УДК 616-002.182
DOI: 10.56871/RBR.2025.50.79.007

ЭТИОЛОГИЯ САРКОИДОЗА: АКЦЕНТ НА *CUTIBACTERIUM ACNES* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Екатерина Вячеславовна Соловьева[1], Наталия Андреевна Гапонова[1], Илья Андреевич Баранов[1], Дмитрий Павлович Гладин[2], Надежда Сергеевна Козлова[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

Для цитирования: Соловьева Е.В., Гапонова Н.А., Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Этиология саркоидоза: акцент на *Cutibacterium acnes* (обзор литературы). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):65–75. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2025.50.79.007

Поступила: 27.02.2025 **Одобрена: 25.04.2025** **Принята к печати: 24.06.2025**

Резюме. Саркоидоз — мультисистемное заболевание с невыясненной до конца этиологией, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранулем с наиболее частым поражением легких, периферических лимфоузлов, кожи, глаз и печени. Ранее считалось, что саркоидоз является лишь одной из форм туберкулеза легких. Пациенты с саркоидозом наблюдались в противотуберкулезных диспансерах, и в их мокроте действительно часто обнаруживались микобактерии туберкулеза. Однако позднее было установлено, что туберкулез присоединялся к саркоидозу вторично в результате пребывания больных в учреждениях противотуберкулезной сети. Саркоидоз был исключен из компетенции врачей-фтизиатров, что позволило решить проблему ятрогенного инфицирования туберкулезом. Однако с тех пор статистические данные по саркоидозу стали крайне ограниченными. В настоящее время вновь набирает популярность мнение, что саркоидоз может быть вызван бактериальной инфекцией, но совершенно не той, которая предполагалась ранее. Были представлены убедительные доказательства участия комменсальной бактерии *Cutibacterium acnes* в патогенезе данного заболевания. Такое представление о саркоидозе соответствует современным взглядам на все аутоиммунные процессы. В связи с этим были предложены и совершенно новые схемы лечения саркоидоза, включающие антибиотики, которые уже успели хорошо себя зарекомендовать. В данной статье будет представлена обобщающая когнитивная схема патогенеза саркоидоза в связи с *C. acnes*, которая позволит по-новому взглянуть на это знакомое, но все еще загадочное заболевание.

Ключевые слова: *Cutibacterium acnes*, саркоидоз, гранулема, гиперчувствительность замедленного типа, циркулирующие иммунные комплексы, иммуномодулирующий эффект, митогены, тельца Хамадзаки–Везенберга, латентная инфекция

DOI: 10.56871/RBR.2025.50.79.007

ETIOLOGY OF SARCOIDOSIS — EMPHASIS ON *CUTIBACTERIUM ACNES* (LITERATURE REVIEW)

© Ekaterina V. Soloveva[1], Natalia A. Gaponova[1], Ilya A. Baranov[1], Dmitry P. Gladin[2], Nadezhda S. Kozlova[1]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015; 47 Piskarevsky ave., Saint Petersburg 195067 Russian Federation
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Dmitry P. Gladin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

For citation: Soloveva EV, Gaponova NA, Baranov IA, Gladin DP, Kozlova NS. Etiology of sarcoidosis — emphasis on *Cutibacterium acnes* (literature review). Russian Biomedical Research. 2025;10(2):65–75. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2025.50.79.007

Received: 27.02.2025 **Revised: 25.04.2025** **Accepted: 24.06.2025**

Abstract. Sarcoidosis is a multisystem disease with an unknown etiology, characterized by the formation of epithelioid cell non-caseifying granulomas with the most frequent lesions of the lungs, peripheral lymph nodes, skin, eyes and liver. Previously, it was believed that sarcoidosis is only one form of pulmonary tuberculosis. Patients with sarcoidosis were observed in tuberculosis dispensaries, and Mycobacterium tuberculosis was often found in their sputum. However, it was later established that tuberculosis joined sarcoidosis a second time as a result of patients staying in tuberculosis network facilities. Sarcoidosis was excluded from the competence of phthisiologists, which made it possible to solve the problem of iatrogenic tuberculosis infection. However, since then, statistics on sarcoidosis have become extremely limited. Currently, the opinion is gaining popularity again that sarcoidosis can be caused by a bacterial infection, but not at all the one that was previously assumed. Convincing evidence has been presented for the involvement of the commensal bacterium *Cutibacterium acnes* in the pathogenesis of this disease. This view of sarcoidosis corresponds to modern views on all autoimmune processes. In this regard, completely new treatment regimens for sarcoidosis have been proposed, including antibiotics that have already proven themselves well. This article will present a generalizing scheme of the pathogenesis of sarcoidosis in connection with *C. acnes*, which will allow us to take a fresh look at this familiar, but still mysterious disease.

Keywords: *Cutibacterium acnes,* sarcoidosis, granuloma, delayed-onset hypersensitivity, circulating immune complexes, immunomodulatory effect, mitogens, Hamazaki–Wesenberg bodies, latent infection

АКТУАЛЬНОСТЬ

Саркоидоз — мультисистемное заболевание с невыясненной до конца этиологией, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранулем с наиболее частым поражением легких, периферических лимфоузлов, кожи, глаз и печени [1, 2].

