

## САРКОИДОЗ. НОВАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ

**ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195 447; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, 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; Author ID: 246 946; докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**КОСТИНОВ МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1382-9403; докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Россия, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7(963)782-35-23, e-mail: monolit.96@mail.ru

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, академик РАЕ, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке МСЧ МВД России по РТ; профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, тел. +7(905)313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – анализ доступных публикаций, посвященных проблеме сочетания новой инфекции COVID-19 и саркоидоза и вопросам вакцинации при саркоидозе. Актуальность проблемы диктуется необходимостью предупреждать инфекции при этом гранулематозе и растущим мировым опытом по вакцинации при COVID-19. **Материал и методы.** Осуществлен аналитический обзор 50 публикаций в научной медицинской литературе. **Результаты и их обсуждение.** Анализ публикаций показал, что уже накоплены сведения по вакцинации больных саркоидозом от других управляемых инфекций. Нам не встретилось работ, указывающих на опасность вакцинации больных саркоидозом. Интригой остается рассмотрение таких любых антигенных факторов, как триггеры саркоидоза у генетически предрасположенных людей. Но и с этой точки зрения роль триггера в развитии инфекции у больного саркоидозом с лекарственной иммуносупрессией может сыграть и полноценный в антигенном плане патоген, и вакцинный штамм. Вакцинировать пациента от COVID-19 при прогрессирующем саркоидозе следует до начала применения иммуномодулирующей терапии. **Выводы.** С точки зрения доказательной медицины вопрос о безопасности и эффективности вакцинации пациентов с саркоидозом остается открытым. Существующая международная позиция строится на экстраполяции опыта применения других вакцин при саркоидозе и применения вакцин против COVID-19 при других заболеваниях. Понимание COVID-19 как тяжелого, угрожающего жизни заболевания делает обоснованной вакцинацию, но ключевой позицией являются оценка потенциальных рисков и коррекция иммуносупрессивной терапии. По возможности вакцинацию следует проводить до применения гормонов и иммуносупрессоров.

**Ключевые слова:** саркоидоз, COVID-19, вакцинация, инфекции.

**Для ссылки:** Саркоидоз. Новая инфекция COVID-19 и вопросы вакцинации / А.А. Визель, И.Ю. Визель, М.П. Костинов, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.48–57. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).48-57.

## SARCOIDOSIS. NEW COVID-19 INFECTION AND VACCINATION ISSUES

**VIZEL ALEXANDER A.**, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-code: 5918-5465; Author ID: 195 447; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, 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: 246 946; D. Med. Sci., professor of Russian Academy of Natural History; associate professor of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; Researcher of Central Research Tuberculosis Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**KOSTINOV MIKHAIL P.**, ORCID ID: 0000-0002-1382-9403; D. Med. Sci., professor, the Head of the Laboratory for vaccine prevention and immunotherapy of allergic diseases of Research institution of vaccines and serums named after Mechnikov, Russia, 105064, Moscow, Maliy Kazenniy lane, 5a; the Head of the Department of epidemiology and modern vaccination technologies of Institute of professional education of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2, tel. +7(963)782-35-23, e-mail: monolit.96@mail.ru

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., Academician of RAE, professor of the Department of outpatient therapy and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(905)313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study was to analyze the available publications devoted to the problem of the combination of the new infection COVID-19 and sarcoidosis, and the issues of vaccination in sarcoidosis. The urgency of the problem is dictated by the need to prevent infections in such granulomatosis as well as by the growing worldwide experience of vaccination against COVID-19. **Material and methods.** An analytical review of 50 publications in the scientific medical literature was performed. **Results and discussion.** A review of publications has shown that there is already an accumulation of data on the vaccination of sarcoidosis patients against other manageable infections. We did not come across any papers indicating that vaccinating sarcoidosis patients is dangerous. It remains intriguing to consider any antigenic factors as triggers of sarcoidosis in genetically predisposed individuals. But even from this point of view, an antigenically complete pathogen can play both the role of a trigger and the development of infection in a sarcoidosis patient with drug immunosuppression than a vaccine strain. Regarding vaccination in general and against COVID-19 in particular in advanced sarcoidosis is the statement that the patient should be vaccinated before the start of immunomodulating therapy. **Conclusion.** From the point of evidence-based medicine, the question of the safety and efficacy of vaccinating patients with sarcoidosis remains open. The current transnational position is based on the extrapolation of the experience with other vaccines for sarcoidosis and the use of COVID-19 vaccines for other diseases. Understanding COVID-19 as a severe life-threatening disease makes vaccination justified, the key position being to assess potential risks, to correct immunosuppressive therapy and, if possible, to vaccinate before the use of hormones and immunosuppressants.

**Key words:** sarcoidosis, COVID-19, vaccination, infections.

**For reference:** Vigel AA, Vigel IYu, Kostinov MP, Amirov NB. Sarcoidosis. New COVID-19 infection and vaccination issues. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 48-57. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(4).48-57.

Саркоидоз – воспалительное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, при котором имеются нарушения регуляции иммунной системы. Считается, что саркоидоз развивается в ответ на неизвестный антиген и обычно характеризуется усиленной местной воспалительной реакцией, характеризующейся образованием гранулем, секрецией цитокинов в пораженных органах и периферической анергией, подтвержденной различными кожными пробами [1].

Возникновение пандемии COVID-19 требует знаний течения этой инфекции у лиц, страдающих хроническими заболеваниями, к которым относят и саркоидоз. Результаты анализа 14 479 случаев новой инфекции в Великобритании показали, что риск тяжелой формы COVID-19 у людей, страдающих астмой, относительно невелик. Люди с ХОБЛ и интерстициальным заболеванием легких имели умеренно повышенный риск тяжелого заболевания, но их риск смерти от COVID-19 в разгар эпидемии в основном был намного ниже, чем обычный риск смерти от любой причины. При саркоидозе отношение рисков заболеть было 1,3, но значения риска смерти были статистически не значимы [2].

