

COVID-19 И САРКОИДОЗ: КОМОРБИДНОСТЬ, ПОСЛЕДСТВИЯ, ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-код: 5918-465; AuthorID: 195447; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-код: 6000-3813, AuthorID: 246946; докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; тел.: +7-917-903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

ШАКИРОВА ГУЛЬНАЗ РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2551-5671; канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, 420000, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138, Казань, тел.: +7-917-884-30-39, e-mail: adeleashakirova02@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел.: +7-843-291-26-76, e-mail: amirovnb@mail.ru

Реферат. Введение. Саркоидоз и COVID-9 являются заболеваниями, в патогенезе которых существенную роль играет реакция иммунной системы человека. Описания случаев сочетания этих заболеваний и развития гранулематозной реакции у перенесших COVID-19 делают актуальным изучение этих двух заболеваний. **Целью** работы был анализ доступных в электронных библиотеках публикаций, включавших информацию о пациентах с саркоидозом в период пандемии COVID-19. **Материал и методы.** Был проведен поиск в отечественной электронной библиотеке E-library, а также PubMed/Medline, Web of Science и Google Scholar по двум ключевым словам «COVID-19» и «саркоидоз». Было отобрано и проанализировано 47 работ. Результаты и их обсуждение. Анализ фундаментальных исследований свидетельствует о возможном взаимном влиянии этих заболеваний на уровне цитокинов, ферментов и реакций иммунной системы. Более того, установлено 33 общих дифференциально экспрессируемых генов. При диагностике саркоидоза и COVID-19 с помощью компьютерной томографии отмечено сходство паттернов, за исключением очаговой диссеминации, характерной только для саркоидоза. Надежды возлагаются на программное обеспечение, способное к самообучению на основании верифицированных случаев. Частота случаев COVID-19 у пациентов с саркоидозом варьировалась от 0,34% до 4%. Течение COVID-19 у этих пациентов не было тяжелым или угрожающим, за исключением пожилых пациентов с исходно тяжелым саркоидозом с вентиляционной недостаточностью и с сопутствующими заболеваниями. В постковидный период описаны случаи саркоидоза или саркоидных реакций, развившихся после выздоровления. Сходные реакции описаны после вакцинации от коронавирусной инфекции. Эти факты также свидетельствуют в пользу общности иммунологических и метаболических изменений, определяющих взаимное влияние заболеваний. **Заключение.** Сочетание саркоидоза и COVID-19 встречалось во время пандемии, но в большинстве случаев не приводило к взаимному отягощению состояний. Развитие гранулематозных процессов после COVID-19 и вакцинации от этого заболевания делает актуальным дальнейшие фундаментальные исследования, направленные на поиск общих звеньев патогенеза этих заболеваний.

Ключевые слова: саркоидоз, COVID-19, диагностика, лечение, вакцинация.

Для ссылки: COVID-19 и саркоидоз: коморбидность, последствия, причинно-следственные связи. Обзор литературы / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Г.Р. Шакирова, Н.Б. Амиров. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.4. – С.70-79. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).70-79.

COVID-19 AND SARCOIDOSIS: COMORBIDITY, CONSEQUENCES, CAUSE-AND-EFFECT RELATIONSHIPS. A LITERATURE REVIEW

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN code: 5918-5465; Author ID: 195447, D. Med. Sci., professor, Head. Phthisiopulmonology Department of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

VIZEL IRINA YU., ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN code: 6000-3813, Author ID: 246946, D. Med. Sci., professor of the Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49; tel.: +7-917-903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

SHAKIROVA GULNAZ R., ORCID ID: 0000-0002-2551-5671; C. Med. Sci., assistant of Phthisiopulmonology Department of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-917-884-30-39, e-mail: adeleashakirova@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., Professor of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Introduction. Sarcoidosis and COVID-9 are diseases in which the response of the human immune system plays a significant role in the pathogenesis. Descriptions of cases of a combination of these diseases and the development of a granulomatous reaction in those who have undergone COVID-19 make it relevant to study these two diseases. **Aim.** The aim of the work was to analyze publications available in electronic libraries that included information about patients with sarcoidosis during the COVID-19 pandemic. **Material and methods.** A search was conducted in the domestic electronic library E-library, as well as PubMed / Medline, Web of Science and Google Scholar for two keywords "COVID-19" and "sarcoidosis". 47 papers were selected and analyzed. Results and discussion. An analysis of basic research indicates the possibility of mutual influence

of these diseases at the level of cytokines, enzymes and immune system reactions. Moreover, 33 common differentially expressed genes have been identified. When diagnosing sarcoidosis and COVID-19 using computed tomography, similar patterns were noted, with the exception of focal dissemination, which is characteristic only for sarcoidosis. Hopes are placed on software capable of self-learning based on verified cases. The incidence of COVID-19 in patients with sarcoidosis ranged from 0.34% to 4%. The course of COVID-19 in these patients was not severe or threatening, with the exception of elderly patients with initially severe sarcoidosis with ventilatory insufficiency and comorbidities. In the post-covid period, cases of sarcoidosis or sarcoid reactions that developed after recovery have been described. Similar reactions have been described after vaccination against coronavirus infection. These facts also testify in favor of the generality of immunological and metabolic changes that determine the mutual influence of diseases. **Conclusion.** The combination of sarcoidosis and COVID-19 occurred during the pandemic, but in most cases did not lead to mutual aggravation of the conditions. The development of granulomatous processes after COVID-19 and vaccination against this disease makes further fundamental research aimed at finding common links in the pathogenesis of these diseases relevant.

Key words: sarcoidosis, COVID-19, diagnosis, treatment, vaccination.

For reference: COVID-19 and sarcoidosis: comorbidity, consequences, cause-and-effect relationships. Literature review. Vigel AA, Vigel IYu, Shakirova GR, Amirov NB. The Bulletin of contemporary clinical medicine. 2022; 15(4):70-79. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).70-79.

Возникновение пандемии COVID-19 поставило множество вопросов перед клинической пульмонологией и, в частности, при ведении пациентов с саркоидозом. Это стало причиной обобщения первых клинических случаев и обсуждения мнений спесоснованы на экстраполяции данных о течении саркоидоза у пациентов с сочетанием COVID-19 и аутоиммунных заболеваний. Очевидно, что пациенты с исходными умеренными и тяжелыми нарушениями функции легких вследствие саркоидоза и применение иммунодепрессантов вызывали опасения о наличии повышенного риска неблагоприятных исходов при возникновении у них COVID-19 [3]. Считается, что саркоидоз возникает у генетически предрасположенных лиц, подвергающихся воздействию провоцирующих факторов, таких как бактериальные и вирусные инфекции, или химические вещества. COVID-19 изменяет иммунную толерантность, что также может влиять на течение системных заболеваний, вызванных изменениями функции иммунитета [4]. Не менее важным является оценка последствий перенесенного коронавирусного заболевания, особенно в свете развития или сочетанного течения постковидного синдрома и самостоятельных поражений лёгких [5].

Целью данного обзора был анализ доступных публикаций, включавших информацию о пациентах с саркоидозом в период пандемии COVID-19.

Методы сбора и анализа материала. Был проведен поиск публикаций в отечественной электронной библиотеке E-library, а также PubMed/Medline, Web of Science и Google Scholar по двум ключевым словам «COVID-19» и «саркоидоз».

