рентгенологических и патогистологических данных, которые позволяют врачу установить диагноз, сделать прогноз и разработать лечебную тактику. Чаще всего при саркоидозе поражаются лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы. В течение 2011–2013 гг. из 2930 иммунологически обследованных лиц, направленных для верификации диагноза, у 146 был диагностирован саркоидоз. Первично таким больным были установлены различные диагнозы – хроническое обструктивное заболевание лёгких, пневмония, туберкулёз, рак лёгких. У больных саркоидозом чаще всего обнаруживали вирусы EBV и HHV-6. Нами впервые в 2003 г. как этиологический фактор саркоидоза описан вирус Эпштейна – Барра, а также предложена гипотеза иммунопатологии саркоидоза и принципы подбора иммунотерапии с разрешением гранулематозного процесса в 92 % случаев. Впоследствии о подобной ассоциации и о связи с вирусами HHV-6, HHV-8, VZV сообщили и другие исследователи.*

---

**Ключевые слова:** гранулематоз, саркоидоз, герпесвирусы, иммунотерапия.

---

**Вступление.** В последние годы значительно изменился спектр патологии человека. Исчезла или редко встречается классическая клиническая картина сепсиса, ревматизма, реже – стафилококковая, стрептококковая инфекция в вариантах, описанных в учебниках 80–90-х годов. Вместе с тем чаще наблюдаются случаи клинических проявлений герпесвирусных инфекций, ранее сопровождавших только тяжёлую супрессию иммунной системы (при иммунодепрессивной терапии, СПИДе и др.).

Причины таких изменений, по нашему мнению, следующие:

1. Широкое и повсеместное применение антибиотиков, которые в большинстве случаев уничтожают внеклеточную бактериальную флору.
2. Широкое использование нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающих естественную сопротивляемость организма за счёт нарушения иммунного ответа.
3. Антигистаминные средства, угнетающие иммунное воспаление, которые широко рекламируют и используют больные без назначения врача.
4. Повышение активности солнечного излучения, катастрофа на ЧАЭС, вследствие чего уменьшилось количество и функциональная активность врождённых факторов защиты от внутриклеточных патогенов.
5. Большая распространённость грибковой инфекции после длительной антибиотикотерапии, гормональных мазей и других лекарственных средств.
6. Стресс и другие психоэмоциональные нагрузки способствуют уменьшению количества NK- и TNK-клеток.

Первое место среди внутриклеточных патогенов занимают герпесвирусные инфекции. Важнейшим свойством герпесвирусов является пожизненная их персистенция в иммунокомпетентном организме. Вероятно, повышение частоты заболеваний, вызванных оппортунистическими вирусами, связано с развитием иммунодепрессии на фоне увеличения антигенной и психоэмоциональной нагрузки на организм человека.

Развитие лабораторной диагностики вирусных инфекций и внедрение в практику здравоохранения методов иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволили значительно улучшить диагностику герпетических инфекций.

Появилась возможность раскрыть ранее неизвестную этиологию многих заболеваний: мигрени, рассеянного склероза, кистозного внутриутробного поражения мозга, судорожного синдрома, лимфогранулематоза, саркоидоза (гранулематоз) и др.

**Историческая справка** Первый случай саркоидоза был описан в Лондоне хирургом-дерматологом Джонатаном Хатчинсоном в 1877 г. у больного 53 лет с большими безболезненными пурпурными дисками на коже рук и ног. Позже он также описал другую пациентку – 64-летнюю женщину, история болезни которой легла основу описания классического хронически текущего саркоидоза с поражением кожи: «Множественность пятен, они встречаются группами, имеют двухстороннюю симметрию, не имеют тенденции к изъязвлению или образованию корок, эти признаки отличают эту болезнь от *lupus vulgaris*».

В 1889 г. Эрнест Бенье (Франция), наблюдая больного с пурпурно-фиолетовым отёком носа, сопровождавшимся эрозией слизистой оболочки, и серовато-синим отёком ушей и пальцев, предложил термин *lupus pernio*. Норвежский дерматолог Цезарь Бёк в 1889 г. на основании гистологического исследования изменённой кожи назвал болезнь «множественным доброкачественным саркоидозом кожи». Он также обратил внимание на вовлечение в процесс многих органов – кожи, слизистых оболочек и лёгких. К. Ф. Хеерфордт описал классическое сочетание увеита, лихорадки, увеличения околоушных желёз с параличом VII пары черепных нервов или без него. Шведский пульмонолог Свен Лёфгрен установил, что сочетание узловой эритемы и двухсторонней лимфаденопатии корней лёгких является ранней острой формой саркоидоза. Он также отметил гистологический признак – неказеифицирующуюся гранулёму. В 1944 г. Рейснер отметил, что у 60 % больных саркоидозом была отрицательная туберкулиновая реакция. Норвежский дерматолог Мортен Квейм обнаружил, что внутрикожное введение обработанной высокой температурой суспензии из лимфатических узлов, поражённых саркоидозом, вызывает образование мелких узелков. В те годы саркоидоз был альтернативным диагнозом туберкулёза. Больных, у которых наблюдалась нетипичная клиническая картина туберкулёза, устанавливали диагноз саркоидоза.

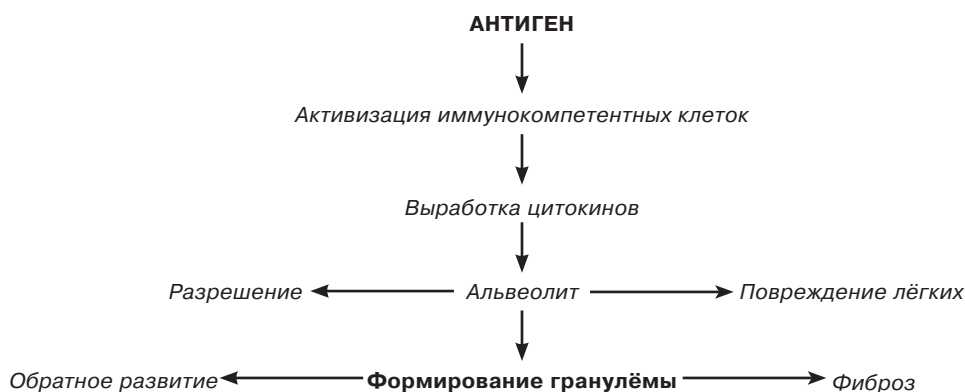
**Определение.** *Саркоидоз, или гранулематоз*, – системное, иммунозависимое заболевание с образованием в поражённых органах продуктивного гранулематозного воспаления.  
**Этиология и патогенез** Клиническая картина саркоидоза зависит от локализации патологического процесса. Чаще всего поражаются лёгкие и медиастинальные лимфатические узлы. При генерализованной форме гранулематозный процесс развивается в печени, селезёнке, костях, слёзных и слюнных железах, коже и ЦНС [25].