Роль инфекций при саркоидозе рассматривается прежде всего как триггер заболевания, как антиген, провоцирующий аномальный иммунный ответ у генетически предрасположенного человека [3]. В то же время значимость и риск развития инфекций у больных саркоидозом связаны с тяжелыми его формами, с развитием полостей в легких и бронхоэктазов, но чаще с применением иммуносупрессивной терапии [4]. Обострение латентной туберкулезной инфекции у пациентов с саркоидозом было отмечено у получавших глюкокортикостероиды [5]. По данным польских ученых, риск развития инвазивной пневмококковой болезни и/или пневмонии среди больных саркоидозом выше в 4 раза, по сравнению с той же возрастной популяцией населения [6]. Скорее всего, это было связано с иммуносупрессивной терапией, поскольку, по нашим данным, среди 1204 пациентов (5381 визит к врачу), наблюдавшихся пульмонологом в Татар-

стане, было только 2 случая тяжелой бактериальной пневмонии. По нашим наблюдениям, больные саркоидозом реже страдали респираторными инфекциями, даже на фоне иммуносупрессивной терапии, а при наступлении ремиссии саркоидоза респираторные инфекции становились обычной проблемой, как в общей популяции [7, 8]. Поэтому вполне логично, что только применение системных глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов увеличивает риск госпитализации больных саркоидозом в связи с развитием инфекций [9]. Среди иммуносупрессоров азатиоприн чаще приводил к развитию инфекционных осложнений при лечении саркоидоза, чем метотрексат [10]. Биологическая (таргетная) терапия, разработанная для лечения болезней соединительной ткани, стала применяться при тяжелом рефрактерном саркоидозе и также была способна увеличивать риск развития бактериальных инфекций [11]. Все это свидетельствует о необходимости предупреждения инфекций у пациентов с саркоидозом из этих групп риска. Особенностью текущего момента является возникновение пандемии новой инфекции COVID-19, в отношении которой в разных странах созданы и продолжают создаваться новые вакцины [12]. Все это делает актуальным обсуждение сочетанной патологии и вакцинации больных саркоидозом.

**Цель** данного обзора – рассмотреть ряд вопросов сочетания саркоидоза и COVID-19, вакцинации пациентов с саркоидозом против SARS-Cov-2.

**Методы сбора информации.** Для отбора литературы были использованы две электронные базы: научная электронная библиотека (<https://elibrary.ru/>) и англоязычная электронная библиотека (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Поиск проводился по трем ключевым словам: саркоидоз, вакцинация и COVID-19.

**Эффективность различных вакцинаций при саркоидозе.** Иммунный ответ на различные вакцины у пациентов с саркоидозом до сих пор не определен. Более того, эффективность вакцин у пациентов с саркоидозом для предотвращения опасной для жизни инфекции требует дополнитель-

ных исследований, а возможность вакцинации этой группы пациентов основывается на опыте пациентов с системными и аутоиммунными заболеваниями. В обзоре американских авторов при саркоидозе на общих основаниях рекомендуются вакцины от опоясывающего лишая (но не ослабленная живая, а рекомбинантная), пневмококковая вакцинация лицам в возрасте 19 лет и старше, а также вакцинация от гепатитов А и В [11].

По мнению американских и итальянских ученых, пневмококковая вакцинация может быть рекомендована больным саркоидозом, а если они получают иммуносупрессивную терапию, то должны быть вакцинированы двумя вакцинами – 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной [13]. Эта работа систематизирует вакцинацию при хронических легочных заболеваниях, но не содержит ни одной ссылки на работы, доказывающие эффективность или безопасность применения пневмококковых вакцин при саркоидозе. В другой публикации отмечено, что больные саркоидозом являются «хорошими респондерами» на 23-валентную полисахаридную вакцину, тогда как по конъюгированным вакцинам данных нет [14]. Логично звучит рекомендация относительно того, что все вновь выявленные больные саркоидозом должны быть опрошены в отношении ранее проведенной вакцинации и им должна быть проведена соответствующая иммунизация до назначения иммуносупрессивной терапии [15].

В Турции было изучено образование антител у больных саркоидозом, перенесших вирусный гепатит В, и у привитых рекомбинантной вакциной против этого заболевания. (Genhevac B Pasteur). У 22 (55%) пациентов маркеры вируса гепатита В (HBV) (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) были отрицательными, 2 пациента имели изолированные положительные anti-HBc и 16 имели антитела как против HBc, так и против HBs. Рекомбинантную вакцину против вводили (через 0, 1 и 6 мес) 16 серонегативным пациентам. В то время как ни один из вакцинированных в группе больных саркоидозом не ответил образованием антител, контрольная группа показала уровень ответа антител 85,7% (30/35) со средним титром 257,9 мМЕ/мл. Авторы отметили, что пациенты с саркоидозом не отвечали на стандартную вакцинацию, в то время как некоторые из больных уже имели естественный ответ антител [16]. Эта работа показала слабый иммунный ответ, но не выявила каких-либо нежелательных явлений на вакцинацию.

Также в Турции для оценки эффективности вакцинации от столбняка обследовали 60 пациентов с саркоидозом и 40 здоровых в качестве контроля. Из 51 пациента с саркоидозом и из 33 контрольных, у которых не было достаточных титров антител против столбняка, 48 с саркоидозом и 31 из контрольной группы согласились на вакцинацию и были включены в исследование. В результате вакцинации 24 (50%) пациента с саркоидозом и 7 (23%) человек из контрольной группы имели недостаточный ответ антител ( $p=0,019$ ). У пациентов с саркоидозом не было обнаружено никакой связи между доста-

точным уровнем антител и продолжительностью заболевания, активностью и рентгенологической стадией заболевания. Напротив, среднее количество лимфоцитов было значительно ниже у пациентов с недостаточным уровнем антител против столбняка. Авторы сделали заключение о том, что прививки от столбняка у пациентов с саркоидозом менее эффективны, чем у здоровых людей, что предполагает, что пациенты с саркоидозом имеют гипореактивную гуморальную иммунную систему [17]. И вновь работа свидетельствовала о слабом иммунном ответе и отсутствии каких-либо угроз при вакцинации. В США вакцина от столбняка, дифтерии и коклюша рекомендована больным саркоидозом на общих основаниях [11]. Эта вакцина обычно вводится в детстве, а затем рекомендуется каждые 10 лет в зрелом возрасте. Если пациент не получал эту вакцину в детстве, он должен ее получить по схеме 0, 1 и 6–12 мес, а затем повторную вакцинацию каждые 10 лет [18].

В Иране была проведена оценка безопасности и иммуногенности вакцины против гриппа у 23 пациентов с саркоидозом и 26 здоровых людей. Титры антител против штаммов вирусов гриппа А H1N1, H3N2 и В оценивали непосредственно перед вакцинацией и через 1 мес после нее. Пациенты наблюдались в течение 6 мес для оценки безопасности вакцины. Серологический ответ и величина изменений титров антител против антигенов гриппозной вакцины были сопоставимы между пациентами с саркоидозом и здоровыми. Женщины показали лучший серологический ответ на антиген гриппа В, чем мужчины. Связь ответа с показателями активности и тяжести саркоидоза была неоднозначной. Содержание кальция в суточной моче имело прямую корреляцию с антителами к антигенам H1N1, а сывороточный ангиотензинпревращающий фермент отрицательно коррелировал с ответом антител против антигена вируса гриппа В. Более высокий остаточный объем (нарушение функции внешнего дыхания) был связан с меньшим повышением титра антител против антигена H3N2. В ходе последующего наблюдения серьезные побочные эффекты или обострения заболевания не наблюдались [19]. При саркоидозе мало данных, оценивающих степень восприимчивости к гриппу, предрасположенность к обострению болезни после введения противогриппозной вакцины и устойчивость продукции антител против гриппа после вакцинации. Американские авторы рекомендуют при саркоидозе вводить инактивированную вакцину против сезонного гриппа ежегодно, независимо от проводимого лечения, с учетом возможности вакцинации высокими дозами лиц старше 65 лет [11].