Патогенетические основы понимания сочетания двух заболеваний. При анализе сочетания этих двух заболеваний — между COVID-19 и саркоидозом были выявлены общие патогенетические механизмы. Установлено, что белок ORF8 вируса SARS-CoV-2 воздействует на молекулы главного комплекса гистосовместимости и не дает зараженным клеткам презентовать вирусный антиген. В клетках, экспрессирующих ORF8 SARS-CoV-2, молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC-I) избирательно направляются не на поверхность, а в лизосомы, где и деградируют, как при аутофагии. В результате цитотоксические Т-лимфоциты не могут эффективно распознавать и уничтожать инфицированные клетки. Ген ORF8 дает белок, который защитная система организма может «увидеть» и выработать сильный иммунный ответ, или даже сразу уничтожить этот вирус. Если убрать этот ген и его продукт-белок, то вирус не будет заме-

циалистов [1, 2]. Саркоидоз в период пандемии был темой русского дня на Европейском респираторном конгрессе 2021 года, где также была обсуждена тема COVID-19 и саркоидоза. Особенности клинических проявлений сочетанного течения изначально были тен для иммунитета и останется в организме. Белок ORF8 и нуклеокапсид являются сильными ингибиторами продукции интерферонов. С помощью белка ORF8 вирус нарушает антиген-презентацию, мешая клетке выставить на мембране своеобразный «маяк», показывающий, что она заражена. В результате иммунная система слепнет: лимфоциты «не видят» клетки, внутри которых реплицируется вирус, и не убивают их [6, 7]. С точки зрения патогенеза вирусного заболевания это негативный прогностический фактор. Однако, при активном саркоидозе: имеется избыточный иммунный Th1-ответ, включающим активированные Т-хелперные клетки и соответствующие цитокины, такие как IL-2, IL-12 и IL-18 в местах поражения пораженных органов. CD4+ Т-хелперы могут дифференцироваться в клетки Th17.1, а эти субпопуляции Th17 являются основными производителями интерферона-γ. Усиленный ответ Th17.1, по-видимому, связан с дефицитом регуляторных Т-клеток, которые, возможно, играют критическую роль в поддержании пролиферации Т-клеток при саркоидозе [8]. Исходя из этих положений, сочетание активного саркоидоза и COVID-19 могут отчасти взаимно компенсировать иммунные реакции, приводя к более лёгкому течению вирусной инфекции и отсутствию прогрессии в течении гранулематоза.

Высказана и другая позиция. COVID-19, где интерферон (IFN) типа I играет важную роль в противовирусной защите первой линии, вполне мог служить антигенным триггером. Повышенная экспрессия IFN-с в CD4+ Т-клетках с последующей активацией адаптивного иммунного ответа может инициировать образование саркоидной гранулемы. Отмечено, что области травм, шрамы и места инъекций с высоким содержанием антигенов, могут в первую очередь поражаться в результате иммунологических реакций, вызванных COVID-19, и именно в этих участках развивается так называемый «рубцовый саркоидоз». Отсроченный иммунологический ответ, вызванный длительным или поздним цитокиновым штормом, может привести к гранулематозным поражениям, которые локализуются в области старых рубцов. Такие наблюдения позволили высказать предположение о причинно-следственной связи между коронавирусной инфекцией и саркоидными гранулематозными реакциями [9]. При кожном саркоидозе различные клетки врожденного и адап-

тивного иммунитета, включая кожные дендритические клетки (ДК), макрофаги и CD4+ лимфоциты, участвуют в индукции и образования гранулемы. Адаптивная иммунная система участвует в развитии заболевания путем активации CD4+ Т-хелперов 1 и их цитокинов, т. е. IFN- γ поддерживает образование гранулемы. CD4+ Т-клетки, а также миелоидные ДК и M1-подобные макрофаги также были в большом количестве обнаружены вокруг и внутри гранул при COVID-19. Кроме того, считается, что IFN типа I играют важную роль в противовирусной защите первой линии у COVID-19, а фокальная экспрессия суррогатного маркера MX1 интерферона I типа также была обнаружена в гранулемах при коронавирусной инфекции [4].

Общность в патогенезе двух заболеваний прослеживается на уровне ферментов и цитокинов. Белок S вируса SARS-CoV-2 связывается с клетками хозяина через ангиотензинпревращающий фермент II (АПФ II), что позволяет слиться с клеточной мембраной и высвободить вирусную РНК, делая АПФ II ключевым элементом проникновения SARS-CoV-2 в клетки. АПФ II обнаруживается в нижних дыхательных путях, что приводит к воспалительной реакции этой локализации. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ингибирование АПФ или рецептора I ангиотензина II (AT1R) может замедлять или останавливать прогрессирование аутоиммунных заболеваний. Кроме того, известно, что АПФ активируется в макрофагах, расположенных внутри гранулематозной ткани при таких заболеваниях, как саркоидоз, и играет решающую роль в формировании гранулемы, а также в регуляции продукции фактора некроза опухоли (ФНО-альфа). С другой стороны, недавние данные свидетельствуют о том, что активированные CD8+ инвариантные Т-клетки (MAIT) слизистой оболочки могут влиять на тяжесть течения COVID-19. Эти же клетки могут играть роль в патогенезе гранулематозных заболеваний, таких как саркоидоз. Было обнаружено, что эти клетки инфильтрируют воспаленные участки и сильно активируются в легких пациентов с саркоидозом. и пропорция клеток MAIT в периферической крови ниже, но более активной у пациентов с саркоидозом, чем у здоровых людей. Возникновение гранулематозной болезни после заражения SARS-CoV-2 вызывает вопросы, поскольку многие участники патогенеза обоих заболеваний, по-видимому, связаны между собой. Можно предположить, что, поскольку SARS-CoV-2 использует АПФ II в качестве рецептора для заражения клеток-хозяев, вызывая снижение регуляции АПФ II и накопление Ang II, экспрессия АПФ может повышаться для поддержания системного гомеостаза и могут приводить к гранулематозным реакциям. Это свидетельствует о том, что рекрутирование клеток MAIT в другие места, кроме легких, может защитить от тяжелого или опасного для жизни COVID-19. Нетяжелые гранулематозные проявления могут быть следствием эффективного ответа на COVID-19 и у пациентов с саркоидозом [10].

Генетические аспекты. Исследователи из Бангладеш отметили, что пять генов, включая BCL6, MUC5AC, TET2, NFE2L2 и VDR, могут иметь синергетические эффекты и могут быть использованы в качестве терапевтической мишени у пациентов с COVID-19 с саркоидозом в анамнезе [11]. Китайские исследователи проанализировали случаи, когда у людей с саркоидозом развивалась тяжелая форма

COVID-19 и идентифицировали 33 общих DEG (дифференциально экспрессированных генов), которые были общими для COVID-19 и саркоидоза. Дальнейший анализ показал, что эти DEG были связаны с продукцией цитокинов, участвующих в иммунном ответе и продуцировании цитокинов Т-клетками. Были идентифицированы несколько генов-концентраторов из сети PPI, кодируемых общими генами. Эти узловы гены (хаб-гены) имеют высокий диагностический потенциал для COVID-19 и саркоидоза и могут быть значимыми биомаркерами. Это исследование подчеркивает потенциальную патологическую связь между COVID-19 и саркоидозом, и объясняет, почему у некоторых пациентов с саркоидозом развивается тяжелая форма COVID-19 [12].