Частота саркоидоза в мире колеблется от 11 до 640 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость в Украине составляет от 2–3 до 17 случаев на 100 000 населения. Такой разброс колебаний свидетельствует о низком уровне идентификации этой болезни в разных странах. Саркоидоз чаще всего выявляют у лиц 25–40 лет; у детей заболевание встречается редко.

Течение заболевания может быть различным: от бессимптомного, на фоне выраженных патологических изменений на рентгенограмме грудной клетки, до прогрессирующей полиорганной недостаточности с неблагоприятным исходом. По данным зарубежных авторов, существуют две различные формы течения саркоидоза у детей. Описаны единичные случаи саркоидоза у детей [33]. У детей

старшего возраста саркоидоз протекает в виде генерализованного процесса, проявляется как у взрослых, чаще всего с внутригрудной аденопатией и лёгочной инфильтрацией (сх. 1).

Схема 1. Современное представление о механизмах развития саркоидоза



**Результаты и их обсуждение.** Исследование генов, участвующих в развитии саркоидоза, было направлено на гены HLA-системы [25]. Например, обследование больных, включённых в многоцентровое эпидемиологическое исследование саркоидоза в США (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis), показало, что HLA-DRB1\*1101 и HLADPB1\*0101 аллели являются факторами риска развития болезни [38].

При исследовании, проведённом в США, выявлено, что среди темнокожих больных саркоидозом восприимчивость или устойчивость к болезни может быть связана с определёнными HLA-DQB1 аллелями гена [40].

В настоящее время доказана персистенция причиннозначимого вируса группы герпеса при неадекватном иммунном ответе на него, которая вызывает гранулематозный процесс и развитие необратимого фиброза [48]. Гранулёма состоит из макрофагов, фибробластов, лимфоцитов. Возможно обратное её развитие спонтанно или в результате адекватной терапии. При неблагоприятном течении заболевания развивается фиброз. Основную роль в патогенезе гранулематозного процесса играет реакция гиперчувствительности замедленного типа. Системное поражение при саркоидозе характеризуется повышенным иммунным ответом Т-хелперов I типа, который приводит к неконтролируемому образованию гранулёмы в активный период болезни. Макрофаг инициирует воспалительную реакцию, презентуя антиген Т-хелперам и продуцируя цитокины (ИЛ-6, М-КСФ,  $\gamma$ -ИФН). Альвеолярные макрофаги больных саркоидозом продуцируют большое количество фактора некроза опухоли. Гранулёма инфильтрирована Т-хелперами, которые секретируют  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2, и имеет Th1 профиль цитокинов. Бронхолаважная жидкость при саркоидозе содержит повышенное количество CD-4+ лимфоцитов, соотношение CD-4+/CD-8+ лимфоцитов достигает 5–15. Инфильтрация ткани CD-4+ Т-лимфоцитами происходит в лимфатических узлах, селезёнке, коже, слюнных железах и других органах [14, 31].

От локальной продукции цитокинов зависит характер развития болезни. При поражении лёгких альвеолярные макрофаги продуцируют ИЛ-12, который стимулирует выработку  $\gamma$ -ИФН и пролиферацию «наивных» Т-хелперов в Т-хелперы I типа. Преобладание продукции  $\gamma$ -ИФН и вследствие этого активизация Т-хелперов I типа препятствуют избыточной пролиферации и способствуют благоприятному исходу. Активизация выработки ИЛ-2 Т-лимфоцитами инициирует гиперчувствительность ткани лёгкого и развитие альвеолита [32]. Исход альвеолита зависит от генетической предрасположенности человека. При активизации

T-хелперов II типа и выработке ИЛ-4 может развиваться эозинофильный инфильтрат, характерный для бронхиальной астмы, аспергиллёза или синдрома Лёффлера. При другом генотипе (как в описанном случае) активизация T-хелперов II типа и продукция ИЛ-4 способствуют пролиферации фибробластов, чрезмерной продукции коллагена, приводящей к фиброзу [10, 50].

**Варианты течения саркоидоза**

*Саркоидоз* – синдромокомплекс, т. е. совокупность клинических проявлений, симптомов (слабость, одышка, покашливание, тяжесть за грудиной), лабораторных, рентгенологических и патогистологических данных, которые позволяют врачу установить диагноз, сделать прогноз и выбрать лечебную тактику. Чаще всего поражаются лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы.

**Клиническое наблюдение 1.** У ребёнка 5 лет двухстороннюю аденопатию и паренхиматозную инфильтрацию врачи по месту жительства расценили как пневмонию. Проводили дифференциальную диагностику с туберкулёзом, но нетипичная локализация, отрицательная проба Манту и отсутствие в мокроте *M. tuberculosis* стали основанием для фтизиатра исключить этот диагноз. Мы обратили внимание на то, что при отсутствии каких-либо клинических проявлений инфильтративные процессы в лёгких прогрессировали и уменьшались проявления аденопатии. Процесс в лёгких напоминал лимфопролиферативный (лимфогранулематоз?). Инфильтративные элементы располагались в IV–V, VII–IX сегментах лёгких, что типичнее для саркоидоза (доброкачественное лимфопролиферативное заболевание), чем для лимфогранулематоза. Лихорадка и паротит, незначительная эффективность предыдущей терапии ацикловиром могли свидетельствовать о вирусном поражении. Инфекционисты высказали мнение об аутоиммунной природе заболевания.