**Вакцинация – триггер саркоидоза?** Тема вакцинации БЦЖ имеет особое звучание в проблеме вакцинопрофилактики больных саркоидозом. Работы академика А.Г. Хоменко и его учеников доказали значимость микобактерий-ревертантов в развитии саркоидоза [20], работы последующих лет подтверждают роль микобактерий как одного из триггеров саркоидоза [21, 22]. Вполне логично ожидать развития саркоидоза при введении в организм ослабленных штаммов микобактерий бычьего типа

людям, имеющим генетически детерминированную восприимчивость к саркоидозу. Так, в Ирландии был описан случай развития саркоидоза у 11-летнего мальчика через 4 мес после вакцинации БЦЖ. Это было связано с лимфопенией неизвестного происхождения, которая сохранялась после исчезновения изменений в легких [23]. В Великобритании наблюдали 2-летнего мальчика с ювенильным саркоидозом, у которого кожные поражения возникли вскоре после вакцинации БЦЖ непосредственно в месте введения вакцины. Авторы публикации отметили, что ювенильный саркоидоз редок, и клинический паттерн его проявлений отличается от саркоидоза у взрослых, возможно, в связи с разной степенью зрелости иммунной системы, а также, что *Mycobacterium bovis*, присутствующая в вакцине БЦЖ, может быть этиологически значимой в развитии саркоидоза [24]. Другие исследователи из США также сообщали, что вакцинация БЦЖ имеет осложнение в виде развития ювенильного саркоидоза [25]. Очевидно, что приведенные факты единичны и не могут быть поводом для отказа от вакцинации и ревакцинации БЦЖ у установленные возрастные сроки.

Есть и более интригующие сведения. В 70-е годы XX столетия предпринимались попытки лечения саркоидоза подкожным введением смеси совместимой крови от больных с высокой чувствительностью к туберкулину со старым туберкулином в сочетании с дополнительной вакцинацией БЦЖ. Все больные с исходной рентгенологической стадией I, у которых не было спонтанной ремиссии, были излечены полностью без обострений. Из 60 больных со стадиями II и III 54 пациента перешли в ремиссию после 28 мес лечения, в 8 случаях у больных со стадией III к концу лечения в легких остались рубцовые изменения; 5 из 6 больных, у которых этот вид лечения не дал результата, ранее получали системные стероиды без эффекта. Авторы отметили, что предложенный метод не вызывал опасных нежелательных явлений [26]. В следующей публикации тех же авторов 2 пациента с хроническим саркоидозом были излечены без рецидива, а у одного больного с острым саркоидозом существенно сократилась длительность острой фазы явлений [27]. В последующем применение этого метода лечения саркоидоза нам не встретилось.

Американские офтальмологи описали у здоровой 56-летней женщины европеоидной расы развитие саркоидозного увеита предположительно после введения вакцины Шингрикс (Shingrix – новая аттенуированная субъединичная вакцина против вируса ветряной оспы с адъювантом AS01B, которая вызывает сильный иммунный ответ). Вакцина Шингрикс производится с использованием клеток яичников китайского хомячка, которые могут влиять на результат вакцинации. Авторы предположили, что благодаря сильной индукции иммунного ответа введение вакцины Шингрикс могло вызвать или усилить вероятность развития саркоидоза [28].

В Италии начиная с 1997 г. 249 больных с метастазирующей меланомой кожи (стадии III и IV согласно AJCC 2009) получали вакцину на основе дендритных клеток. У 3 (1,2%) из них развился

саркоидоз на фоне длительного применения этой вакцины. Интересно, что у всех трех больных был хороший ответ на вакцинацию, не было метастазирования и прогрессирования меланомы, как минимум, в течение 4 лет. Во всех трех случаях саркоидоз не потребовал назначения лечения. Авторы отметили возможность развития саркоидоза у больных меланомой, получающих вакцину на основе дендритных клеток, но при этом противораковая иммунотерапия остается эффективной [29].

Американские офтальмологи описали случай развития системного саркоидоза с саркоидозом кожи в области татуировки после введения противогриппозной вакцины (Sanofi Pasteur). Однако они предположили, что реакция могла быть и на тимеросал – ртутьсодержащий консервант вакцины [30]. Авторы статьи отметили, что подобные случаи в клинике наблюдались и ранее. Исследователи из Великобритании отмечали развитие васкулита сетчатки глаза, сходного с изменениями при саркоидозе, после противогриппозной вакцинации, что требовало дифференциальной диагностики [31].

Совсем недавно итальянские ученые описали один случай развития саркоидоза вскоре после вакцинации от COVID-19. Диагноз был подтвержден как при ПЭТ, так и гистологически. Производитель вакцины в статье не был указан [32].

Необходимо отметить, что все случаи развития саркоидоза или саркоидных реакций после введения вакцин отмечены в реальной клинической практике, но уровень доказательств причинно-следственной связи остается низким.

**COVID-19 у больных саркоидозом.** Как показал анализ литературы, только больные саркоидозом тяжелого течения старшего возраста, с серьезным ограничением функции дыхания и сопутствующими заболеваниями имеют повышенный риск неблагоприятного течения новой инфекции COVID-19 [33]. Пациенты с хроническим саркоидозом легких могут иметь существенное снижение легочных объемов и диффузии, что может увеличить риск развития дыхательной недостаточности после заражения COVID-19 [34]. Кроме того, традиционно связанным с использованием глюкокортикоидов, такие как гипертония, диабет и ожирение, более распространены у пациентов с саркоидозом и являются независимыми факторами риска худших исходов COVID-19 [35]. Среди 7337 случаев COVID-19, проанализированных в США, в 37 (0,5%) случаях ранее был диагностирован саркоидоз. Неблагоприятный исход COVID-19 (интубация или летальный исход) был связан с умеренным или тяжелым нарушением легочной функции, в то время как сам по себе диагноз саркоидоза не был независимо связан с риском нежелательного исхода [36].

Исследователи из Германии отметили, что применение системных стероидов по поводу обострения саркоидоза может снижать противовирусный иммунитет и способствовать развитию рецидивов COVID-19. Они описали 50-летнего больного саркоидозом с подострым прогрессирующим течением и синдромом Лефгрена, у которого в течение 3 мес была достигнута ремиссия на фоне 10-месячного

курса гормонов. Спустя 5 мес он имел контакт с большим COVID-19 и у него возникла лихорадка, боль в лодыжках, сухой кашель. Однако результат ПЦР на SARS-Cov-2 был отрицательным, ему был назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут, на фоне приема которого развились поражения легких, типичные для COVID-19. Мазок на коронавирус стал положительным. Преднизолон был отменен и назначен гидроксихлорохин. Спустя 5 дней наступило улучшение и ПЦР-тест стал отрицательным [37].