Диагностика COVID-19 и саркоидоза. Широкое применение компьютерной томографии (КТ) в период пандемии выявила новые диагностические проблемы. Отечественные рентгенологи проанализировали 24 случая сочетания COVID-19 с интерстициальными заболеваниями лёгких. У пациентов с идиопатическим лёгочным фиброзом проявления COVID-19 было невозможно отличить от идиопатического обострения. Больные с кистозными процессами в лёгочной ткани (лимфоангиолейомиоматозом и гистиоцитозом X) демонстрировали признаки отека интерстиция и последующего формирования плосковидных фиброзных изменений в лёгочной ткани. Лучевая картина саркоидоза органов дыхания у пациентов с COVID-19 характеризовалась сочетанием паттернов обострения основного заболевания и присоединения коронавирусной инфекции. Авторы отметили, что мелкая перилимфатическая диссеминация была плохо различима на фоне отека центрального и периферического легочного интерстиция, и реальную помощь в интерпретации оказывает анализ КТ-архива в динамике. При наличии диссеминации другого генеза (съедающей ресурс легочной ткани) перестает работать оценка степени распространенности COVID-19 поражения легких, и пациента изначально необходимо рассматривать как более тяжелого [13]. Американские авторы также отмечали, что увеличение средостенных лимфатических узлов не является типичной компьютерной томографией грудной клетки у пациентов с инфекцией COVID-19, для которой более характерно двустороннее поражение легких с двусторонним непрозрачным матовым стеклом и консолидацией. Тем не менее, они отметили, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше охарактеризовать значимость лимфаденопатии средостения у пациентов с COVID-19 [14]. По данным исследователей из Центрального НИИ туберкулеза во время первичного КТ-обследования пациентов с COVID-19 и при дообследовании были выявлены ранее не диагностированные случаи саркоидоза [15]. Итальянские исследователи отмечали, что эти два состояния могут иметь схожие результаты визуализации, но имеют отличительные особенности, которые могут быть распознаны комплексным программным обеспечением для визуализации, с использованием методов глубокого обучения [16].

Анализ клинических случаев сочетания COVID-19 и саркоидоза. Во время пандемии в США был проведен опрос 5200 пациентов с саркоидозом, из них 116 (только 2,23%) сообщили о перенесенной COVID-19,

из них 18 (15,8%) нуждались в госпитализации. Наибольший риск заражения COVID-19 был у проживавших совместно с больным COVID-19 (OR = 27,44, $p < 0,0001$), у получавших лечение ритуксимабом (OR = 5,40, $p < 0,0001$), у медицинских работников (HR = 2,4, $p = 0,0001$), у имевших тяжёлый лёгочный саркоидоз или нейросаркоидоз, а более высокий уровень госпитализации был обнаружен среди пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца (HR = 3,19 (1,297-7,855), $p < 0,02$). Прием преднизолона в дозе 10 мг в сутки и более не увеличивали риск COVID-19. Возраст, раса и другие иммунодепрессанты также не влияли на риск вирусной инфекции. Когда анализ анкет пациентов с саркоидозом и пациентов без саркоидоза был проведен в одной географической области, частота заражения COVID-19 была одинаковой в обеих группах [17]. Другая группа исследователей на основании литературных данных (27 пациентов из 14 оригинальных статей) не обнаружила существенных различий в клинических проявлениях пациентов с саркоидозом с COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Частота госпитализаций составила 48,1%, а общая смертность — 7,4%, что выше среднемирового показателя, составлявшая 2,1%. Они констатировали, что дополнительным фактором риска неблагоприятного течения является наличие вызванного саркоидозом ограничения легочной функции — от умеренного до тяжелого. Пациенты принимавшие иммуномодуляторы и высокие дозы стероидов имели повышенный риск заражения COVID-19, но ни диагноз саркоидоза, ни продолжающееся лечение стероидами, метотрексатом или другими иммунодепрессантами не были связаны с худшим прогнозом COVID-19 у пациентов с саркоидозом [18]. При ретроспективном когортном анализе многоцентровой исследовательской сети TrINETX (США), включающей 278 271 пациента старше 16 лет с диагнозом COVID-19, саркоидоз был у 954 пациентов (0,34 %). При выравнивании по расе, возрасту, индексу массы тела по смертности, госпитализациям, интубации и потребности в заместительной почечной терапии пациенты не различались. Было установлено, что среди пациентов с COVID-19 и саркоидозом более высокая смертность обусловлена более высоким бременем сопутствующих заболеваний, а не прогрессированием саркоидоза [19]. Интересны результаты оценки отношения к пандемии 28 пациентов с саркоидозом в Лондоне, Новом Орлеане и Нью-Йорке. Несмотря на то, что большинство пациентов имели мультисистемный и тяжелый саркоидоз и были опасения, что COVID-19 вызовет новые случаи саркоидоза или усугубит установленный саркоидоз, эти люди были готовы к быстрому реагированию на изменение ситуации. Преобладал оптимизм в отношении того, что знания о саркоидозе, респираторных и полиорганных заболеваниях и наблюдение специалистов помогут им в случае возникновения COVID-19 [20].

Испанские исследователи проанализировали клинические характеристики и исходы тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, у 45 пациентов с саркоидозом из большой многоцентровой когорты из Южной Европы. Подгруппа пациентов с саркоидозом без инфекции SARS-CoV-2 была подобрана в соотношении 2:1 в качестве контрольной популяции. Многофакторный анализ с поправкой на возраст и пол определил возраст на момент постановки

диагноза инфекции SARS-Cov-2 как единственную независимую переменную, связанную с госпитализацией. Исходное умеренное/тяжелое нарушение функции легких ассоциировалось с более высокой частотой госпитализаций, но разница не была статистически значимой (50% против 23%, $p = 0,219$). К факторам риска неблагоприятного исхода инфекции SARS-CoV-2 авторы отнесли пожилой возраст пациентов с саркоидозом, особенно у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями и хронической печеночной или почечной недостаточностью [21]. Немецкие ученые также отметили, что саркоидоз не был независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19, однако риск был повышен у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции легких. Моноцентровые наблюдательные исследования свидетельствовали о благоприятном течении заболеваний при их сочетании, невысокую распространенность COVID-19 среди пациентов с саркоидозом. Ключевыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 для пациентов с саркоидозом были нарушение функции легких, поражение внелегочных органов, сопутствующие заболевания и продолжающаяся иммуносупрессивная терапия [22].

Французские исследователи проанализировали данные 199 пациентов с саркоидозом, наблюдавшихся в период пандемии COVID-19 в Париже (Иль-де-Франс). Среди них у восьми (4%) пациентов был диагностирован COVID-19. Основные признаки саркоидоза включали поражение легких (80%), лимфатических узлов (50%), сердца (25%), центральной нервной системы (25%) и глаз (37,5%). У всех пациентов было по крайней мере одно сопутствующее заболевание — гипертония (25%), диабет (37,5%), избыточный вес (87,5%), а у половины было два или более сопутствующих заболевания. Демографические и клинические особенности пациентов с положительным результатом на COVID-19 были сходны с таковыми у пациентов с саркоидозом, отрицательных на COVID-19. Введение гидроксихлорохина или использование иммунодепрессантов не коррелировали с симптомами COVID-19. Авторы отметили, что тяжесть COVID-19 у пациентов с саркоидозом была связана с сопутствующими заболеваниями и лечением саркоидоза системными кортикостероидами [23]. Описание клинического случая из Японии также подтверждает относительную доброкачественность сочетания этих двух заболеваний. Женщина с рефрактерным саркоидозом сердца, которая получала поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 15 мг ежедневно и 10 мг метотрексата еженедельно, была экстренно госпитализирована в связи с COVID-19. Ей был назначен внутривенно дексаметазон в дозе 6 мг/день вместо преднизолона и прекращён прием метотрексата, что не привело к обострению саркоидоза и она была излечена от вирусной инфекции. После выписки она вернулась к приёму преднизолона, а через 2 недели — к приёму метотрексата [24].