Саркоидоз встречается во всем мире, поражая представителей обоих полов, с небольшим преобладанием женщин. Чаще болеют лица трудоспособного возраста до 40–50 лет, а пик заболеваемости приходится на 20–29 лет [1, 3]. Распространенность колеблется от 1 до 40 случаев на 100 000 населения. Распространенность саркоидоза в Москве в 2001 году составила 11,5 на 100 000 населения [1, 4]. Современные данные об эпидемиологии саркоидоза в других регионах РФ достаточно скудны и разнородны, однако наблюдается единая тенденция к росту заболеваемости и увеличению распространенности данной патологии [4]. Общая смертность от саркоидоза составляет 1–5%. Летальный исход, как правило, наступает вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности либо из-за вовлечения в процесс миокарда [1].

На данный момент не существует этиотропной терапии саркоидоза. Все методы лечения больных саркоидозом основаны на подавлении воспаления и предотвращении фиброзной трансформации гранулем. На сегодняшний день наиболее эффективными средствами лечения саркоидоза являются глюкокортикостероиды (ГКС) [5, 6]. Используются также антиметаболиты (метотрексат), иммунодепрессанты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), ингибиторы протеинкиназы (нинтеданиб). Пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений рекомендован витамин Е в больших дозах [1, 5, 7]. Несмотря на достаточно высокую частоту спонтанных ремиссий, саркоидоз остается серьезной проблемой для здравоохранения, что требует дальнейшего изучения его причин и патогенеза, а также разработки новых методов терапии, что подчеркивает актуальность данной темы.

ЭТИОЛОГИЯ САРКОИДОЗА

Традиционно выделяют следующие факторы, которые могут привести к образованию гранулем [2, 5]:

- инфекционные (вирусные и бактериальные как причина постоянной антигенной стимуляции);
- факторы окружающей среды неинфекционной природы (гаптены и полугаптены);
- медикаментозные;
- наследственные [2, 5, 8].

Однако ни один из этих факторов не действует самостоятельно, для развития заболевания необходимо сочетание нескольких из них. Тем не менее именно чужеродные антигены (АГ) являются обязательным условием образования гранулем, что продиктовано самой логикой их патогенеза. В связи с этим крайне привлекательным объектом для исследования представляется *Cutibacterium acnes* [5, 9].

Cutibacterium acnes

Cutibacterium acnes (ранее *Propionibacterium acnes*) — плеоморфный неспорообразующий грамположительный аэротолерантный анаэроб, принадлежащий к типу *Actinomycetota* [10]. Бактерии данного вида являются представителями нормальной микробиоты кожи человека и локализуются в основном в сальных железах и волосяных фолликулах, а также на слизистых оболочках полости рта, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [11, 12]. *C. acnes* препятствуют размножению таких патогенов, как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, однако в ряде случаев они же могут способствовать возникновению широкого круга воспалительных процессов, таких как угревая сыпь и инфекции протезированного сустава (за счет активного образования биопленок) [11, 13]. Внутриклеточное размножение *C. acnes* в эпителии предстательной железы вызывает рак последней. Кроме того, *C. acnes*, за счет выраженного влияния на иммунную систему, по-видимому, могут принимать участие в патогенезе синдрома SAPHO, который включает синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеит [11], и саркоидоза, а также использоваться в качестве адъювантов при вакцинации и стимулировать противоопухолевый иммунитет [10, 12, 13]. Связанные с *C. acnes* заболевания и эффекты представлены на рисунке 1.

C. acnes как причина саркоидоза

Этиология саркоидоза до сих пор точно не установлена, однако существует несколько убедительных доводов в пользу участия *C. acnes* в патогенезе данного заболевания. Ниже кратко будут рассмотрены некоторые из них [9, 13, 14].

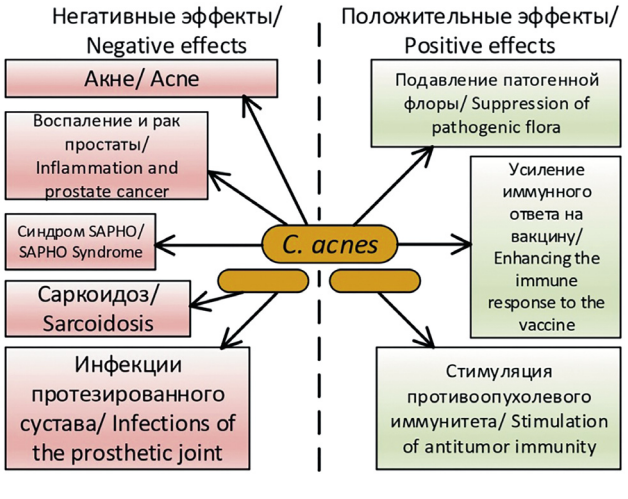

Рис. 1. Связанные с *C. acnes* заболевания и эффекты. Синдром SAPHO — синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остеит

Fig. 1. *C. acnes*-related diseases and effects. SAPHO syndrome — synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis

Косвенным доказательством данной гипотезы может служить тот факт, что саркоидоз чаще всего поражает легкие и связанные с ними внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ), следовательно, причиной его могут быть вдыхаемые микроорганизмы или аэрополлютанты [13, 15]. При этом установлено, что *C. acnes* является наиболее часто встречающимся видом бактерий, обнаруживаемых внутриклеточно в легких и ВГЛУ человека [9].