Не исключая возможности вирусной этиологии патологического процесса, мы обследовали ребёнка на вирус Эпштейна – Барра (ВЭБ), для которого также характерно лимфопролиферативное поражение. Были выявлены антитела к раннему антигену ВЭБ (IgG EA-EBV), в динамике титры антител нарастали. Наличие этих антител и низкий уровень IgG к EBNA могут свидетельствовать об активности инфекции или служить маркёром иммунодефицита. Герпесвирусы могут вызывать поражение глаз, поэтому по нашей рекомендации больного осмотрел окулист, выявивший панузит и снижение зрения (vis OD = OS = 0,2). Назначенная инфекционистами противовирусная терапия гропринозином и противовоспалительная диклофенаком натрия была неэффективной, что позволило нам заподозрить лимфопролиферативный характер паротита и увеита, т. е. саркоидоз.

Саркоидоз может иметь острое и первично хроническое течение. Острое течение характерно для увеопаротита – синдрома Хеерфордта (лихорадка, паротит, увеит) и синдрома Лёфгрена (лихорадка, эритема, артралгия, увеличенная СОЭ). Клинические проявления у пациента соответствовали синдрому Хеерфордта. По данным литературы, увеопаротит у детей первых четырёх лет жизни бывает крайне редко. Но рентгенограмма (III стадия рентгенологического процесса в лёгких), увеопаротидная лихорадка, выявленные нарушения клеточного звена иммунитета (снижение уровня CD4+ лимфоцитов), гиперкальциемия, кожная анэргия были основанием для установления саркоидоза. Снижение уровня CD4+ лимфоцитов в периферической крови связано с их миграцией в органы и ткани, вовлечённые в патологический процесс. Гистологическое подтверждение саркоидоза является обязательным. Патогистологическая находка – неказеозные гранулёмы, состоящие из эпителиоидных гигантских многоядерных клеток, не являются специфичными для саркоидоза и могут быть вызваны микобактериями, грибами; встречаются при бериллиозе и сифилисе.

В мировой практике имеют место следующие суждения: если пациента удовлетворяет определённая степень неуверенности в диагнозе, то гистологическое исследование можно пока не проводить. Родители ребёнка не давали согласия на биопсию, а клинико-лабораторных данных было недостаточно для уверенности в диагнозе саркоидоза.

При локализованной форме (прикорневая аденопатия) и отсутствии жалоб ограничиваются клиническим наблюдением за пациентом и контролем рентгено-

грамм 1 раз в 6 мес. Если через 6–12 мес не наблюдается спонтанного излечения, назначают глюкокортикостероиды, препараты I ряда для лечения саркоидоза. Фармакологически такая терапия ингибирует уровень ИЛ-2, который вырабатывается активированными CD4+ Т-лимфоцитами и контролирует пролиферацию Т-клеток. Терапия снижает уровень ИЛ-1, хемотаксического фактора, запускающих формирование гранулемы и активирующих пролиферацию фибробластов. Большинство специалистов применяют глюкокортикостероиды при увеите, гиперкальциемии, миокардите, неврологических проявлениях саркоидоза. У наблюдаемого нами больного были генерализованные проявления: пануеит, гиперкальциемия, лихорадка, картина в лёгких, соответствующая III стадии рентгенологического процесса.

Наши первые наблюдения в динамике за больными с пневмонитом неясной этиологии или плохо поддающейся лечению «ложной» пневмонией относятся к 2000 г.

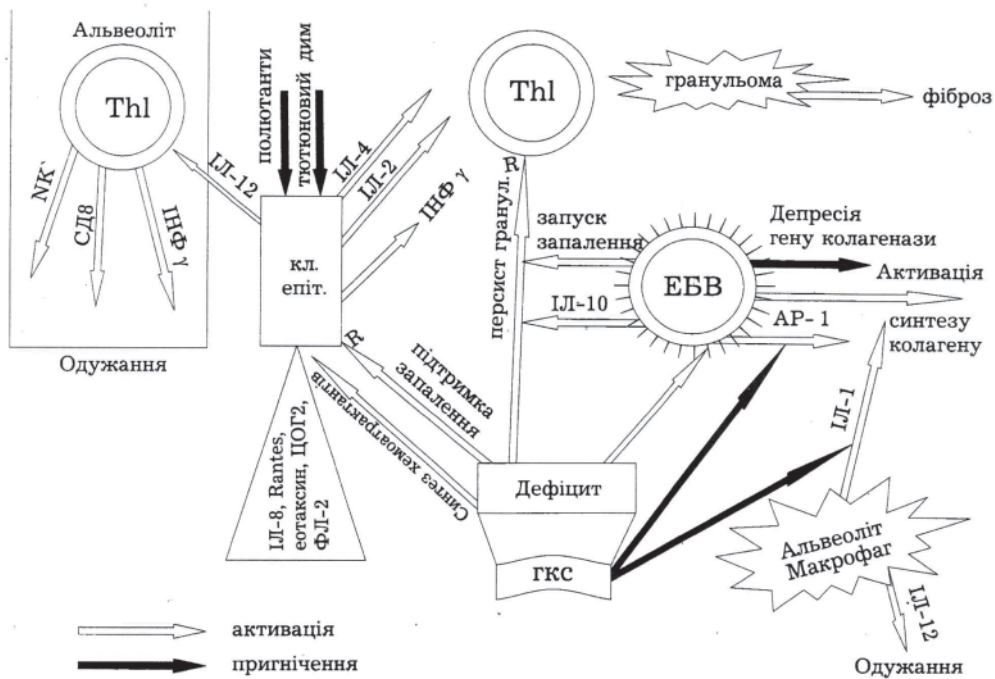
**Ассоциация саркоидоза и герпесвирусов**

По нашему мнению, развитие саркоидоза связано с персистирующей Эпштейна – Барра вирусной инфекцией, о чем свидетельствует неоднократное выявление нами ДНК вирусов группы герпеса у больных саркоидозом [1].