Отечественные авторы описали случай течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: хроническая форма генерализованного саркоидоза сочеталась с волосяно-клеточным лейкозом, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. При этом COVID-19 протекал в легкой форме [38]. Другая группа американских исследователей провела анкетирование 5200 больных саркоидозом на 4 языках, 2,23% опрошенных сообщили о перенесенном COVID-19. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 у больных саркоидозом оказались наличие проживающего с пациентом человека, инфицированного COVID-19 (контакт), работа в здравоохранении, наличие саркоидоза легких, нервной системы, а также лечение ритуксимабом. Риск госпитализации был связан с сопутствующим заболеванием сердечно-сосудистой системы. Никакие другие особенности, включая расу, пол, другие иммунодепрессанты, возраст или основное состояние, не были связаны со значительным повышенным риском инфекции или более тяжелым течением заболевания [33]. В Испании были проанализированы данные 45 пациентов с саркоидозом и инфекцией SARS-CoV-2 (28 женщин, средний возраст 55 лет). Ведущими факторами неблагоприятного течения этого сочетания заболеваний был старший возраст и нарушения функции дыхания у больных саркоидозом перед возникновением у них COVID-19. Авторы отметили низкую частоту тяжелого течения этой вирусной инфекции при саркоидозе. Тяжело болели лица старческого возраста с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек [39]. Появились работы, посвященные оценке состояния больных саркоидозом, перенесших COVID-19. Авторы отметили, что лабораторные данные опережали лучевую картину на 10–14 дней. Летальных случаев авторы не отмечали [40].

В Марокко наблюдали 66-летнюю больную саркоидозом 2-й лучевой стадии, которая не получала активной терапии гранулематоза (только амитриптилин от депрессии) и заболела COVID-19 (ПЦР+). В течение 4 дней у нее была лихорадка, кашель, миалгия, диарея. Сатурация у нее не снижалась, С-реактивный белок достигал 44 мг/л. Пациентка не получала активной терапии COVID-19 и была выписана через 5 дней [41].

Исследователи из Ирана отмечали, что несмотря на поступление больных саркоидозом в клинику, где была высокая вероятность встречи с больными COVID-19, они редко заболевали вирусной инфекцией. Авторы работы наблюдали больную саркоидозом, получавшую в течение года 5 мг метилпреднизолона в сутки и 7,5 мг метотрексата в неделю, у

которой муж заболел COVID-19. Но она не заболела новой инфекцией. Авторы высказали свои гипотезы, объясняющие этот случай. Во-первых, повышенный уровень АПФ-2, характерный для активного саркоидоза, мог защищать клетки легких от повреждений, вызванных вирусом. Во-вторых, пациенты с саркоидозом чаще используют индивидуальные средства защиты из-за наличия в анамнезе хронических заболеваний, это снижает риск заражения. Более того, их лечение включает в себя комбинированную терапию – метилпреднизолон, метотрексат, гидроксихлорохин и др. Это создает другую опасность – пациенты с саркоидозом, принимающие их, могут быть бессимптомными носителями COVID-19 и представлять угрозу для своей семьи и общества. И, наконец, схема лечения саркоидоза может иметь защитный эффект от COVID-19. Авторы привели 10 случаев сочетания саркоидоза и COVID-19, все они закончились благополучно [42].

Среди описания клинических случаев COVID-19 можно встретить образование в области старых рубцов грубых изменений кожи, в которых при биопсии были обнаружены саркоидные гранулемы у пациентки без других системных проявлений саркоидоза. После ремиссии COVID-19 эти изменения кожи исчезли спонтанно без лечения [43].

Исследователи из Кливленда (США) отметили, что в США при сочетании саркоидоза и COVID-19 применяют ремдесивир. Гидроксихлорохин и тоцилизумаб разрешен только в рамках клинических исследований. В отношении иммуносупрессивной терапии саркоидоза они отметили возможность ее применения в соответствии с текущими стандартами лечения. Опасной для больных саркоидозом и COVID-19 является вероятность формирования фиброза после перенесенной инфекции. Они отметили, что применению антифибротической терапии в этой ситуации пока посвящено только одно незавершенное клиническое исследование [44].

При обсуждении COVID-19 и саркоидоза можно встретить необычные гипотезы терапии этой инфекции. Турецкие гематологи отметили, что SARS-Cov-2 – уникальный вирус, при поражении которым смертность и заболеваемость являются результатом влияния иммунитета на макроорганизм, а не в первую очередь прямого воздействия вируса. Они высказали гипотезу о том, что ключом к лечению может быть изменение иммунного ответа на вирус, иммунная модуляция. Это подтвердили работы по оценке эффективности препаратов, влияющие не на вирус, а на воспаление и «цитокиновый шторм». При саркоидозе уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) является одним из критериев активности гранулематоза. SARS-Cov-2 использует АПФ-2. Связывание SARS-Cov-2 и АПФ-2 приводит к опосредованному ренин-ангиотензиновой системой (РАС) иммунному ответу, который, в первую очередь, нацелен на легкие с формированием ОРДС, что, в свою очередь, является важной причиной смерти при COVID-19. Ответ CD8<sup>+</sup>-Т-клеток преобладает над ответом CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, а дисфункция естественных клеток-киллеров также приводит к дисфункции CD4<sup>+</sup>-клеток при COVID-19. Все это приводит, с

одной стороны, к ОРДС, а с другой – неадекватно низкому образованию антител. Авторы отметили, что периферическая анергия, наблюдаемая при хроническом саркоидозе, очень похожа на COVID-19. Накопление CD8<sup>+</sup>-Т-клеток также отвечает за неадекватную реакцию на туберкулин и антигенный стимул у больных саркоидозом. На основании сходства иммунного ответа при COVID-19 и саркоидозе обсуждается терапевтическая стратегия, основанная на комбинации вакцины против столбняка и дифтерии и двойного ингибирования PAC. Автор предполагает, что двойное ингибирование PAC с помощью рамиприла и лозартана и введение вакцины против столбняка и дифтерии в начале заболевания может изменить иммунный ответ, предотвратить развитие ОРДС, вызвать устойчивый ответ антител и предотвратить повторное инфицирование до конца пандемии. Авторы рекомендовали проведение проспективных исследований возможного преимущества этого предложения [45].