В качестве антигенов (гаптенов) при саркоидозе, вероятно, могут выступать также:

- **инфекционные агенты:** *Mycobacterium tuberculosis* [16], *Borrelia* [17], *Aspergillus nidulans, Chlamydophila pneumoniae*, грибы [13], вирус гепатита С, вирус герпеса [2];
- **факторы окружающей среды неинфекционной природы (гаптены и полугаптены):** бериллий, алюминий [18], кремнезем, медь, титан [19], тальк, кварц, продукты горения древесины [13], пыльца растений, споры грибов [2];
- **аутоантигены:** виментин [20].

Поскольку гранулематозное воспаление предполагает обязательное наличие антигена в гранулеме, следовательно, именно в них следует искать причину заболевания [13].

C. acnes является единственным микроорганизмом, когда-либо выделенным из саркоидных гранулем. При посевах и иммуногистохимическом исследовании гомогенатов лимфатических узлов больных саркоидозом *C. acnes* выявляется в 78–92% случаев, в зависимости от метода исследования [9, 21]. При тех же исследованиях материала, взятого у здоровых индивидов из контрольной группы, частота выявления *C. acnes* составляет лишь 25% [14, 21]. Кроме того, молекулярно-генетические методы позволяют получить не только качественный, но и количественный результат. В образцах, полученных от пациентов с саркоидозом, методом Real-time ПЦР обнаруживается куда больше копий ДНК *C. acnes,* чем в контрольных [22].

Предполагалось, что саркоидоз могут вызывать микобактерии туберкулеза, однако кислотоустойчивые микроорганизмы никогда не были обнаружены в саркоидных гранулемах [23], а квантифероновый тест дает отрицательные результаты [24].

Еще одним доказательством роли *C. acnes* в развитии саркоидоза является реакция Квейма. Пациенту с подозрением на саркоидоз подкожно вводят гомогенат лимфатического узла, пораженного саркоидозом. Образование характерных