Группа международных экспертов в 2020 году сформулировала основные алгоритмы лечения саркоидоза во время пандемии. В случаях стабильного саркоидоза, без прогрессирования и угрозы жизни, на сколько возможно снижают дозу кортикостероидов. Для цитостатиков, антимаболитов и биологической терапии рекомендовано снижение доз и увеличение

интервалов между введениями. При прогрессирующем саркоидозе продолжают минимально необходимую терапию, если она была ранее назначена [25]. В 2021 году обзор 218 работ по лечению COVID-19 у пациентов с саркоидозом не позволил сделать однозначные выводы относительно терапии, учитывая неоднородность методов лечения, описанных в публикациях. ГКС были применимы при обоих заболеваниях и могли применяться для терапии COVID-19 строго по показаниям. Проведение биологической терапии в большинстве случаев не отягощало течения вирусной инфекции, а в ряде работ ингибиторы ФНО-альфа снижали частоту госпитализаций для лечения COVID-19. Гидроксихлорохин, применявшийся при саркоидозе, не защищал от развития COVID-19. Авторы предложили блок-схему лечения COVID-19 у пациентов с саркоидозом, но она, в принципе не отличалась от общих рекомендаций для лечения COVID-19 [26].

Постковидный саркоидоз и саркоидные реакции. После перенесенного COVID-19 широко варьируют изменения со стороны разных органов и систем [5], и саркоидные проявления — не были исключением. Так в Словении описали случай развития синдрома Лёфгрена в тесной временной связи с COVID-19. Клиническая картина включала лихорадку, двустороннюю лимфаденопатию легких, артралгии и узловатую эритему. Биопсия прикорневого лимфатического узла выявила неказеифицирующиеся гранулы. За три недели до обращения у пациента появились респираторные симптомы. Серологическое исследование во время поступления выявило положительные антитела IgM и IgG к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2. Большинство симптомов разрешились после курса перорального приема преднизолона. Авторы допустили возможную связь между COVID-19 и развитием саркоидоза в этом клиническом случае [27].

В Турции у 55-летней женщины через месяц после первых проявлений COVID-19 (подтвержден ПЦР, наблюдалась без лечения в течение 10 дней) появилась припухлость старых шрамов. Через месяц в местах инъекции ботулинического токсина-A появились небольшие папулы, а также множественные более крупные подкожные узелки на обоих локтях. Это были инфильтрированные, красноватые и болезненные бляшки над старыми рубцами на обоих коленях, множественные округлые, подвижные и болезненные подкожные узелки диаметром 1-2 см на обеих руках, три подкожные папулы размером 3-4 мм в периорбитальных областях и одиночная папула в межбровной области. Гистопатологическое исследование пункционной биопсии из инфильтрированной бляшки на старом рубце и биопсия подкожного узла выявило саркоидные гранулы. Признаков системного саркоидоза у пациентки не было, и она наблюдалась без лечения. Спустя 4 месяца после выявления у неё COVID-19 положительными оставались иммуноглобулины M и G против нуклеокапсидных белков COVID-19. Кожные поражения начали спонтанно регрессировать в течение одного месяца. При следующем посещении, которое соответствовало 8 месяцам после постановки диагноза COVID-19, поражения лица разрешились, подкожные узелки значительно уменьшились, а рубцовые поражения стали бледнее с небольшим уплотнением. Серологическое исследование было отрицательным на IgM, но положительным на IgG с по-

вышением на 30% по сравнению с исходным уровнем, последний оставался положительным при высоких титрах через 13 месяцев. Авторы публикации отметили, что саркоидные гранулы впервые появились после выявления COVID-19 в результате иммунного ответа и реакции гиперчувствительности замедленного типа на антигенный стимул, предполагая причинно-следственную связь между вирусной инфекцией и саркоидными гранулематозными реакциями [9].

Французские исследователи описали три клинических случая. 32-летняя женщина с COVID-19 спустя 2 недели после выявления отметила появление тахикардии, ей провели КТ и выявили множественные лимфатические узлы в средостении и корнях лёгких, интерстициальные изменения и спленомегалию. Одновременно были обнаружены очаги узловатой эритемы на голенях и боли в суставах, что позволило диагностировать синдром Лёфгрена с легочным саркоидозом 2 степени. Вторым пациентом была 51-летняя женщина с семейным анамнезом саркоидоза. У неё развилась инфекция SARS-CoV-2 с поражением лёгких, за которой через неделю последовало увеличение шейных лимфатических узлов, биопсия которых выявила саркоидные гранулы. Кроме того, при проведении ПЭТ-КТ были обнаружены множественные супра- и инфрадиафрагмальные гиперметаболические лимфатические узлы, указывающие на саркоидоз. Третьей пациенткой была 32-летняя женщина, у которой через месяц после выявления COVID-19 возникла узловатая эритема на ногах. У всех пациентов были типичные признаки коронавирусной инфекции и положительный результат ИФА на SARS-CoV-2 IgG тестирование через месяц после вероятного заражения. Интересно, что ни у одного из 3 пациентов не было тяжелого или опасного для жизни COVID-19. Авторы отметили, что эти нетяжелые гранулематозные проявления могут быть следствием эффективного ответа на COVID-19 [10]. В этом ключе COVID-19 можно рассматривать как возможную причину гранулематозной реакции. Чаще всего в случаях предполагаемого «постковидного саркоидоза» выявлялась одна локализация поражения, что более свойственно именно саркоидной реакции [28].

Кожные проявления при этих заболеваниях требуют дифференциальной диагностики, поскольку COVID-19 сама может вызывать дерматологические проявления, такие как уртикарная сыпь, сливная эритематозная/макуло-папулезная/морбиллиформная сыпь, папуло-везикулярная экзантема и другие изменения. В Бразилии наблюдали 57-летнюю женщину без отягощённого лёгочного анамнеза, у которой после выздоровления от COVID-19 развились обширные эритематозные, симметричные, не зудящие папулы и бляшки и лёгочные проявления, соответствующие стадии II саркоидоза. Диагноз саркоидоза был подтвержден с помощью биопсии кожи. Было проведено лечение преднизолоном с начальной дозой в 60 мг и 100 мг азатиоприна в день, что привело к улучшению. Авторы предположили связь между вирусными инфекциями и развитием саркоидоза у генетически восприимчивых людей [29]. Испанские исследователи наблюдали 45-летнюю пациентку без патологии лёгких в анамнезе, которая перенесла COVID-19 с двусторонним поражением лёгких, но без десатурации, у которой спустя 2 недели после выписки появился кашель