P. Viberfeld и соавт. [11] в 1988 г. одними из первых обнаружили HHV-6 у 41 % больных саркоидозом, у 5–70 % – лимфомой и у 36% больных с синдромом Шегрена. Гибридизацией in situ был подтверждён геном HHV-6 в биоптате лимфатических узлов. P. Rottoli и соавт. [39] серологически выявили у 38 больных саркоидозом повышенные титры антител к вирусу краснухи. Позже Di Alberti и соавт. [17] также обнаружили в тканях больных саркоидозом HHV-8 методом ПЦР. В отличие от предыдущих авторов, D. R. Naburchak и соавт. [23] не выявили HHV-8 в биоптате больных саркоидозом. В 2002 г. M. Gazouli и соавт. [19] сообщили об ассоциации мико- и пропионобактерий, а также HHV-8 у больных саркоидозом. Описаны также случаи развития саркоидоза кожи после перенесённого *Herpes zoster* [3, 15, 16]. Имеются сообщения, что у больных, перенесших HSV-энцефалит, развивался саркоидоз [30, 46, 49].

Нами в 2000 г. впервые описан вирус Эпштейна – Барра как этиологический фактор саркоидоза [1], а также предложена гипотеза иммунопатологии саркоидоза (сх. 2).

Схема 2. Собственный взгляд на этиологию и иммунопатогенез саркоидоза [1]





Позже, в 2004 г., норвежские исследователи С. Ф. Basscoe и Т. Hausken [4] сообщили об остром случае саркоидоза с асцитом у молодой женщины с подтверждённой вирусной инфекцией Эпштейна – Барра.

**Диагностика саркоидоза** Несмотря на убеждения, что диагностика саркоидоза проста [25], однако его диагноз не всегда убедителен. Его устанавливают, когда статистическая вероятность альтернативных диагнозов слишком низкая для оправдания дальнейших исследований. Есть определённые клинические признаки, характерные для саркоидоза, но нет ни одного, который был бы специфическим в диагностике [6]. Поэтому саркоидоз – диагноз исключения и полностью не исключает альтернативных диагнозов. На сх. 3 изображён современный подход к диагностике саркоидоза [8].

Схема 3. Подход к диагностике саркоидоза



Саркоидоз является мультисистемным гранулематозным поражением герпес-вирусной этиологии [6, 25]. Как правило, «золотым стандартом», подтверждающим диагноз, считают биопсию ткани. В особых случаях предположительный диагноз можно установить на основе анализа результатов клинико-рентгенологической картины, включающей двухстороннюю внутригрудную лимфаденопатию у больных без симптомов; синдром Лёфгрена (эритематозная кожная сыпь в сочетании с двухсторонней внутригрудной лимфаденопатией на рентгенограмме грудной клетки и часто лихорадка и артрит); увеопаротит (увеит, паротит и лихорадка), а при сканировании с галлием-67 выявляют накопление в околоушной и слёзной железах (Panda-симптом), а также право- и двухстороннее паратрахеальное внутригрудное накопление (Lambda-симптом). Кроме того, гранулёма также является недостаточным признаком для диагностики саркоидоза [6].

Диагноз устанавливают на основании клинико-рентгенологического заключения в сочетании с гистологическими признаками гранулематозного неказеозного воспаления и исключением других причин гранулёмы [25].

Впервые рентгенологическая классификация саркоидоза была предложена в 1960 г. [41]. Оригинальная система установления диагноза была изменена и в настоящее время включает стадию 0 – отсутствие лимфаденопатии или инфильтратов; стадию I – поражение исключительно внутригрудных лимфатических узлов средостения; стадию II – лимфаденопатия и инфильтраты в лёгких; стадию III – исключительно инфильтраты в лёгких; стадию IV – лёгочный фиброз (таблица). Отмечено, что у больных со стадией I вероятность разрешения рентгенологических признаков в течение двух лет была более чем в 90 % случаев, тогда как у больных со стадией III – менее чем в трети случаев в течение двух лет [41].

**Стадии рентгенологического процесса в лёгких при саркоидозе**

<i>Стадия</i>	<i>Рентгенологический признак</i>
0	Отсутствие лимфаденопатии
I	Двухстороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов
II	Паренхиматозная инфильтрация с двухсторонней аденопатией
III	Паренхиматозная инфильтрация без прикорневой аденопатии
IV	Пневмосклероз

При обнаружении на рентгенограмме грудной клетки прикорневого лимфаденита дифференциальный диагноз, как правило, ограничивается саркоидозом. При дифференциальной диагностике с лимфомой, туберкулёзом и грибковой инфекцией лимфатических узлов средостения важным является использование трансбронхиальной игловой аспирации (ТВНА). Кроме того, эндобронхиальное ультразвуковое исследование (ЕВУЗ) может исключить необходимость проведения биопсии трудно доступных лимфатических узлов с применением ещё и медиастиноскопии [20]. Для установления диагноза саркоидоза необходимы доказательства мультисистемного поражения на основании гранулематозного воспаления не менее чем в двух органах. Существует идиопатический гранулематоз с различным клиническим течением и иммунопатологией по сравнению с саркоидозом, в частности идиопатический гранулематозный гепатит [26] и идиопатический панувеит [24]. Тем не менее для диагноза саркоидоза не обязательно гистологическое подтверждение гранулематозного воспаления второго органа. Например, обнаружения неказеозных гранулём в печени недостаточно для того, чтобы подтвердить диагноз саркоидоза, однако сопутствующая двухсторонняя внутригрудная лимфаденопатия рентгенологически, как полагают, является достаточным доказательством саркоидоза. Если доказано вовлечение второго органа при поражении внутригрудных лимфатических узлов биопсию лёгких можно не проводить [28].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) продуцируется эпителиоидными клетками саркоидозной гранулёмы [43] и его содержание отражает общий уровень активности гранулём при саркоидозе [44]. Тем не менее диагностическое и прогностическое значение определения уровня АПФ вызывает сомнения. В исследовании с участием 1941 больного саркоидозом, 1575 здоровых контрольной группы и 1355 больных с другими заболеваниями чувствительность повышенного уровня АПФ для диагностики саркоидоза составила 57 %, специфичность – 90 %, положительная прогностическая ценность – 90 %, отрицательная прогностическая ценность – только 60 % [45]. Следовательно, этот тест не является достаточно чувствительным для скрининга и диагностики саркоидоза. Повышенный уровень АПФ можно наблюдать также и при других заболеваниях, включая диссеминированный туберкулёз, грибковые инфекции, гипертиреоз и болезнь Гоше [29]. Эти данные свидетельствуют, что определение уровня АПФ можно использовать как подтверждающее доказательство за или против диагноза саркоидоза, однако его нельзя применять изолированно для подтверждения или исключения диагноза.