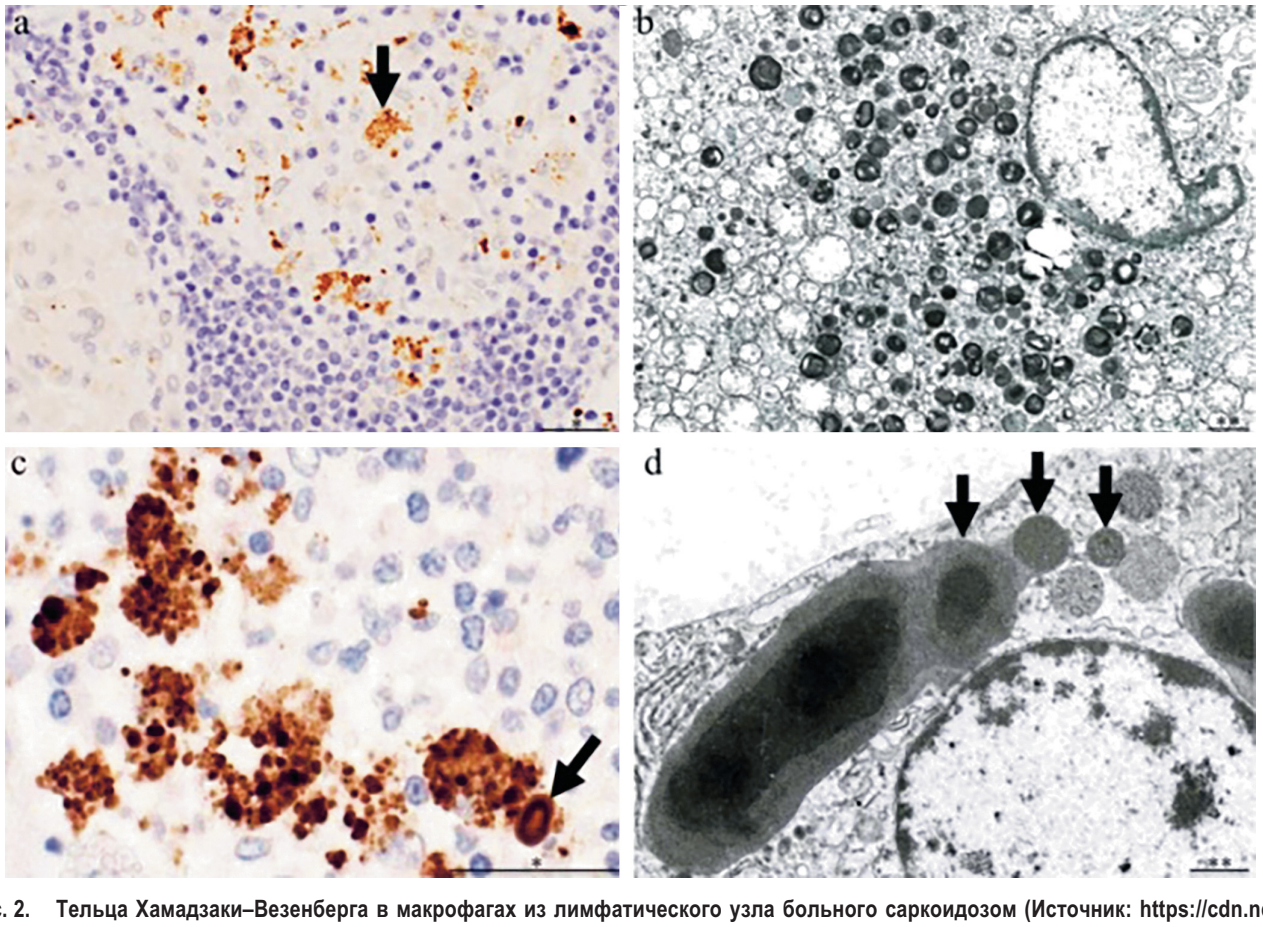

Рис. 2. Тельца Хамадзаки–Везенберга в макрофагах из лимфатического узла больного саркоидозом (Источник: https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/03b5/9964181/8e148df1f939/microorganisms-11-00289-g002.jpg)

Fig. 2. Hamazaki–Wesenberg bodies in macrophages from lymph nodes of a sarcoidosis patient (Source: https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/03b5/9964181/8e148df1f939/microorganisms-11-00289-g002.jpg)

гранулем, выявляемых методом биопсии, подтверждает наличие заболевания [25]. Таким образом, можно сделать вывод, что нечто, вызывающее саркоидоз (антигены *C. acnes*), содержится внутри этих лимфатических узлов [26].

Следующее доказательство — обнаружение телец Хамадзаки–Везенберга в макрофагах при их иммуноэлектронной микроскопии с использованием антител к антигенам *C. acnes* [27]. Доказано, что тельца Хамадзаки–Везенберга — это не что иное, как расположенные внутриклеточно *C. acnes,* лишенные клеточной стенки (рис. 2) [28]. Потеря клеточной стенки, а также секреция каталазы позволяет *C. acnes* персистировать и размножаться внутри клеток макроорганизма. Наблюдается явление незавершенного фагоцитоза, аналогичное таковому при туберкулезе [9].

При посеве *C. acnes* возвращаются к своей нормальной форме, что требует, однако, особых питательных сред и большего времени культивирования [14].

Специфические IgG и IgA к антигенам *C. acnes* были обнаружены в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), полученном от пациентов с саркоидозом [29].

Мононуклеарные клетки периферической крови больных саркоидозом, простимулированные жизнеспособными *C. acnes*, демонстрируют повышенную выработку ИЛ-2 (клеточный Th1-зависимый иммунный ответ) по сравнению с мононуклеарными клетками периферической крови, полученными от здоровых людей из контрольной группы [30].

Экспериментальная модель подкожной иммунизации мышей *C. acnes* с использованием адъюванта Фрейнда показала, что гранулемы развивались только у животных с латентной *C. acnes* инфекцией в легких [31]. То есть для образования гранулем необходимо наличие как антигена-мишени, так и аллергизации макроорганизма [9]. При предварительном введении мышам антибактериальных препаратов против *C. acnes* гранулемы не образовывались [31].

Таким образом, саркоидоз не может расцениваться как простая инфекционная болезнь, так как для его развития недостаточно присутствия *C. acnes* в макроорганизме, необходимо также наличие определенных внешних и внутренних факторов [2, 14]. Постулаты Коха (критерии, разработанные для установления причинно-следственной связи между микробами и болезнью) в данном случае не соблюдаются (рис. 3) [32, 33].

Так, инфекцию, вызываемую *C. acnes*, можно отнести к эндогенным. Эндогенные инфекции — это инфекции, развивающиеся без участия факторов передачи (возбудитель изначально локализуется в организме пациента) при определенных условиях [14].