Другую гипотезу, основанную на сходстве ряда процессов при саркоидозе и COVID-19, высказали французские ученые. Как у пациентов с саркоидозом, так и у пациентов с COVID-19 в некоторых случаях наблюдались альвеолярный лимфоцитоз и лимфопения крови, которые рассматривались как потенциальные прогностические индикаторы тяжелого течения этих двух заболеваний. SARS-CoV-2 подавляет АПФ-2, что приводит к увеличению концентрации ангиотензиногена II и продуктов его распада, которые в больших количествах стимулируют апоптоз и являются негативными регуляторами аутофагии. При саркоидозе ренин-ангиотензиновая система остается в центре внимания исследований, учитывая, что определенные полиморфизмы АПФ-2 вовлечены в прогрессирование легочного саркоидоза. Кроме того, молекулярные и биоинформационные исследования показали, что спайковый белок SARS-Cov-2 может также связываться с регулируемым глюкозой белком 78 или белком 5 теплового шока на поверхности клетки, который, как известно, активирует аутофагию через путь киназа АПФ – mTOR. Спайковый белок коронавируса считается основной движущей силой распознавания клеток-хозяев. В гомеостатических условиях в печени крысы и фибробластах человека PDK SARS-Cov-2 и белки обнаруживаются в везикулярной системе, управляемой эндоплазматическим ретикуломом, а затем присоединяются к аутофагосомам, связанным с лизосомами и литическим аутофагическим процессом. Они предположили, что дефект аутофагии, наблюдаемый у пациентов с саркоидозом, может также уменьшать трафик вирусной PDK. Различная восприимчивость к COVID-19 может быть связана с генетической предрасположенностью, включающей варианты аллелей в генах, кодирующих регулирующие факторы аутофагии, это может способствовать, по крайней мере частично, легкому течению COVID-19 у значительной части людей, лишенных сопутствующих заболеваний. Однако эту возможность еще предстоит тщательно проверить, но этот подход может быть и ключом к лечению новой вирусной инфекции [46].

**Вакцинация от COVID-19 у пациентов с саркоидозом.** Предупреждение развития COVID-19, как и других инфекций, у больных саркоидозом обосновано риском неблагоприятного течения сочетания этих двух заболеваний, связанных с поражением легочной паренхимы и применения иммуносупрессоров. Изоляция, социальная дистанция, ношение масок и перчаток зависят только от пациента, тогда как решение вопроса о вакцинации лежит на плечах врача. В условиях стремительного создания вакцин, проведения параллельных клинических испытаний вакцин Pfizer и Moderna в разных странах пациенты с саркоидозом и аутоиммунными заболеваниями, а также те, кто принимал иммунодепрессанты, были исключены из клинических испытаний. То есть в настоящее время нет опубликованных данных об эффективности вакцины мРНК у пациентов с саркоидозом. Тем не менее Центр по контролю за заболеваниями США (CDC) рекомендует введение вакцины мРНК COVID-19 пациентам с аутоиммунными расстройствами или тем, кто принимает иммунодепрессанты, если у них нет других противопоказаний к вакцинации [47].

Особенно важно у пациентов с саркоидозом учитывать переносимость вакцинации, ее взаимосвязь с течением болезни. Обнадуживает то, что предыдущее исследование вакцинации против гриппа на небольшой выборке пациентов с саркоидозом не выявило обострения болезни сразу после вакцинации, а также в течение 6-месячного периода наблюдения [19]. Вакцинация должна проводиться до запланированной иммуносупрессии, если это клинически возможно. Корректировку иммуносупрессивной терапии для оптимизации ответа на вакцинацию следует проводить только в периоды хорошо контролируемого заболевания. Кроме того, в США вакцинацию от COVID-19 рекомендуется проводить как можно скорее, независимо от активности и тяжести заболевания, за исключением случаев заболевания, угрожающего жизни [48]. Исследователи из Американского колледжа ревматологов разработали алгоритм действий при вакцинации от COVID-19: снижение дозы преднизолона перед вакцинацией рекомендовано, если пациент получает более 20 мг/сут; противомаларийные препараты, сульфасалазин, лефлуноמיד, азатиоприн, микофенолат и анти-ФНО-препараты не требуют коррекции дозы; метотрексат рекомендовано прекратить за неделю до первой дозы вакцины и возобновить прием через неделю после второй дозы. При лечении ритуксимабом первую дозу вводят не ранее, чем через 4 нед после последней инфузии, и после второй дозы возобновляют через 2–4 нед. Однако недавно появились данные о том, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, принимающих инфликсимаб, антигильный ответ на SARS-Cov-2 может быть ослаблен [49]. В настоящее время неизвестно, применимо ли это к пациентам с саркоидозом, но рекомендации могут развиваться по мере появления новых данных. Тем не менее американские эксперты в области саркоидоза настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию больным с этим гранулематозом, обосновывая это

двумя основными факторами – повышением восприимчивости к инфекциям при иммуносупрессивной терапии и риском тяжелой дыхательной недостаточности при возникновении COVID-19 при саркоидозе с большим снижением легочных объемов [50].

**Выводы.** С точки зрения доказательной медицины вопрос о безопасности и эффективности вакцинации пациентов с саркоидозом остается открытым. Существующая международная позиция строится на экстраполяции опыта применения других вакцин при саркоидозе и применения вакцин против COVID-19 при других заболеваниях. Понимание COVID-19 как тяжелого, угрожающего жизни заболевания делает обоснованной вакцинацию, но ключевой позицией являются оценка потенциальных рисков и коррекция иммуносупрессивной терапии. По возможности вакцинацию следует проводить до применения гормонов и иммуносупрессоров.