и эритематозные кожные высыпания размером 2–3 см, болезненные при пальпации, локализующиеся на боковых и нижних отделах обеих нижних конечностей. На рентгенограмме грудной клетки сохранялись двусторонние легочные инфильтраты, появившиеся во время текущего COVID-19. Кожные изменения исчезли спонтанно в течение 2 последующих недель, но сохранялся кашель и была проведена КТВР, которая выявила двусторонние легочные инфильтраты с двусторонней мелкоочаговой диссеминацией. Трансбронхиальная криобиопсия выявила гранулёмы без некроза, был выставлен диагноз саркоидоз. У пациентки был высокий уровень АПФ крови и повышение соотношения CD4/CD до 6,4 в бронхоальвеолярном лаваже. Активной терапии саркоидоза не проводили, сохранилась бессимптомная диссеминация при нормальной функции дыхания [30]. В исследовании, проведённом в Чехии, обследовали 98 пациентов, госпитализированных через 29 или более дней после первого положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Пациенты были разделены на две группы по временному интервалу между положительным результатом теста на COVID-19 и датой госпитализации. Временные интервалы составляли 5-11 недель в группе продолжающегося COVID-19 (57,1% пациентов – «лонг COVID») и 12 или более недель в группе пост-COVID (42,9%). Саркоидоз составил 6,1%. Диагноз саркоидоза был основан на клиническом подозрении, лабораторных данных, типичных результатах рентгенографии грудной клетки или КТ легких (медиастинальная лимфаденопатия, очагах в легких, обычно в перибронхиальной или перилимфатической области), результатах анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа и всегда подтверждался типичными гистологическими исследованиями — обнаружением не казеозной эпителиоидной гранулемы. Среди 6 пациентов у 1 саркоидоз был выявлен во время текущего COVID-19 и у 5 — в постковидный период [31]. Отечественные авторы, обследовавшие в первый год пандемии 19 пациентов с постковидным состоянием в 1 случае выявили саркоидоз по признаку мелкоочаговой диссеминации на КТ [32]. Американские исследователи также описали 1 случай саркоидоза, развившийся через год после перенесенного COVID-19 тяжёлого течения. У него развились многочисленные хорошо сформированные неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы в медиастинальных лимфатических узлах и легких и рентгенологической картиной, соответствующей саркоидозу [33]. В Швейцарии наблюдали мужчину 31 года с волнообразным течением саркоидоза, сопровождавшего повторные случаи COVID-19. Первые кожные поражения на его спине, ногах и руках появились через несколько недель после того, как был получен положительный результат теста на COVID-19 с помощью полимеразной цепной реакции во время скрининга, когда пациент не имел никаких проявлений коронавирусной болезни. Кожные поражения спонтанно разрешились через несколько недель. Через 6 месяцев после второго положительного теста на COVID-19 у него вновь появились изменения кожи, но гораздо более распространенные и зудящие в виде эритематозных папул и бляшек на спине и ногах. КТ грудной клетки выявила увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, кроме того, была обнаружена повышенная концентрация АПФ (145 ЕД/л; норма:

20–64 ЕД/л). Гистологические исследования образца биоптата кожи показали компактные неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы с дискретной воспалительной реакцией, состоящей преимущественно из лимфоцитов. Воспалительный инфильтрат, обнаруженный вокруг гранулем, преимущественно состоял из CD4+ Т-клеток и, в меньшей степени, из CD8+ Т-клеток. Было начато лечение пероральным преднизолоном в дозе 40 мг в день, что привело к регрессу кожных поражений. Авторы отметили, что трудно исключить тот факт, что развитие кожного саркоидоза является случайным, но совпадение по времени двух эпизодов инфекции COVID-19 и саркоидоза в отсутствие других триггеров и дальнейшее ухудшение кожных поражений после каждого эпизода инфекции COVID-19 требуют осмысления [4]. Представленные случаи подкупают своей иллюстративностью и доказанностью двух заболеваний, но отличить причинно-следственную связь от случайного совпадения они не позволяют. Следует заметить, что саркоидоз, возникший после COVID-19, чаще всего не имел тяжёлого течения.

Вакцинация COVID-19 при саркоидозе может быть рассмотрена в двух аспектах — как вопрос о проведении вакцинации больным саркоидозом и вакцин, как триггера саркоидоза в поствакцинальном периоде.

Учитывая недавнюю доступность вакцин от COVID-19, актуальна оценка их эффективности и безопасности при саркоидозе. Группа американских исследователей на основании публикаций о вакцинации в популяциях с ослабленным иммунитетом и применимости ее к пациентам с саркоидозом, сделала заключение, что вакцины безопасны и эффективны для пациентов с аутоиммунными нарушениями и для тех, кто принимает иммунодепрессанты. Они настоятельно рекомендовали введение вакцины COVID-19 пациентам с саркоидозом и предложили алгоритм, в котором перед вакцинацией снижали дозу преднизолона, отменяли метотрексат, увеличивали время после введения ритуксимаба, прекращали на неделю применение ингибиторов джак-киназ, но не меняли режимов применения хинолонов, сульфасалазина, лефлуномида, азатиоприна, микофенолата [34]. Немецкие ученые наблюдали мужчину 66 лет, страдавшего лёгочным саркоидозом и интерстициальным нефритом с выраженными нарушениями функции почек. Он получал преднизолон, доза которого была снижена вследствие развития остеопороза и лечение было дополнено азатиоприном. Однако азатиоприн был отменён вследствие роста активности печёночных ферментов и назначен микофенолат на фоне 15 мг/сут преднизолона, которая была затем снижена до 5 мг/сут и этого было достаточно для стабилизации функции почек. На фоне этой терапии пациент получил 2 последовательных дозы вакцины BNT162b2, однако антитела в крови не появились. Микофенолат был отменён, через 20 дней вакцинацию повторили и был получен хороший иммунный ответ. Авторы отметили, что кратковременное прерывание терапии второй линии микофенолатом позволило обеспечить адекватный гуморальный иммунный ответ на мРНК-вакцину против SARS-CoV-2 без побочных эффектов. Этот случай дополняет клинические данные о том, что временное прекращение иммуносупрессивной терапии может обеспечить повышение эффективности

вакцинации против SARS-CoV-2 при саркоидозе [35]. Прогноз безопасности вакцинации при саркоидозе может быть сделан на основании экстраполяции данных о вакцинации у пациентов с ревматологическими заболеваниями (P3). Отечественные ревматологи отметили, что поствакцинальные нежелательные явления у пациентов с P3 согласуются с данными, полученными в общей популяции, составляя 5–7% и не имеют статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией [36]. В другом отечественном исследовании переносимости и безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у 157 взрослых пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, был 1 случай саркоидоза, у которого не было нежелательных явлений после вакцинации. Однако, 25 пациентов с P3 сообщили об ухудшении симптомов основного заболевания после вакцинации. Среди них преобладали пациенты с ревматоидным артритом (40%) и анкилозирующим спондилитом (16%). Тем не менее, учитывая риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с P3, особенно получающих иммуносупрессивные препараты, в том числе глюкокортикостероиды в средних или высоких дозах или ритуксимаб, вакцинации против COVID-19 у этих пациентов показана, что подтвердили и эксперты Ассоциации ревматологов России [37].