При диагностике саркоидоза применяют также F-18 фтордезоксиглюкозную позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), при которой отображаются участ-

ки накопления с активным гранулематозным воспалением при саркоидозе [13]. Исследование дорогостоящее, но и с его помощью нельзя установить окончательный диагноз саркоидоза, так как положительный результат может также наблюдаться при опухолевом или альтернативном воспалительном состоянии. Поэтому полагаться только на результаты ПЭТ-сканирования нельзя.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) с усилением гадолинием также можно использовать для выявления участков саркоидоза, в том числе в таких органах, как сердце и мозг [34]. Однако пока не выяснены преимущества одного из этих дорогостоящих тестов перед сканированием с галлием-67, хотя последний является громоздким, требующим повторного обследования больного в течение 48 ч. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о том, что эти новые методы визуализации могут быть более чувствительны, чем сканирование с галлием-67 [12].

#### **Дифференциальная диагностика**

В начале XIX ст. саркоидоз включал большой спектр недифференцированных поражений лёгких, исключая туберкулёз. Длительное время саркоидоз считали более часто встречающейся патологией, чем в настоящее время, что можно объяснить современными методами диагностики и разделением лимфопролиферативных поражений лёгких на отдельные группы заболеваний.

Известно, что имеется ряд нозологий, которые клинически и рентгенологически нельзя отличить от саркоидоза. Описан семейный лимфопролиферативный гемофагоцитарный гистиоцитоз, при котором поражение лёгких соответствует таковому при саркоидозе. Данная патология является редким генетически обусловленным заболеванием, связанным с дефицитом перфорина в цитотоксических Т-лимфоцитах и чаще наблюдается у лиц молодого возраста. В отличие от саркоидоза, при данном заболевании нередко выявляют панцитопению, поражение печени и ЦНС [42].

Отдельную группу составляют приобретённый лимфогистиоцитоз и вирусный индуцированный лимфопролиферативный синдром. Интерстициальный пневмонит, индуцированный EBV, HHV-6 и другими патогенными микроорганизмами, переходящий в гранулематозное воспаление лёгких, выявляют чаще, чем вышеперечисленные заболевания [27, 47]. В настоящее время введён термин вирусиндуцированная лимфоцитарная интерстициальная гранулематозная болезнь лёгких.

Гранулематоз встречается и при некоторых иммунодефицитах (общем вариабельном иммунодефиците, хронической гранулематозной болезни, системном семейном гранулематозе, изолированном дефиците IgE). Далее нами описан случай ассоциации общего вариабельного иммунодефицита (ОВИД) и гранулематоза.

Таким образом, среди большой группы заболеваний, входящих в перечень при диагностике синдрома саркоидоза, большинство учёных считают истинным саркоидозом (гранулематозом) только те случаи поражения лёгких и других органов, которые сопровождаются гранулематозным воспалением герпесвирусной этиологии (EBV, HHV-6, HHV-8).

#### **Лечение**

При лечении саркоидоза обычно назначают симптоматическую терапию. У около трети больных нет необходимости применения длительной системной терапии [8].

При выборе лечения следует учитывать, что у больных может наступить спонтанное разрешение болезни. Среди больных со II или III стадией заболевания, не принимавших терапии в течение 6 мес, у 20 % наблюдалось спонтанное улучшение рентгенологической картины, тогда как у 40 % (89 лиц) состояние ухудшилось и были назначены кортикостероидные средства. И наконец результаты исследования до сих пор не указывают на то, что кортикостероиды или другая терапия предотвращают прогрессирование или фиброз [36, 37]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с инфликсимабом (химерное моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$ ) были показаны его преимущества при лечении лёгочного саркоидоза [6].

Лечение саркоидоза включает также и терапию осложнений, в частности лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца. Существует несколько воз-



можных причин возникновения лёгочной гипертензии, в том числе интерстициальная болезнь лёгких, заболевания сосудов лёгких, окклюзия лёгочной вены, сдавливание лёгочных артерий вследствие лимфаденопатии и развитие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [35]. Эти разнообразные механизмы патогенеза лёгочной гипертензии могут реагировать на различные виды лечения и быть связаны с различным клиническим исходом. Среди пациентов с саркоидозассоциированной лёгочной гипертензией без дисфункции ЛЖ наблюдалась значительно меньшая выживаемость, с медианой от 3 лет [7]. Есть сообщения о включении в лечение саркоидозассоциированной лёгочной гипертензии простаглицина (эпопростенол) при длительном лечении некоторых больных с тяжёлыми заболеваниями [18]. В открытом исследовании с вдыханием простаглицина (илопрост) у более чем половины больных, получивших 16-недельную терапию, было отмечено улучшение гемодинамических показателей. У них наблюдалось значительное улучшение качества жизни при оценке с помощью вопросника, разработанного фтизиатрическим госпиталем Св. Георгия [18]. Пероральные препараты силденафил и бозентан также назначали при лечении саркоидозассоциированной лёгочной гипертензии [14].

Несмотря на результаты доказательной медицины об использовании иммуносупрессивной терапии как базисной в лечении саркоидоза, по данным мировой литературы и нашим клиническим наблюдениям, она малоэффективна, а в некоторых случаях приводит к клиническому ухудшению в связи с реактивизацией причиннозависимого вируса. Поскольку лечение саркоидоза патогенетическое, при нём не наблюдается значительного улучшения или разрешения процесса. Мы имеем опыт использования комбинации гормональной, противовирусной и иммунотропной терапии в лечении саркоидоза с положительной динамикой. Назначали дексаметазон по 4–8 мг внутримышечно 5–10 дней, ганцикловир по 5 мг/кг до 21 дня, иммуноглобулин для внутримышечного или внутривенного капельного введения до трёх курсов каждые 2–3 нед с учётом массы тела и вирусной нагрузки.