**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

1. Чучалин, А.Г. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1: Классификация, этиопатогенез, клиника / А.Г. Чучалин, А.А. Визель, М.М. Илькович [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7 (4). – С.62–70.
2. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study / P. Aveyard, M. Gao, N. Lindson [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. Apr 1:S2213-2600(21)00095-3. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00095-3.
3. Визель, И.Ю. Роль инфекции в патогенезе саркоидоза / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Практическая медицина. – 2010. – Т.1 (40). – С.14–17.
4. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy / H. Syed, C. Ascoli, C.F. Linssen [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2020. – Vol. 37 (2). – P.87–98. – DOI: 10.36141/svdlid.v37i2.9599.
5. Гармаш, Ю.Ю. Обострение латентной туберкулезной инфекции у пациентов с саркоидозом, подвергающихся иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами / Ю.Ю. Гармаш, С.Е. Борисов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 3. – P.71–73.
6. Recommendations for prevention of community-acquired pneumonia with bacteremia as the leading form of invasive pneumococcal infections in the population of people over 50 years of age and risk groups above 19 years of age / P. Albrecht, A. Antczak, W. Hryniewicz [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2014. – Vol. 36 (212). – P.79–87.
7. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях / А.А. Визель, О.В. Булашова, Н.Б. Амиров [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С.74–79.
8. Визель, И.Ю. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8 (5). – С.18–26.
9. Ungprasert, P. Sarcoidosis Increases Risk of Hospitalized Infection. A Population-based Study, 1976–2013 / P. Ungprasert, C.S. Crowson, E.L. Matteson // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2017. – Vol. 14 (5). – P.676–681. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-750OC.
10. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective 'target trial' emulated with Swedish real-world data / M. Rossides, S. Kullberg, D. Di Giuseppe [et al.] // Respirology. – 2021. – Vol. 26 (5). – P.452–460. – DOI: 10.1111/resp.14001.
11. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy / H. Syed, C. Ascoli, C.F. Linssen [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2020. – Vol. 37 (2). – P.87–98. – DOI: 10.36141/svdlid.v37i2.9599. Epub 2020 Jun 30. PMID: 33093774; PMCID: PMC7569559.
12. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines / P.R. Krause, T.R. Fleming, I.M. Longini [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 385 (2). – P.179–186.
13. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases / M. Mirsaeidi, G. Ebrahimi, M.B. Allen, S. Aliberti // Am. J. Med. – 2014. – Vol. 127 (9). – P.886, e1-8. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.010.
14. Mirsaeidi, M. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations / M. Mirsaeidi, D.E. Schraufnagel // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P.980–985.
15. Vaccination Guidelines for Patients With immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies / K. Papp, B. Haraoui, D. Kumar [et al.] // J. Cutan. Med. Surg. – 2019. – Vol. 23 (1). P.50–74.
16. Results of hepatitis B vaccination in sarcoidosis / A. Mert, M. Bilir, R. Ozaras [et al.] // Respiration. – 2000. – Vol. 67 (5). – P.543–545. – DOI: 10.1159/000067471.
17. Results of tetanus vaccination in sarcoidosis / E.C. Seyhan, G. Günlüoğlu, S. Altin [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2012. – Vol. 29 (1). – P.3–10.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule. – Unites States, 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>. Accessed April 16, 2019.
19. Influenza vaccination in patients with pulmonary sarcoidosis: efficacy and safety / S. Tavana, H. Argani, S. Gholamin [et al.] // Influenza Other Respir. Viruses. – 2012. – Vol. 6 (2). – P.136–141. – DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00290.x. Epub 2011 Sep 28.
20. Саркоидоз как системный гранулематоз / А.Г. Хоменко, В.В. Ерохин, В.П. Филиппов [и др.]. – Москва: Медицина, 1999. – 39 с.
21. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? / R. Agrawal, A.R. Kee, L. Ang [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2016. – Vol. 98. – P.21–26. – DOI: 10.1016/j.tube.2016.01.003.
22. Peroxynitrite in sarcoidosis: relation to Mycobacterium stationary phase / A. Dubaniewicz, L. Kalinowski, M. Dudziak [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol. 866. – P.41–49. – DOI: 10.1007/5584\_2015\_139.
23. Greally, J.F. Sarcoidosis following B.C.G. vaccination in a lymphopaenic boy / J.F. Greally, D. Manning, B. McNicholl // Sarcoidosis. – 1989. – Vol. 6 (2). – P.156–157.
24. Osborne, G.E. Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination / G.E. Osborne, E. Mallon, S.C. Mayou // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 48 (5 Suppl). – S99–102. – DOI: 10.1067/mjd.2003.158.

25. *Bellet, J.S.* Skin complications of Bacillus Calmette-Guérin immunization / J.S. Bellet, N.S. Prose // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 18 (2). – P.97–100.
26. *Berdel, W.* Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG. I. Results / W. Berdel, W.E. Berdel // *Z. Erkr. Atmungsorgane.* – 1979. – Vol. 153 (2). – P.189–193.
27. *Berdel, W.E.* Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG. II. Case reports / W.E. Berdel, W. Berdel // *Z. Erkr. Atmungsorgane.* – 1979. – Vol. 153 (2). – P.194–199.
28. Uveitis sarcoidosis presumably initiated after administration of Shingrix Vaccine / M. Heydari-Kamjani, I. Vante, P. Uppal [et al.] // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11 (6). – P.e4920. – DOI: 10.7759/cureus.4920.
29. Sarcoidosis under dendritic cell vaccination immunotherapy in long-term responding patients with metastatic melanoma / U. Uslu, M. Erdmann, S. Schliep [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37 (6). – P.3243–3248.
30. *Psaltis, N.M.* Systemic sarcoidosis and red dye granulomatous tattoo inflammation after influenza vaccination: a case report and review of literature / N.M. Psaltis, R.G. Gardner, W.J. Denton // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2014. – Vol. 22 (4). – P. 314–321. – DOI: 10.3109/09273948.2014.891041.
31. Retinal artery vasculitis secondary to administration of influenza vaccine / G.S. Williams, S. Evans, D. Yeo, A. Al-Bermani // *BMJ Case Rep.* – 2015. – Vol. 2015. – pii: bcr2015211971. – DOI: 10.1136/bcr-2015-211971.
32. Beyond Covid-19 vaccination-associated pitfalls on [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: a case of a concomitant sarcoidosis / M. Bauckneht, T. Aloè, E. Tagliabue [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2021. – Vol. 48 (8). – P.2661–2662. – DOI: 10.1007/s00259-021-05360-w.
33. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire / R.P. Baughman, E.E. Lower, M. Buchanan [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2020. – Vol. 37 (4). – P.e2020009. – DOI: 10.36141/svld.v37i4.10726.
34. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P.1054–1062. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
35. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the coronavirus disease 2019 Pandemic / N.J. Sweiss, P. Korsten, H.J. Syed [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 158 (3). – P.892–895. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033.
36. Moderate or severe impairment in pulmonary function is associated with mortality in sarcoidosis patients infected with SARS-CoV-2 / A.S. Morgenthau, M.A. Levin, R. Freeman [et al.] // *Lung.* – 2020. – Vol. 198 (5). – P.771–775. – DOI: 10.1007/s00408-020-00392-9.
37. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis / A.H. Györfi, M. Kopp, M. May [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 2020. – P.218–258. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218258.
38. *Куклина, Г.М.* Описание течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: волосатоклеточным лейкозом, хронической формой генерализованного саркоидоза, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Клинический случай / Г.М. Куклина, Н.Н. Макарянц // *Consilium Medicum.* – 2021. – Т. 23 (3). – С.292–295. – DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200815.
39. On Behalf Of The SarcoGEAS-Semi Registry. Characterization and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Sarcoidosis / P. Brito-Zerón, B. Gracia-Tello, A. Robles [et al.] // *Viruses.* – 2021. – Vol. 27, № 13 (6). – P.1000. – DOI: 10.3390/v13061000.
40. *Лебедева, М.В.* Лабораторная диагностика в оценке течения генерализованного саркоидоза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию / М.В. Лебедева, В.Д. Бекетов, Н.В. Чеботарева // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2021. – № 66 (S4). – С.36.
41. COVID-19 pneumonia in a patient with sarcoidosis: A case report / H. Ramdani, K. Benelhosni, N. Moatassim Billah, I. Nassar // *Clin. Case Rep.* – 2020. – Vol. 9 (2). – P.910–913. – DOI: 10.1002/ccr3.3684.
42. Investigation of sarcoidosis patients during COVID-19 pandemic / A. Kiani, F. Razavi, N. Bandegani [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2020. – Vol. 37 (4). – P.e2020015. – DOI: 10.36141/svld.v37i4.9588.
43. COVID-19-triggered sarcoidal granulomas mimicking scar sarcoidosis / A. Polat Ekinçi, N. Büyükbabani, S. Meşe [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2021. – Vol. 35 (8). – P.e477-e480. – DOI: 10.1111/jdv.17286.
44. *Southern, B.D.* Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19 / B.D. Southern // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2020. – Jun 18. – URL: <https://www.ccmj.org/content/early/2020/06/16/ccjm.87a.ccc026>
45. *Ozbalci, D.* A tale of two diseases: Sarcoidosis, COVID-19 and new therapeutic options with dual RAS inhibition and tetanus-diphtheria vaccine / D. Ozbalci // *Med. Hypotheses.* – 2021. – Vol. 152. – P.110619. – DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110619.
46. Modeling potential autophagy pathways in COVID-19 and sarcoidosis / A. Calender, D. Israel-Biet, D. Valeyre, Y. Pacheco // *Trends Immunol.* – 2020. – Vol. 41 (10). – P.856–859. – DOI: 10.1016/j.it.2020.08.001.
47. Prevention CfDcA. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States (2020). – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinic>
48. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases – version 1 / J.R. Curtis, S.R. Johnson, D.D. Anthony [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73 (7). – P.1093–1107. – DOI: 10.1002/art.41734. [Epub ahead of print].
49. AntiSARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab / N.A. Kennedy, J.R. Goodhand, C. Bewshea [et al.] // *Gut.* – 2021. – Vol. 70. – P.865–875. – DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324388.
50. COVID-19 and Sarcoidosis, Readiness for Vaccination: Challenges and Opportunities / M. Manansala, A. Chopra, R.P. Baughman [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – P.672028. – DOI: 10.3389/fmed.2021.672028.