Было предложено делить эндогенные инфекции **на три вида**:

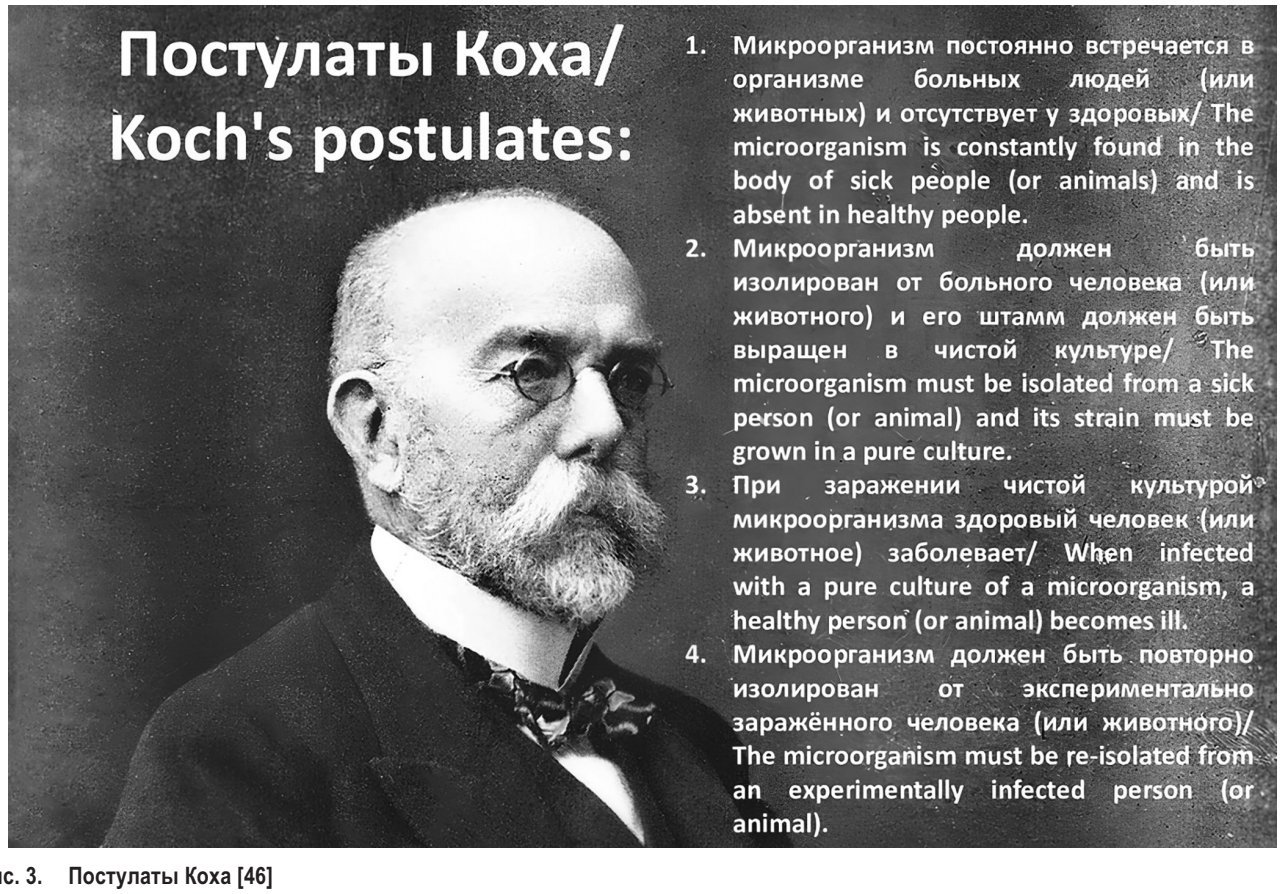

Рис. 3. Постулаты Коха [46]

Fig. 3. Koch's postulates [46]

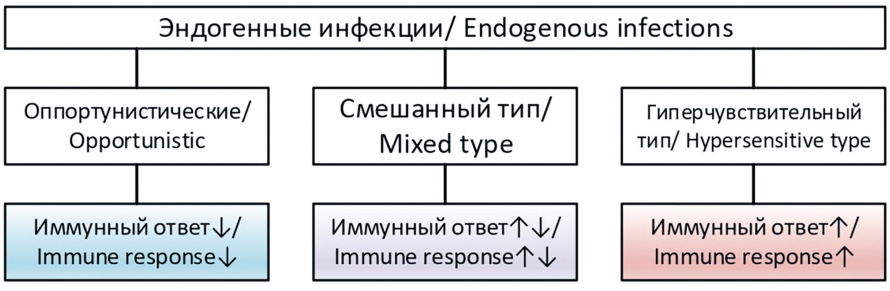

Рис. 4. Виды эндогенных инфекций по A. Casadevall и L.-A. Pirofski [16]

Fig. 4. Types of endogenous infections according to Casadevall and Pirofski [16]

1) оппортунистические — развиваются при снижении иммунитета (*Pneumocystis jiroveci* при СПИДе);
2) смешанный тип — *Candida* и *Aspergillus* (могут вызывать как оппортунистические инфекции, так и гиперчувствительный пневмонит (ранее экзогенный аллергический альвеолит);
3) гиперчувствительный тип — саркоидоз, ассоциированный с *C. acnes* (рис. 4) [34].

Кроме того, исследователями недавно было продемонстрировано, что *C. acnes* также могут быть обнаружены в гранулематозной ткани пациентов с гиперчувствительным пневмонитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) [35]. У таких пациентов количество лимфоцитов в БАЛ стабильно превышает таковое у прочих обследуемых. То есть при этих заболеваниях *C. acnes* если и не является их непосредственной причиной, то, по крайней мере, выступает в качестве митогена, стимулируя митоз иммунных клеток [13, 35].