Саркоидоз после вакцинации. В начале обзора мы рассмотрели возможные патогенетические параллели между COVID-19 и саркоидозом. Эти положения в какой-то мере подтверждает серия публикаций, в которых описаны случаи развития саркоидных гранулём в пациентов после введения вакцины от COVID-19. В Японии было констатировано развитие ирита через 3 недели после введения первой дозы вакцины против COVID-19 (Тозинамеран; Pfizer-BioNTech), а через 4 недели после второй дозы — внутригрудной лимфаденопатии и лёгочной диссеминации, увеличения околоушных лимфатических узлов, биопсия которых подтвердила гистологический диагноз саркоидоза. Было начато лечение преднизолоном 20 мг в сутки с хорошим клиническим ответом [38]. Японские исследователи также отмечали, что вакциноассоциированная гиперметаболическая лимфаденопатия после вакцинации против COVID-19 является частым побочным эффектом, а также проблемой для дифференциальной диагностики как саркоидоза, так и при злокачественных новообразованиях в анамнезе. Они описали 47-летнюю пациентку, которая проходила послеоперационное КТ-исследование по поводу рака щитовидной железы и у нее были выявлены увеличенные лимфатические узлы в правой прикорневой, субкаринальной и правой надключичной областях. Пациентка получила вторую дозу вакцинации против COVID-19 (BNT162b2/1273, в левую руку) и на третий день после этого была проведена ПЭТ-КТ, которая подтвердила ранее выявленную лимфаденопатию, но также было выявлено появление новых увеличенных узлов в левой подмышечной впадине и левой подключичной области, биопсия которых обнаружила множественные мелкие гранулемы с многоядерными гигантскими клетками без малигнизации, соответствующие саркоидозу. Выявленные изменения впоследствии спонтанно регрессировали [39]. В Италии также был описан случай развития односторонней подмышечной лимфаденопатии у 44-летнего мужчины после введе-

нии второй дозы мРНК-вакцины BNT162b2 Covid-19 за день до ФДГ-ПЭТ/КТ, подтвердившей изменения. Была проведена биопсия увеличенного лимфатического узла и выявлено гранулематозное воспаление саркоидного типа. Случай был интерпретирован, как так называемая лекарственно-индуцированная саркоидная реакция [40].

Дерматологи из Туниса описали 75-летнюю женщину, у которой развилась узловатая эритема (УЭ) после введения второй дозы мРНК-вакцины BNT162b2 при этом никаких системных проявлений не было. Она получала анальгетики и в течение 3 месяцев УЭ прошла. Комментируя наблюдение, авторы отметили, что ранее уже были описаны случаи возникновения УЭ после введения этой вакцины (Pfizer-BioNTech, BNT162b2), а также Moderna и Oxford/AstraZeneca [41].

В США через две недели после введения первой дозы вакцины мРНК-1273 (Moderna) SARS-CoV-2 у 38-летней женщины развилась острая боль и изъязвление в области татуировки на дистальной части левой ноги. Примерно через неделю после второй дозы вакцины было отмечено прогрессирующее изъязвление. Биопсия выявила саркоидные гранулемы и плотный нейтрофильный инфильтрат. В конце концов, был поставлен окончательный диагноз «саркоидная реакция с синдромом Свита»; у пациентки наблюдалось уменьшение боли и повторная эпителизация язв после двухнедельного применения местного крема 0,05% клобетазола два раза в день [42].

В Германии было зафиксировано случаи впервые диагностированного саркоидоза лёгких, возникшего после применения различных вакцин против нового коронавируса SARS-CoV-2. У одной пациентки 21 года первые симптомы в виде УЭ и артралгии появились через три дня после второй дозы (первая вакцинация ChadOx-1, Astra Zeneca; вторая вакцинация CX-024414, Moderna); у второго пациента 27 лет опухание суставов и УЭ появились через 28 дней после первой вакцинации (ChadOx-1, Astra Zeneca). В обоих случаях состояния интерпретировали как синдром Лёфгрена и при назначении системных глюкокортикостероидов достигли клинического улучшения [43].

Описаны также саркоидные реакции внелёгочной локализации. Комитет по безопасности Европейского медицинского агентства сообщил об остром миокардите после вакцинации против мРНК COVID-19, как о редком нежелательном явлении. При анализе 21 пациента с клиническим подозрением на острый миокардит после вакцинации, в 1 случае при эндокардиальной биопсии был установлен кардиосаркоидоз [44]. В Бельгии был зафиксирован случай острого гранулематозного нефрита, сопровождавшегося васкулитом, после первой дозы вакцины «АстраЗенека» у мужчины 77 лет без отягощенного предшествующего анамнеза. Через четыре недели после вакцинации у пациента появились лихорадка, ночная потливость и анорексия. До этого он не принимал никаких лекарств. Лабораторные тесты выявили острое повреждение почек. Позитронно-эмиссионная томография с фтор-18-фтордезоксиглюкозой соответствовала васкулиту, а биопсия почки выявила диффузный интерстициальный отек с эпителиоидными гранулемами без некроза вокруг мелких сосудов. Анализ сыворотки Quanti-FERON на туберкулез был отрицательным, и не было рентгенологических или биологических при-

знаков, указывающих на саркоидоз. Был назначен метилпреднизолон, на фоне которого содержание креатинина и С-реактивного белка нормализовались в течение 4 недель. Авторы отметили, что через 8 недель после вакцинации у пациента в конечном итоге развился гуморальный ответ на вакцину [45].

В Китае была проведена оценка риска развития паралича Белла после вакцинации BNT162b2 (Fosun-BioNTech, эквивалент Pfizer-BioNTech) и CoronaVac (Sinovac Biotech, Гонконг). В период с 23 февраля по 4 мая 2021 г. 451 939 человек получили первую дозу CoronaVac, а 537 205 человек получили первую дозу BNT162b2. Сообщалось о 28 клинически подтвержденных случаях паралича Белла после CoronaVac и о 16 случаях после BNT162b2. Стандартизированная по возрасту заболеваемость клинически подтвержденным параличом Белла составила 66,9 случаев на 100 000 человеко-лет после вакцинации CoronaVac и 42,8 на 100 000 человеко-лет для вакцинации BNT162b2. Было сделано заключение о повышенном риске паралича Белла после вакцинации CoronaVac. Однако полезные и защитные эффекты инактивированной вакцины против COVID-19 намного перевешивали риск этого, как правило, самоограничивающегося нежелательного явления [46]. В Индии описан случай саркоидоза с двусторонней острой потерей зрения после вакцинации против COVID-19 (ChadOx-1 n-COV, COVISHIELDTM). Симптомы начались в течение двух недель после введения вакцины. Альтернативные причины неврита зрительного нерва были исключены. Трансбронхиальная биопсия легкого показала наличие бесказеозных эпителиоидно-клеточных гранул. Пациент получил высокие дозы кортикостероидов сразу после постановки диагноза с неполным клиническим улучшением зрения при последующем наблюдении в течение трех месяцев [46]. В Японии описан случай гранулематозного ирита развившегося через 3 недели после введения первой дозы вакцины против COVID-19 (Тозинамеран; Pfizer-BioNTech), при котором также было проведено лечение преднизолоном 20 мг в сутки с хорошим клиническим ответом [38].