## REFERENCES

1. Chuchalin AG, Vizel' AA, Il'kovich MM, Avdeev SN, Amirov NB, Baranova OP, Borisov SE, Vizel' IYu, Lovachyova OV, Ovsyannikov NV, Petrov DV, Romanov VV, Samsonova MV, Solov'eva IP, Solov'eva IP, Stepanyan IE, Tyurin IE, Chernyaev AL, Shmelyov EI, Shmelyova NM. Diagnostika i lechenie sarkoidoza: rezyume federal'nyh soglasitel'nyh klinicheskikh rekomendacii; Chast' 1: Klassifikaciya, etiopatogenez, klinika [Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of federal consensus clinical guidelines; Part 1: Classification, etiopathogenesis, clinic]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2014 7 (4): 62-70.
2. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, Coupland CAC, Tan PS, Cliff AK, Harrison D, Gould DW, Pavord ID, Hippisley-Cox J. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr



- 1: S2213-2600(21)00095-3. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00095-3.
3. Vizeľ IYu, Vizeľ AA. Rol' infekcii v patogeneze sarkoidoza [The role of infection in the pathogenesis of sarcoidosis]. *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]*. 2010; 1 (40): 14-17.
  4. Syed H, Ascoli C, Linssen CF, Vagts C, Iden T, Syed A, Kron J, Polly K, Perkins D, Finn PW, Novak R, Drent M, Baughman R, Sweiss NJ. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37 (2): 87-98. DOI: 10.36141/svld.v37i2.9599.
  5. Garmash YuYu, Borisov SE. Obostrenie latentnoj tuberkuleznoj infekcii u pacientov s sarkoidozom, podvergayushchihsia immunosuppressivnoj terapii glyukokortikosteroidami [Exacerbation of latent tuberculosis infection in patients with sarcoidosis undergoing immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids]. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]*. 2016; 3: 71-73.
  6. Albrecht P, Antczak A, Hryniewicz W, Skoczyńska A, Radzikowski A, Kedziora-Kornatowska K, Bernatowska E, Stompór T, Grodzicki T, Gyrczuk E, Imiela J, Jedrzejczak W, Windak A. Recommendations for prevention of community-acquired pneumonia with bacteremia as the leading form of invasive pneumococcal infections in the population of people over 50 years of age and risk groups above 19 years of age. *Pol Merkur Lekarski*. 2014; 36 (212): 79-87.
  7. Vizeľ AA, Bulashova OV, Amirov NB, Dmitriev EG, Kazakov IM, Islamova LV, Guryleva ME, Nasretdinova GR. Integral'naya model' diagnostiki i nablyudeniya bol'nyh sarkoidozom v sovremennyh usloviyah [An integral model of diagnostics and observation of patients with sarcoidosis in modern conditions]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2003; 3: 74-79.
  8. Vizeľ IYu, Vizeľ AA. Charakteristika registra bol'nyh sarkoidozom v Respublike Tatarstan [Characteristics of the register of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]*. 2015; 8 (5): 18-26.
  9. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Sarcoidosis Increases Risk of Hospitalized Infection. A Population-based Study, 1976-2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (5): 676-681. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-750OC.
  10. Rossides M, Kullberg S, Di Giuseppe D, Eklund A, Grunewald J, Askling J, Arkema EV. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective 'target trial' emulated with Swedish real-world data. *Respirology*. 2021 May; 26 (5): 452-460. DOI: 10.1111/resp.14001.
  11. Syed H, Ascoli C, Linssen CF, Vagts C, Iden T, Syed A, Kron J, Polly K, Perkins D, Finn PW, Novak R, Drent M, Baughman R, Sweiss NJ. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37 (2): 87-98. DOI: 10.36141/svld.v37i2.9599.
  12. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, Beral V, Snape MD, Rees H, Roper AM, Balicer RD, Cramer JP, Muñoz-Fontela C, Gruber M, Gaspar R, Singh JA, Subbarao K, Van Kerkhove MD, Swaminathan S, Ryan MJ, Henao-Restrepo AM. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8; 385 (2): 179-186. DOI: 10.1056/NEJMRS2105280.
  13. Mirsaeidi M, Ebrahimi G, Allen MB, Aliberti S. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases. *Am J Med*. 2014; 127 (9): 886. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.010.
  14. Mirsaeidi M, Schraufnagel DE. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11 (6): 980-985.
  15. Papp K, Haraoui B, Kumar D, et al. Vaccination Guidelines for Patients With immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23 (1): 50-74.
  16. Mert A, Bilir M, Ozaras R, Tabak F, Karayel T, Senturk H. Results of hepatitis B vaccination in sarcoidosis. *Respiration*. 2000; 67 (5): 543-545. DOI: 10.1159/000067471.
  17. Seyhan EC, Günlüoğlu G, Altın S, Cetinkaya E, Sökücü S, Uzun H, Düger M. Results of tetanus vaccination in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012; 29 (1): 3-10.
  18. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule, United States. 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
  19. Tavana S, Argani H, Gholamin S, Razavi SM, Keshtkar-Jahromi M, Talebian AS, Moghaddam KG, Sepehri Z, Azad TM, Keshtkar-Jahromi M. Influenza vaccination in patients with pulmonary sarcoidosis: efficacy and safety. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 6 (2): 136-141. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00290.x
  20. Homenko AG, Erohin VV, Filippov VP, et al. Sarkoidoz kak sistemnyj granulomatoz [Sarcoidosis as a systemic granulomatosis]. *Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]*. 1999; 39 p.
  21. Agrawal R, Kee AR, Ang L, Tun Hang Y, Gupta V, Kon OM, Mitchell D, Zierhut M, Pavesio C. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? *Tuberculosis (Edinb)*. 2016; 98: 21-26. DOI: 10.1016/j.tube.2016.01.003.
  22. Dubaniewicz A, Kalinowski L, Dudziak M, Kalinowska A, Singh M. Peroxynitrite in sarcoidosis: relation to Mycobacterium stationary phase. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 866: 41-49. DOI: 10.1007/5584\_2015\_139.
  23. Grealley JF, Manning D, McNicholl B. Sarcoidosis following BCG vaccination in a lymphopaenic boy. *Sarcoidosis*. 1989; 6 (2): 156-157.
  24. Osborne GE, Mallon E, Mayou SC. Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48 (5 Suppl): 99-102. DOI: 10.1067/mjd.2003.158.
  25. Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Guérin immunization. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18 (2): 97-100.
  26. Berdel W, Berdel WE. Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG I Results. *Z Erkr Atmungsorgane*. 1979; 153 (2): 189-193.
  27. Berdel WE, Berdel W. Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG. II. Case reports. *Z Erkr Atmungsorgane*. 1979; 153 (2): 194-199.
  28. Heydari-Kamjani M, Vante I, Uppal P, Demory Beckler M, Kesselman MM. Uveitis sarcoidosis presumably initiated after administration of Shingrix Vaccine. *Cureus*. 2019; 11 (6): e4920. DOI: 10.7759/cureus.4920.
  29. Uslu U, Erdmann M, Schliep S, Dörrie J, Schaft N, Schuler G, Schuler-Thurner B. Sarcoidosis under dendritic cell vaccination immunotherapy in long-term responding patients with metastatic melanoma. *Anticancer Res*. 2017; 37 (6): 3243-3248.
  30. Psaltis NM, Gardner RG, Denton WJ. Systemic sarcoidosis and red dye granulomatous tattoo inflammation after influenza vaccination: a case report and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014; 22 (4): 314-321. DOI: 10.3109/09273948.2014.891041.
  31. Williams GS, Evans S, Yeo D, Al-bermani A. Retinal artery vasculitis secondary to administration of influenza vaccine. *BMJ Case Rep*. 2015: bcr2015211971. DOI: 10.1136/bcr-2015-211971.