**Клиническое наблюдение 2.** Больной О., 34 лет, в апреле 2002 г. поступил под наблюдение клинического иммунолога проф. В. Е. Казмирчук. При осмотре: больной астенического телосложения, отмечается усталость, одутловатость лица, гнусавость. Зев застойный, отёчный. Тоны сердца приглушены, перкуторно – притупление в нижних отделах лёгких, дыхание жёсткое, ослабленное.

Анамнез заболевания: болеет с 1996 г., когда появились функциональные нарушения пищеварительного тракта, обострение язвенной болезни желудка. После лечения в Карловых Варах (1998) жалобы уменьшились, язва желудка зарубцевалась. В феврале 1998 г., через 2 нед после перенесенного ОРВИ, в паховой области обнаружил образование размером с куриное яйцо. После обследования (клиническая больница «Феофания») врач-хирург удалил опухоль – конгломерат из отдельных изменённых лимфатических узлов. Патогистологическое исследование выявило лимфогранулематоз. В Институте онкологии АМН Украины (проф. Д. Ф. Глузман) эти данные были расценены как лимфома, а не лимфогранулематоз и рекомендовано обратиться в московский центр, в котором пришли к выводу, что у пациента центрофолликулярная лимфома. Больному была рекомендована цитостатическая терапия и гамма-облучение (последнее пациент не получал). Назначенная терапия была малоэффективной. В начале 1999 г. после исследования биоптата ведущими специалистами-онкологами в Германии было получено заключение о хроническом лимфолейкозе. Это же мнение высказал проф. Ямамура из Японии. Но течение заболевания в 1999–2000–2001 гг. не подтверждало его лейкозную природу. В течение этого времени специфического лечения больной не получал. В декабре 2001 г. в Центре трансплантации костного мозга (Киев) в лаборатории тканевого типирования в результате проведённого ДНК-исследования клеток костного мозга выявлена перестройка гена ВС12 [t(14;18)], что характерно для фолликулярной лимфомы, и это могло быть вызвано реактивизацией ЭБВ, обнаруженного по данным ПЦР. Клинически в это время пациент указывает на быструю утомляемость, частые простудные заболевания с длительным периодом выздоровления.

Заключение проф. В. Е. Казмирчук. Предварительный диагноз: рецидивирующая инфекция, вызванная ВЭБ и осложнённая В-клеточной лимфомой; саркоидоз лёгких; синдром хронической усталости. ВЭБ подтверждено (10.05.2002) методом ПЦР (+++) – высокая

активность репликации вируса. Диагноз саркоидоза подтверждён рентгенологически. Методом ИФА (10.05.2002) – обнаружены АТ к EBNA – EBV – положительный (7,5); АТ к EA – EBV – отрицательный (0,21); АТ к VCA – EBV – положительный (2,1). Больному назначен специфический анти-ЭБВ иммуноглобулин каждые 20–30 дней по 15–20 мл до получения отрицательного результата ПЦР на ВЭБ. Неоднократно была подтверждена и бактериальная стафилококковая инфекция. Больной получал антистафилококковый иммуноглобулин 200–400 А.Е., а также курс полиоксидония в связи со снижением функции нейтрофильных гранулоцитов (миелопероксидазы), терапии Украинаом (8 инъекций внутримышечно). После лечения проводили санацию носовой части глотки (поскольку рецидивы сопровождались ангиноподобным состоянием). Ангиноподобное состояние прекратилось, самочувствие больного улучшилось, однако симптомы, сопровождающие неопределённую в данный момент вирусно-бактериальную инфекцию, сохраняются, хотя и протекают в более лёгкой форме.

**Клиническое наблюдение 3.** Пациент 46 лет обратился за консультацией с диагнозом: саркоидоз I стадии внутригрудных лимфатических узлов. Диагноз установлен в НИИ пульмонологии им. Ф. Г. Яновского и был подтверждён гистологически. Больной предъявляет жалобы на одышку, кашель, повышенную утомляемость в течение последних пяти лет, но диагноз саркоидоза до обращения в НИИ пульмонологии не был установлен. После детального обследования поражения других органов не выявлено. Проведено биопсию лимфатических узлов левого средостения и корня левого лёгкого, дренирование плевральной полости. После выписки рекомендовано дальнейшее наблюдение с рентгенологическим контролем каждые 3–6 мес. Спустя 3 года клинически и рентгенологически улучшения процесса не наблюдалось. При иммунологическом исследовании выявлен общий переменный иммунодефицит, подтверждённый неоднократным исследованием уровня иммуноглобулинов. В данном случае саркоидоз был расценён нами как лимфопролиферативное осложнение ОВИДа. Пациенту назначена заместительная терапия внутривенным введением иммуноглобулина по 600 мг/кг. Пациент находится под нашим наблюдением. Клинически отмечает уменьшение эпизодов бронхолёгочной инфекции, кашля и одышки.

**Выводы.** Таким образом, в статье рассмотрены современные данные об этиологии и патогенезе саркоидоза (гранулематоза), алгоритмы его диагностики (учитывая современные мировые данные), приведены клинические случаи, которые вызвали трудности в постановке данного диагноза.

*К написанию данной публикации побудил увиденный нами рентгеновский снимок больного 56 лет с классической клинической картиной гранулематоза лёгких. Проведённый 2-месячный курс лечения туберкулёза был неэффективным, что привело к резкому ухудшению состояния, сердечно-лёгочной недостаточности и смерти. Врачи утверждали, что этиология данного процесса не известна и это заболевание не излечимо.*

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Казмірчук В. Є., Мірошникова М. І. Етіологічний чинник саркоїдозу – Епштейна – Барра вірусна інфекція // Ліки України. – 2003. – № 3. – С. 55–61.
2. Barnett C. F., Bonura E. J., Nathan S. D. et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a two-center experience // Chest. – 2009. – Vol. 135. – P. 1455–1461.
3. Barraza V. Post-herpes zoster scar sarcoidosis // Acta Derm. Venereol. – 1999. – Vol. 79, N 6. – P. 495.
4. Bassøe C. F., Hausken T., Bostad L. et al. Co-occurrence of Epstein-Barr virus infection and ascites in sarcoidosis // Scand. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 36, N 3. – P. 232–234.
5. Baughman R. P., Costabel U., du Bois R. M. Treatment of sarcoidosis // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 533–548.
6. Baughman R. P., Drent M., Kavuru M. et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 795–802.
7. Baughman R. P., Engel P. J., Taylor L. et al. Survival in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation // Chest. – 2010. – Vol. 138. – P. 1078–1085.
8. Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183, N 5. – P. 573–581. Review.