И, в отличие от предшествующих наблюдений, встретилась работа с описанием случая благотворного влияния вакцинации на течение саркоидоза. Это была 73-летняя женщина с хронически текущим саркоидозом, у которой при выявлении были неврологические (периферический паралич лицевого нерва), гортанные (дисфония), пищеварительные (колит) и кожные поражения. На момент наблюдения у неё имелся также инфильтрат от верхней губы и правой части нижней губы до подбородка. Биоптаты подтвердили наличие саркоидных гранул в коже, тонком кишечнике и голосовых связках. За время болезни она получала кортикостероидную терапию, азатиоприн, доксициклин, азитромицин, метотрексат и гидроксихлорохин. В течение последних 5 лет она получала гидроксихлорохин, на фоне которого кожные проявления не регрессировали. Она была вакцинирована против коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) мРНК-вакциной Moderna (две инъекции с интервалом в 3 недели). Через несколько дней после второй инъекции пациентка заметила значительную регрессию в размере поражения нижней губы, что было подтверждено на консультации через несколько недель [47].

Заключение. Проведённый анализ литературы показал, что COVID-19 среди пациентов с саркоидозом встречается не чаще, чем в общей популяции, и протекает относительно благоприятно, за исключением тяжёлых форм саркоидоза с исходно выраженной дыхательной недостаточностью и пациентов, получающих высокие дозы иммуносупрессивных препаратов. Значимым фактором, влияющим на неблагоприятный прогноз течения саркоидоза и COVID-19 были старший возраст пациентов и сопутствующие заболевания. Саркоидоз не следует рассматривать, как противопоказание к вакцинации от COVID-19, однако в период введения вакцины целесообразно снизить дозы или отменить иммуносупрессивную терапию. Развитие саркоидоза или саркоидной реакции после перенесенного COVID-19 или вакцинации от этого заболевания требует дальнейшего изучения, поскольку эти факты пока основаны только на описании клинических случаев, а не клинических исследованиях. Необходимость активной терапии постковидной саркоидной реакции также не находит убедительного подтверждения ввиду описаний спонтанных излечений. Необходимо продолжение фундаментальных исследований, направленных на изучения влияния факторов патогенеза этих двух заболеваний на их сочетанное течение.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References.

1. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Саркоидоз в период пандемии новой инфекции COVID-19 // Медицинский алфавит. — 2020. — Вып. 19. — С.65-69. [Vizel AA, Vizel IYu, Shakirova GR. Sarkoidoz v period pandemii novoj infekcii COVID-19 [Sarcoidosis during the pandemic of a new infection COVID-19]. Medicinsky Alfavit [Medical Alphabet]. 2020; 19:65-69. (In Russ.)). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-65-69
2. Добин В.Л., Панин И.В. Саркоидоз и COVID-19. Туберкулез и болезни легких. — 2021. — Т. 99, вып. 8. — С.7-12. [Dobin VL, Panin IV. Sarkoidoz i COVID-19 [Sarcoidosis and COVID-19]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases. 2021; 99(8): 7-12. (In Russ)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-8-7-12
3. Kahlmann V, Manansala M, Moor CC, et al. COVID-19 infection in patients with sarcoidosis: susceptibility and clinical outcomes. Curr. Opin. Pulm. Med. 2021; 27(5): 463-471. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000812
4. Rabuffetti A, Borradori L, Heidemeyer K, et al. New onset of sarcoidosis after COVID-19 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Jun 10. DOI: 10.1111/jdv.18313. Epub ahead of print.
5. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». Вестник современной клинической медицины. 2021; 14(6): 94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104. [Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Post-covid syndrome: multisystem «deficits». The Bulletin of

- Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 94-104. (In Russ)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
6. Zhang Y, Chen Y, Li Y., et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-I. Proc Nat Acad Sci USA. 2021; 118(23):e2024202118. DOI: 10.1073/pnas.2024202118
 7. Takatsuka H, Fahmi M, Hamanishi K, et al/. In silico Analysis of SARS-CoV-2 ORF8-Binding Proteins Reveals the Involvement of ORF8 in Acquired-Immune and Innate-Immune Systems. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 824622. DOI: 10.3389/fmed.2022.824622
 8. Sarcoidosis. ERS monography. Edited by Francesco Bonella, Daniel A. Culver and Dominique Israël-Biet. Published by European Respiratory Society, 2022. – 349 p.
 9. Polat Ekinci A, Büyükbabani N, Meşe S., et al. COVID-19-triggered sarcoidal granulomas mimicking scar sarcoidosis. J Eur Acad Dermatol. Venereol. 2021; 35(8): e477-e480. DOI: 10.1111/jdv.17286
 10. Mertz P, Jeannel J, Guffroy A., et al. Granulomatous manifestations associated with COVID19 infection: Is there a link between these two diseases? Autoimmun Rev. 2021; 20(6): 102824. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102824
 11. Mogal MR, Sompal SA, Junayed A, et al. Common genetic aspects between COVID-19 and sarcoidosis: A network-based approach using gene expression data. Biochem Biophys Rep. 2022; 29: 101219. DOI: 10.1016/j.bbrep.2022.101219
 12. Fu L, Yao M, Liu X, Zheng D. Using bioinformatics and systems biology to discover common pathogenetic processes between sarcoidosis and COVID-19. Gene Rep. 2022 Jun; 27:101597. DOI: 10.1016/j.genrep.2022.101597
 13. Jakubec P, Fišerová K, Genzor S, Kolář M. Pulmonary complications after COVID-19. Life (Basel). 2022; 12(3): 357. DOI: 10.3390/life12030357
 14. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О. П. и др. Лучевая диагностика COVID-19 у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких // Визуализация в медицине. — 2021. — Том.3, Вып.1. — С. 3-9. [Speranskaya AA, Novikova LN, Baranova OP, et al. Luchevaya diagnostika COVID-19 u pacientov s interstitsial'nymi zabolovaniyami legkih. [Radiation diagnosis of COVID-19 in patients with interstitial lung disease]. Vizualizatsiya v medicine [Visualization in medicine]. 2021; 3(1): 3-9. (In Russ)]. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25
 15. Taweessedt PT, Surani S. Mediastinal lymphadenopathy in COVID-19: A review of literature. World J. Clin. Cases. 2021; 9(12): 2703-2710. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i12.2703
 16. Эргешова Л.А., Шишкина Е.Р., Борисова А.Ю. Хронические респираторные заболевания и COVID-19 // Вестник ЦНИИТ. — 2021. — Вып. 1s. — С.242-243. [Ergeshova LA, Shishkina ER, Borisova AYU. Hronicheskie respiratornye zabolovaniya i COVID-19 [Chronic respiratory diseases and COVID-19]. Vestnik CNIIT [CTRI Bulletin]. 2021; 1s:242-243. (In Russ.)].
 17. Tana C, Mantini C, Cipollone F, Giamberardino MA. Chest imaging of patients with sarcoidosis and SARS-CoV-2 infection. Current Evidence and Clinical Perspectives. Diagnostics (Basel). 2021; 11(2): 183. DOI: 10.3390/diagnostics11020183
 18. Baughman RP, Lower EE, Buchanan M, et al. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung. Dis. 2020; 37(4): e2020009. DOI: 10.36141/svdl.v37i4.10726
 19. George LJ, Philip AM, John KJ, et al. A review of the presentation and outcome of sarcoidosis in coronavirus disease 2019. J Clin Transl Res. 2021; 7(5): 657-665.
 20. Hadi YB, Lakhani DA, Naqvi SZ, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with pulmonary sarcoidosis: A multicenter retrospective research network study. Respir Med. 2021; 187: 106538. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106538
 21. Saketkoo LA, Jensen K, Nikolettou D, et al. Sarcoidosis illuminations on living during COVID-19: Patient experiences of diagnosis, management, and survival before and during the pandemic. J. Patient. Exp. 2022; 9: 23743735221075556. DOI: 10.1177/23743735221075556
 22. Brito-Zerón P, Gracia-Tello B, Robles A, et al. On Behalf of The SarcoGEAS-Semi Registry. Characterization and outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with sarcoidosis. Viruses. 2021;13(6):1000. DOI: 10.3390/v13061000
 23. Lommatzsch M, Rabe KF, Taube C, et al. Risk Assessment for patients with chronic respiratory conditions in the context of the SARS-CoV-2 pandemic statement of the German Respiratory Society with the support of the German Association of Chest Physicians. Respiration. 2022;101(3):307-320. DOI: 10.1159/000518896
 24. Desbois AC, Marques C, Lefèvre L, et al. Prevalence and clinical features of COVID-19 in a large cohort of 199 patients with sarcoidosis. Clin. Exp. Rheumatol. 2022; 40(1): 195-196. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/b7zd6b
 25. Goto K, Uehara M, Okamoto K, et al. The therapeutic dilemma of immunosuppressive drugs for refractory cardiac sarcoidosis in COVID-19 infection. ESC Heart Fail. 2021; 8(6): 5577-5582. DOI: 10.1002/ehf2.13676
 26. Sweiss NJ, Korsten P, Syed HJ, et al. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the coronavirus disease 2019 Pandemic. Chest. 2020; 158(3): 892-895. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033
 27. Kondle S, Hou T, Manansala M, Ascoli C, et al. Treatment of COVID-19 in Patients With Sarcoidosis. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 689539. DOI: 10.3389/fmed.2021.689539
 28. Mihalov P, Krajčovičová E, Káčerová H, Sabaka P. Lofgren syndrome in close temporal association with mild COVID-19 - Case report. IDCases. 2021; 26: e01291. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01291
 29. Lampejo T, Bhatt N. Can infections trigger sarcoidosis? Clin Imaging. 2022; 84: 36-37. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.01.006
 30. Rodrigues FT, Quirino RM., Gripp AC. Cutaneous and pulmonary manifestations of sarcoidosis triggered by coronavirus disease 2019 infection. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2022; 55: e06472021. DOI: 10.1590/0037-8682-0647-2021
 31. Palones E, Pajares V, López L., et al. Sarcoidosis following SARS-CoV-2 infection: Cause or consequence? Respirol Case Rep. 2022; 10(6): e0955. DOI: 10.1002/rcr2.955
 32. Capaccione KM, McGroder C, Garcia C.K., et al. COVID-19-induced pulmonary sarcoid: A case report and review of the literature. Clin. Imaging. 2022; 83:152-158. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.12.021
 33. Крюков Е.В., Савушкина О.И., Малашенко М.М., и др. Влияние комплексной медицинской реабилитации