32. Bauckneht M, Aloè T, Tagliabue E, Cittadini G, Guadagno A, Morbelli S, Barisione E. Beyond Covid-19 vaccination-associated pitfalls on [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: a case of a concomitant sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jul; 48 (8): 2661-2662. DOI: 10.1007/s00259-021-05360-w.
33. Baughman RP, Lower EE, Buchanan M, Rottoli P, Drent M, Sellares J, Terwiel M, Elfferich M, Francesqui J, Barriuso Cabrerizo MR, Sweiss N, Martone F, Al-Hakim T, Judson MA. 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/svld.v37i4.10726.
34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
35. Sweiss NJ, Korsten P, Syed HJ, Syed A, Baughman RP, Yee AMF, Culver DA, Sosenko T, Azuma A, Bonella F, Costabel U, Drake WP, Drent M, Lower EE, Israel-Biet D, Mostard RLM, Nunes H, Rottoli P, Spagnolo P, Wells AU, Wuyts WA, Judson MA. 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.
36. Morgenthau AS, Levin MA, Freeman R, Reich DL, Klang E. Moderate or severe impairment in pulmonary function is associated with mortality in sarcoidosis patients infected with SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (5): 771-775. DOI: 10.1007/s00408-020-00392-9.
37. Györfi AH, Kopp M, May M, Vetter M, Uder M, Kremer AE, Schett G, Harrer T, Distler JHW. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 30; annrheumdis-2020-218258. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218258.
38. Kuklina GM, Makar'yanc NN. Opisaniye techeniya infekcii COVID-19 u pacienta s mnozhestvennoj komorbidnoj patologiej: volosatokletochnym lejkozom, hronicheskoy formoj generalizovannogo sarkoidoza, trombozom glubokih ven nizhnih konechnostej; Klinicheskij sluchaj [Description of the course of COVID-19 infection in a patient with multiple comorbid pathology: hairy cell leukemia, chronic generalized sarcoidosis, deep vein thrombosis of the lower extremities; Clinical case]. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 292-295. DOI 10.26442/20751753.2021.3.200815
39. Brito-Zerón P, Gracia-Tello B, Robles A, Alguacil A, Bonet M, De-Escalante B, Noblejas-Mosso A, Gómez-de-la-Torre R, Akasbi M, Pérez-de-Lis M, Pérez-Alvarez R, Ramos-Casals M, 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.
40. Lebedeva MV, Beketov VD, Chebotareva NV. Laboratornaya diagnostika v ocenke techeniya generalizovannogo sarkoidoza u bol'nyh, perenesshih novuyu koronavirusnuyu infekciju [Laboratory diagnostics in assessing the course of generalized sarcoidosis in patients who have undergone a new coronavirus infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*. 2021; 66 (S4): 36.
41. Ramdani H, Benelhosni K, Moatassim Billah N, Nassar I. COVID-19 pneumonia in a patient with sarcoidosis: A case report. *Clin Case Rep*. 2020; 9 (2): 910-913. DOI: 10.1002/ccr3.3684.
42. Kiani A, Razavi F, Bandegani N, Farahani M, Abedini A. Investigation of sarcoidosis patients during COVID-19 pandemic. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37 (4): e2020015. DOI: 10.36141/svld.v37i4.9588
43. Polat Ekinci A, Büyükbabani N, Meşe S, Pehlivan G, Okumuş NG, Ağaçfidan A, Özkaya E. COVID-19-triggered sarcoidal granulomas mimicking scar sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Aug; 35 (8): e477-e480. DOI: 10.1111/jdv.17286.
44. Southern BD. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020; <https://www.ccmj.org/content/early/2020/06/16/ccjm.87a.ccc026> DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc026.
45. Ozbalci D. A tale of two diseases: Sarcoidosis, COVID-19 and new therapeutic options with dual RAS inhibition and tetanus-diphtheria vaccine. *Med Hypotheses*. 2021; 152: 110619. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110619.
46. Calender A, Israel-Biet D, Valeyre D, Pacheco Y. Modeling potential autophagy pathways in COVID-19 and sarcoidosis. *Trends Immunol*. 2020; 41 (10): 856-859. DOI: 10.1016/j.it.2020.08.001.
47. Prevention CfDca. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinic>
48. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases – version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (7): 1093-1107. DOI: 10.1002/art.41734.
49. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, et al. AntiSARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021; 70: 865–875. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324388.
50. Manansala M, Chopra A, Baughman RP, Novak R, Lower EE, Culver DA, Korsten P, Drake WP, Judson MA, Sweiss N. COVID-19 and Sarcoidosis, Readiness for Vaccination: Challenges and Opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 672028. DOI: 10.3389/fmed.2021.672028.