9. *Baughman R. P., Lower E. E., Drent M.* Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 76–89.
10. *Baughman R. P., Strohofer S. A., Buchsbaum J.* et al. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis // *J. Lab. Clin. Med.* – 1990. – Vol. 115. – P. 36–42.
11. *Biberfeld P., Petr n A. L., Eklund A.* et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6, HBLV) in sarcoidosis and lymphoproliferative disorders // *J. Virol. Methods.* – 1988. – Vol. 21(1–4). – P. 49–59.
12. *Braun J. J., Imperiale A., Riehm S.* et al. Imaging in sinonasal sarcoidosis: CT, MRI, (67)Gallium scintigraphy and (18)F-FDG PET/CT features // *J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 73. – P. 172–181.
13. *Braun J. J., Kessler R., Constantinesco A.* et al. 18F-FDG PET/ CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2008. – Vol. 35. – P. 1537–1543.
14. *Calabrese L. H., Kirchner E., Shrestha R.* Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 35. – P. 166–174.
15. *Cecchi R., Giomi A.* Scar sarcoidosis following herpes zoster // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 1999. – Vol. 12(3). – P. 280–282.
16. *Corazza M., Bacilieri S., Strumia R.* Post-herpes zoster scar sarcoidosis // *Acta. Derm. Venerol.* – 1999. – Vol. 79, N 1. – P. 95.
17. *Di Alberti L., Piattelli A., Artese L.* et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 1655–1661.
18. *Fisher K. A., Serlin D. M., Wilson K. C.* et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1481–1488.
19. *Fredricks D. N., Martin T. M., Edwards A. O.* et al. Human herpesvirus 8 and sarcoidosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, N 4. – P. 559–560.
20. *Garwood S., Judson M. A., Silvestri G.* et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1298–1304.
21. *Gibson G. J., Prescott R. J., Muers M. F.* et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment // *Thorax.* – 1996. – Vol. 51. – P. 238–247.
22. *Guyatt G., Gutterman D., Baumann M. H.* et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 174–181.
23. *Haburchak D. R., Thomason J. W., Edelman D. C.* et al. Negative human herpesvirus 8 serology in sarcoidosis // *J. Hum. Virol.* – 2001. – Vol. 4, N 2. – P. 111.
24. *Herbert C. P., Rao N. A., Mochizuki M.* International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS) // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2009. – Vol. 17. – P. 160–169.
25. *Hunninghake G. W., Costabel U., Ando M.* et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16. – P. 149–173.
26. *Israel H. L., Goldstein R. A.* Hepatic granulomatosis and sarcoidosis // *Ann. Intern. Med.* – 1973. – Vol. 79. – P. 669–678.
27. *Johnston A., Salles G., Espinouse D.* et al. Coiffier B. Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferative disorder after rituximab combined with CHOP therapy // *Clin. Lymphoma Myeloma.* – 2008. – Vol. 8, N 6. – P. 356–358.
28. *Judson M. A., Baughman R. P., Teirstein A. S.* et al.; ACCESS Research group. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16. – P. 75–86.
29. *Lieberman J., Nosal A., Schlessner A.* et al. Serum angiotensin converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 120. – P. 329–335.
30. *Modi C. M., Valaitis J.* Herpesvirus encephalitis and pulmonary sarcoidosis. A case report with necropsy findings // *Neurology.* – 1974. – Vol. 24, N 11. – P. 1096–1101.
31. *Moller D. R., Chen E. S.* Genetic basis of remitting sarcoidosis: triumph of the trimolecular complex? // *Am. J. Respir. Cel. I. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 391–395.
32. *Moller D. R., Forman J. D., Liu M. C.* et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th 1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 4952–4960.

33. Nathan N., Pautrat J., L'Hermine A.C. et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatous disease in an 11-month-old girl // *BMJ Case Rep.* – 2013. [doi:pii: bcr2012008024. 10.1136/bcr-2012-008024].
34. Nunes H., Brillet P. Y., Valeyre D. et al. Imaging in sarcoidosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 28. – P. 102–120.
35. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 68–74.
36. Paramothayan N. S., Lasserson T. J., Jones P. W. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – [CD001114].
37. Paramothayan S., Lasserson T., Walters E. H. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – CD003536.
38. Rossman M. D., Thompson B., Frederick M. et al. HLA-DRB1\*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73. – P. 720–735.
39. Rottoli P., Bianchi Bandinelli M. L., Rottoli L. et al. Sarcoidosis and infections by human lymphotropic viruses // *Sarcoidosis.* – 1990. – Vol. 7, N 1. – P. 31–33.
40. Rybicki B. A., Maliarik M. J., Poisson L. M. et al. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 444–449.
41. Scadding J. G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England // *BMJ.* – 1961. – Vol. 4. – P. 1165–1172.
42. Sieni E., Cetica V., Piccin A. et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 9 [e44649. doi: 10.1371/journal.pone.0044649. Epub 2012 Sep 7].
43. Silverstein E., Pertschuk L. P., Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1979. – Vol. 76. – P. 6646–6648.
44. Studdy P. R., Bird R., Neville E. et al. Biochemical findings in sarcoidosis // *J. Clin. Pathol.* – 1980. – Vol. 33. – P. 528–533.
45. Studdy P. R., James D. G. The specificity and sensitivity of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other diseases // *Sarcoidosis.* Paris: Pergamon Press. – 1983. – P. 332–344.
46. Sweeney E. C., McDonnell L. Herpes simplex encephalitis and sarcoidosis // *Ir. J. Med. Sci.* – 1979. – Vol. 148, N 2. – P. 54–57.
47. Syrůcková Z., Starý J., Sedláček P. et al. Infection associated hemophagocytic syndrome complicated by infectious lymphoproliferation: a case report // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1996. – Vol. 13, N 2. – P. 143–150.
48. Theate I., Michaux L., Dardenne S. et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease occurring in a patient with sarcoidosis treated by methotrexate and methylprednisolone // *Eur. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 69, N 4. – P. 248–253.
49. Viñas J. M., Gonzalez M. J., Ribes A. G. et al. Postencephalitic chronic granulomatous disease // *Pediatr. Neurol.* – 2006. – Vol. 35, N 4. – P. 297–299.
50. Ziegenhagen M. W., Rothe E., Zissel G. et al. Exaggerated TNFalpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2002. – Vol. 19. – P. 185–190.