Патогенез саркоидоза в связи с *C. acnes*

Комменсальная *C. acnes* обитает внеклеточно на коже и в волосяных фолликулах человека, а также бессимптомно персистирует внутри клеток легких и ВГЛУ [9, 28]. *C. acnes* способна индуцировать врожденный иммунный ответ, опосредованный моноцитами, нейтрофилами и макрофагами [13, 36]. Антиген-презентирующие клетки представляют АГ *C. acnes* наивным Т-лимфоцитам, активируется приобретенный иммунный ответ. Наивные Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа (Th1) [37], Th17 [38], Т-клетки натуральных киллеров (NKT-клетки) и в меньшей степени в Th2 [13]. Th1 выделяют такие цитокины, как интерферон альфа (ИФНα), интерферон гамма (ИФНγ), интерлейкин 1В (ИЛ-1В), ИЛ-12, которые, в свою очередь стимулируют клеточное звено иммунитета (макрофаги), а также подавляют активность Th2, ответственных за гуморальный иммунитет [13, 37]. Наблюдается выраженное смещение баланса от Th2 в сторону Th1/Th17-опосредованного иммунного ответа [9, 38]. Это является отличительной чертой *C. acnes* [14].

Спонтанные ремиссии саркоидоза развиваются предположительно по причине спонтанного же смещения баланса в сторону гуморального иммунного ответа [2, 13].

NKT-клетки стимулируют натуральные киллеры [39]. Th17 выделяют ИЛ-17, индуцирующий и поддерживающий аутоиммунное воспаление, и ИФНγ [38].

Таким образом, формируется сенсибилизация макроорганизма к антигенам *C. acnes* по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [9, 13].

Одновременно с этим в макрофагах легких и ВГЛУ развивается латентная внутриклеточная инфекция [40]. Под действием каких-либо внешних факторов, таких как физическое и психическое перенапряжение и некоторые лекарственные средства (парентеральные интерфероны, антагонисты ФНОα, антиретровирусные препараты), происходит реактивация инфекции. Начинается активная внутриклеточная пролиферация *C. acnes* [2, 9, 40].

Далее патогенез развивается по двум сценариям. При наличии ГЗТ (описанной выше), обусловленной собственными свойствами *C. acnes,* а также генетической предрасположенностью макроорганизма, начинает формироваться гранулема [41]. Под воздействием Th1 к очагу воспаления привлекаются макрофаги, которые затем превращаются в эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки [42]. Таким образом, саркоидная гранулема содержит Т-лимфоциты, макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские многоядерные клетки и фибробласты и не содержит очагов некроза [5].

К наследственным факторам, способствующим развитию саркоидоза, с наибольшей вероятностью относятся:

- некоторые гаплотипы главного комплекса гистосовместимости (HLA), такие как HLA-B8/DR3 и HLA-DRB1*14;
- полиморфизм генов ФНОα;
- полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ);
- полиморфизм гена рецепторов к витамину D (VDR) [8].

Другим вариантом развития событий является перегрузка клетки макроорганизма бактериями, запуск процесса аутофагии [43] (подавляется гиперактивированным сигнальным путем mTOR) [44], выход *C. acnes* из клетки и ее диссеминация через кровеносное русло. Бактерии попадают в другие органы, в том числе в кожу, глаза, сердце, печень, почки, центральную нервную систему (ЦНС) и так далее, где снова фагоцитируются. Цикл повторяется с развитием новых гранулем за пределами легких [9, 14].