- на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19. Бюллетень физиологии и патологии дыхания // 2020. — Вып. 78. — С. 84-91. [Kryukov EV, Savushkina OI, Malashenko MM, et al. Vliyaniye kompleksnoy medicinskoj reabilitatsii na funktsional'nye pokazateli sistemy dyhaniya i kachestvo zhizni u bol'nyh, perenesshih COVID-19. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Influence of complex medical rehabilitation on the functional parameters of the respiratory system and quality of life in patients after COVID-19]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration]. 2020; 78:84-91. (In Russ.)]. DOI 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91
34. Manansala M, Chopra A, Baughman RP, et al. COVID-19 and sarcoidosis, readiness for vaccination: challenges and opportunities. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 672028. DOI: 10.3389/fmed.2021.672028
 35. Schnuelle P, Kölling S, Müller A, Schmitt WH. Short-time interruption of second-line mycophenolate treatment in a patient with renal sarcoidosis enabled a marked antibody response to SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *Clin. Kidney J.* 2021; 15(3): 584-586. DOI: 10.1093/ckj/sfab289
 36. Белов Б.С., Лила А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности // Научно-практическая ревматология. 2022. — Том 60, Вып.1. — С. 21–31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaktsinatsiya protiv SARS-CoV-2 pri revmaticheskikh zabolevaniyah: voprosy bezopasnosti [Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: safety issues]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]*. 2022; 60(1): 21–31. (In Russ)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-21-31
 37. Буланов Н.М., Новиков П.И., Гуляев С.В. и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями // Клиническая фармакология и терапия. — 2021. — Том 30, Вып.4. — С. 23-28. DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-23-28. [Bulanov NM, Novikov PI, Gulyaev SV, et al. Perenosimost' vaktsiny Gam-KOVID-Vak (Sputnik V) u vzroslykh pacientov s immunovospalitel'nymi revmaticheskimi zabolevaniyami [Tolerability of the Gam-COVID-Vac vaccine (Sputnik V) in adult patients with immunoinflammatory rheumatic diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]*. 2021; 30(4):23-28. (In Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-4-23-28
 38. Matsuo T, Honda H, Tanaka T, et al. COVID-19 mRNA vaccine-associated uveitis leading to diagnosis of sarcoidosis: case report and review of literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022; 10: 23247096221086450. DOI: 10.1177/23247096221086450
 39. Kawabata A, Nakamura T, Suzuki H, et al. Coincidence of Sarcoidosis and a COVID-19 vaccine-associated hypermetabolic lymphadenopathy in a patient with a history of invasive breast cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 94: 107098. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107098
 40. Bauckneht M, Aloè T, Tagliabue E, et al. Beyond Covid-19 vaccination-associated pitfalls on [18F]Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: a case of a concomitant sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(8): 2661-2662. DOI: 10.1007/s00259-021-05360-w
 41. Chahed F, Ben Fadhel N, Ben Romdhane H, et al. Erythema nodosum induced by Covid-19 Pfizer-BioNTech mRNA vaccine: A case report and brief literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Apr 17. DOI: 10.1111/bcp.15351
 42. Mancini R, Jennings T, Mclarney RM, et al. An acute, ulcerative, sarcoidal tattoo reaction following SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *Dermatol Online J.* 2021; 27(12). DOI: 10.5070/D3271256710
 43. Rademacher JG, Tampe B, Korsten P. First report of two cases of Löfgren's Syndrome after SARS-CoV-2 vaccination-coincidence or causality? *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(11): 1313
 44. Kiblböeck D, Klingel K, Genger M, et al. Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: call for endomyocardial biopsy. *ESC Heart Fail.* 2022; 9(3):1996-2002. DOI: 10.1002/ehf2.13791
 45. Gillion V, Jadoul M, Demoulin N, et al. Granulomatous vasculitis after the AstraZeneca anti-SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int.* 2021; 100(3): 706-707. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.033
 46. Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(1):64-72. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00451-5
 47. Canu D, Doutre MS. Regression of sarcoidosis skin lesions after receiving the Moderna anti-coronavirus disease 2019 vaccine. *J Dermatol.* 2022 May 19. DOI: 10.1111/1346-8138.16438
 48. Shukla AK, Peter A, Bhargava JK, et al. Sarcoidosis presenting as bilateral optic neuritis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022 Jun 8. DOI: 10.4081/monaldi.2022.2279