#### САРКОЇДОЗ – ГРАНУЛЕМАТОЗ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЗ З ОПИСОМ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

*В. С. Казмірчук, В. В. Царик, Д. В. Мальцев, М. І. Іщенко (Київ)*

Діагностичні критерії саркоїдозу запропоновані в 60-х роках ХХ ст., однак і нині проблема залишається складною для розуміння різними фахівцями та своєчасного встановлення діагнозу. Розвиток лабораторної діагностики вірусних інфекцій та впровадження в практику охорони здоров'я полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) дозволило значно покращити діагностику герпетичних інфекцій, розкрити раніше невідому етіологію багатьох захворювань: саркоїдозу (гранулематоз), мігрени, розсіяного склерозу, кістозного внутрішньоутробного ураження мозку, судомного синдрому, лімфогранулематозу тощо. Саркоїдоз – синдромокомплекс, тобто сукупність клінічних проявів, симптомів (слабкість, задишка, покашлювання, тяжкість за грудиною), лабораторних, рентгенологічних та патогістологічних даних, які дають можливість лікареві встановити діагноз, передбачити прогноз і визначити лікувальну тактику. Найчастіше при саркоїдозі уражаються легені та внутрішньогрудні лімфатичні вузли. Протягом 2011–2013 рр. серед 2930

імунологічно обстежених, направлених для верифікації діагнозу, у 146 виявлено саркоїдоз. Первинно таким хворим було встановлено різні діагнози – хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, туберкульоз, рак легень. Серед хворих на саркоїдоз найчастіше виявляли EBV і HHV-6. Нами вперше в 2003 р. описано вірус Епштейна – Барра як етіологічний фактор саркоїдозу, а також запропоновано гіпотезу імунопатології саркоїдозу і принципи індивідуальної імунотерапії з розрешенням гранулематозного процесу в 92 % випадків. У подальшому про схожу асоціацію, а також про зв'язок з іншими вірусами (HHV-6, HHV-8) повідомили інші автори.

**Ключові слова:** гранулематоз, саркоїдоз, герпесвіруси, імунотерапія.

#### SARCOIDOSIS – GRANULOMATOSIS: THE MODERN VIEW OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS WITH CLINICAL CASES REVIEW

V. E. Kazmirchuk<sup>1</sup>, V. V. Tsayk<sup>2</sup>, D. V. Maltsev<sup>1</sup>, M. I. Ischenko<sup>2</sup> (Kyiv, Ukraine)

<sup>1</sup>Institute of Immunology and Allergology, <sup>2</sup>Department of Clinical Immunology and Allergology at the Bogomolets National Medical University

Diagnostic criteria of sarcoidosis were offered in the 60-ies of XX century, however today the problem of sarcoidosis is difficult for understanding the different specialists and early detection. The development of laboratory diagnostic of viral infections and introduction of polymerase chain reaction (PCR) has greatly improved the level of diagnosis of herpes infections, reveal the previously unknown etiology of many diseases: sarcoidosis (granulomatosis), migraine, multiple sclerosis, cystic prenatal brain damage, convulsions, Hodgkin's disease and others. Sarcoidosis is the set of clinical symptoms (fatigue, shortness of breath, coughing, heaviness in the chest), laboratory, radiological and histopathological data that allow the doctor to diagnose, predict prognosis and treatment policy. Most often, sarcoidosis affects the lungs and thoracic lymph nodes. In the last period for 2011–2013 in 2930 immunologically tested patients the sarcoidosis was confirmed in 146. Primarily these patients were exposed to different diagnosis – COPD, pneumonia, tuberculosis, lung cancer. Among patients with sarcoidosis on the first place in frequency of detection were EBV and HHV-6. We were the first in 2000, described the Epstein-Barr virus as the causative factor of sarcoidosis, and has been hypothesized the immunopathology of sarcoidosis and principles of individual immunotherapy with a resolution of the granulomatous process in 92 % of cases. Subsequently, this association has been and illustrates the relationship to other viruses (HHV-6, HHV-8) demonstrated by other authors.

**Key words:** granulomatosis, sarcoidosis, herpes viruses, immunotherapy.

УДК 616.5–002.2:575

Надійшла 04.12.2012

В. Д. САКЕВИЧ, Н. Л. КУЦЕНКО, М. В. МИКИТЮК, І. П. КАЙДАШЕВ (Полтава)

### КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ КЛІТИННОГО Й ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики,  
Українська медична стоматологічна академія <kaidashev@yandex.ru>

*Проаналізовано клінічні прояви та стан клітинного і гуморального імунітету при алергічному риніті – АР (n = 45) для вивчення механізмів патогенезу цього захворювання. У 76 % хворих на АР має спадкову природу переважно з боку матері (36 %), починається переважно в дитячому і підлітковому віці (88 %) і у 44 % супроводжується іншою алергічною патологією. У структурі сенсibiliзації хворих на АР основне місце посідають пилкові, побутові, грибові та епідермальні алергени, при цьому переважає полісенсibiliзація (83 %). В результаті проведених досліджень виявлено підвищення середнього рівня загального IgE – (198,2 ± 11,42) МО/мл, збільшення відносної кількості CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T-регуляторних клітин із зниженням вмісту ІЛ-10 та підвищенням ІЛ-4. Проведене дослідження дає можливість припустити, що АР – захворювання, для якого характерний вплив на регуляцію імунної відповіді певного типу T-регуляторних клітин.*

**Ключові слова:** алергічний риніт, стан клітинного та гуморального імунітету.