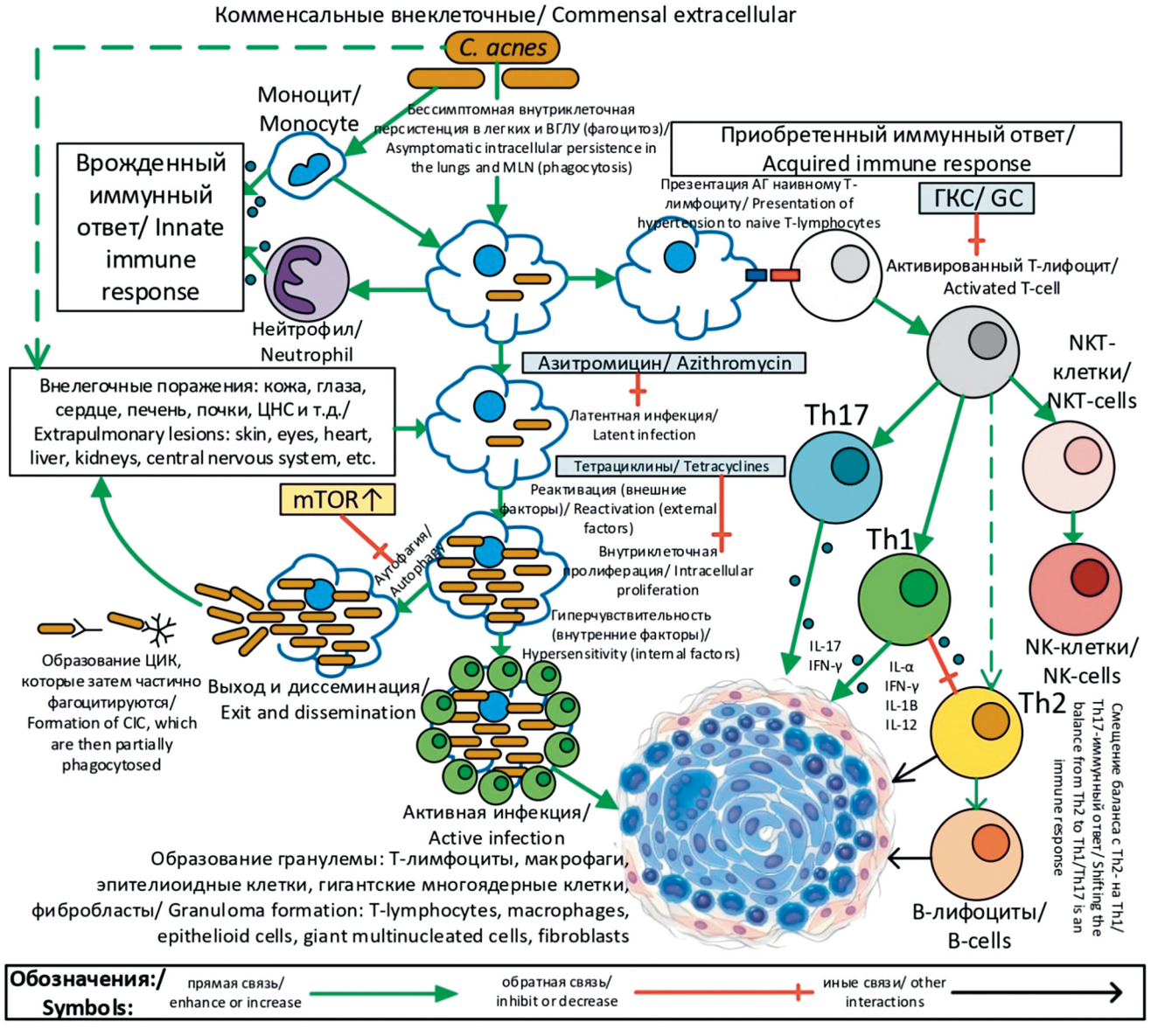

Рис. 5. Патогенез саркоидоза в связи с *C. acnes*. ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы; ГКС — глюкокортикостероиды; ЦНС — центральная нервная система; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; mTOR — мишень рапамицина млекопитающих; Th — Т-хелперы; NKT-клетки — Т-клетки натуральных киллеров; NK-клетки — натуральные киллеры; IL — интерлейкин; IFN — интерферон (схема составлена авторами)

Fig. 5. Pathogenesis of sarcoidosis in connection with *C. acnes*. MLN — mediastinal lymph nodes; GC — Glucocorticoids; CIC — circulating immune complexes; mTOR — mammalian target of rapamycin; Th — T-helpers; NKT-cells — Natural Killer T-cells; NK-cells — natural killers cells; IL — interleukin; IFN — interferon (the scheme was compiled by the authors)

В период диссеминации возможно также образование циркулирующих иммунных комплексов, которые затем также фагоцитируются либо, предположительно, могут вызывать полиартралгию и узловатую эритему при синдроме Лефгрена [45]. Высокая антигенемия у пациентов с активным саркоидозом подтверждена лабораторно [46–49].

Иногда внелегочные поражения могут развиваться при проникновении *C. acnes* в соответствующие органы иными путями, помимо системного распространения [9, 14].

Таким образом, для образования саркоидных гранулем необходимо выполнение **трех главных условий**:

1) латентная внутриклеточная инфекция (*C. acnes* в качестве антигена);
2) реактивация инфекции под действием факторов внешней среды;
3) ГЗТ (гиперчувствительность Th1 к внутриклеточной пролиферации *C. acnes*) [9, 13, 14].

Патогенез саркоидоза в связи с *C. acnes* наглядно представлен в виде обобщающей когнитивной схемы на рисунке 5.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ САРКОИДОЗА

Наиболее широко применяемыми препаратами в лечении саркоидоза являются глюкокортикостероиды (ГКС), однако терапия ими не является этиологической. ГКС угнетают иммунный ответ, что грозит диссеминацией сохраняющих жизнеспособность *C. acnes* [14, 50].

В связи с этим было предложено использовать антибиотики в лечении саркоидоза. Показано, что тетрациклины хорошо подавляют внутриклеточную пролиферацию *C. acnes* [51], а макролиды действуют эффективнее в отношении латентной инфекции [52]. Продемонстрирован хороший результат при лечении кожных и других форм саркоидоза данной комбинацией препаратов [52, 53]. Тем не менее многие эксперты считают, что этот эффект связан с противовоспалительным действием некоторых антибиотиков [54].

Широко известно о нарушении обмена кальция при саркоидозе. Патогенез данного состояния выглядит следующим образом: макрофаги под действием постоянной антигенной стимуляции экспрессируют ген *CYP27B1*, кодирующий кальцидиол-1-монооксигеназу, которая превращает $25(OH)D_3$ (кальцидиол) в активную форму витамина D — $1,25(OH)_2D_3$ (кальцитриол). Кальцитриол действует на ядерные рецепторы витамина D (VDR), стимулируя выделение антимикробного пептида кателицидина. Избыток кальцитриола обусловливает гиперкальциемию и гиперкальциурию [55]. Однако бактериальные лиганды могут со временем блокировать VDR, развивается порочный круг.

В связи с этим был предложен протокол лечения саркоидоза, включающий, кроме антибиотиков, антагонист рецепторов ангиотензина II олмесартан в специально подобранной дозировке. Выяснилось, что олмесартан, помимо своего основного действия, также активирует VDR, вытесняя бактериальные лиганды, а кроме того, препятствует высвобождению ФНОα, защищая организм от чрезмерного воспаления. Эффективность данного протокола является предметом дискуссий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, представление о саркоидозе как о заболевании, в патогенезе которого огромную роль играет *C. acnes,* укладывается в современный взгляд на все аутоиммунные заболевания как на заболевания, провоцируемые латентной бактериальной, а отнюдь не вирусной инфекцией. Однако такой подход еще недостаточно доказан, имеет множество спорных моментов и требует дальнейших исследований. Тем не менее значимый прогресс в терапии саркоидоза, ранее считавшегося неизлечимым, достигнут уже сегодня.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмелев Е.И. Саркоидоз. Практическая пульмонология. 2004;2:3–10.
2. Магомедова Х.К., Скворцов В.В. Саркоидоз. Медицинская сестра. 2016;2:8–11.
3. Визель И.Ю., Визель А.А. Азбука саркоидоза. Беседа вторая. Саркоидоз — редкая болезнь? Практическая пульмонология. 2013;1:50–54.
4. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. Вестник современной клинической медицины. 2017;5:66–73.
5. Визель А.А. Саркоидоз: Монография. Под ред. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Атмосфера; 2010.
6. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации. РМЖ. 2014;5:356.
7. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(7):677–687.
8. Балионис О.И., Никитин А.Г., Аверьянов А.В. Генетические предикторы течения саркоидоза легких. Практическая пульмонология. 2019;3:48–55.
9. Eishi Y. Potential Association of Cutibacterium acnes with Sarcoidosis as an Endogenous Hypersensitivity Infection. Microorganisms. 2023;11(2):289.
10. Brüggemann H., Salar-Vidal L., Gollnick H.P.M., Lood R.A Janus-Faced Bacterium: Host-Beneficial and -Detrimental Roles of Cutibacterium acnes. Front Microbiol. 2021;12:673845.
11. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Кашников А.Ю., Новикова Н.А. Молекулярно-генетическая характеристика штамма Cutibacterium (Propionibacterium) acnes A1-14 как представителя симбиотической микробиоты человека. ЗНиСО. 2019;8(317): 39–44.

12. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне. ВСП. 2021;5:430–434.
13. Kraaijvanger R., Veltkamp M. The Role of Cutibacterium acnes in Sarcoidosis: From Antigen to Treatable Trait? Microorganisms. 2022;10(8):1649.
14. Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and Propionibacterium acnes. Respir Investig. 2013;51(2):56–68.
15. Nishiwaki T., Yoneyama H., Eishi Y. et al. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. Am J Pathol. 2004;165:631–639.
16. Hawkins C., Shaginurova G., Shelton D.A. et al. Local and systemic CD4+ T cell exhaustion reverses with clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. J Immunol Res. 2017;2017:3642832.
17. Ishihara M., Ohno S., Ono H. et al. Seroprevalence of anti-Borrelia antibodies among patients with confirmed sarcoidosis in a region of Japan where Lyme borreliosis is endemic. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998;236:280–284.
18. Beijer E., Meek B., Bossuyt X. et al. Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients. Respir Res. 2020;21:141.
19. Fireman E., Bar Shai A., Alcalay Y. et al. Identification of metal sensitization in sarcoid-like metal-exposed patients by the MELISA® lymphocyte proliferation test — A pilot study. J Occup Med Toxicol. 2016;11:18.
20. Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M. et al. T-cell receptor–HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J. 2016;47:898–909.
21. Homma J.Y., Abe C., Chosa H. et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. Jpn J Exp Med. 1978;48:251–255.
22. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet. 1999;354:120–123.
23. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. Thorax. 1998;53:871–874.
24. Inui N., Suda T., Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. Respir Med. 2008;102:313–315.
25. Hirsch J.G., Cohn Z.A., Morse S.I. et al. Evaluation of the Kveim Reaction as a Diagnostic Test for Sarcoidosis. N Engl J Med. 1961;265:827–830.
26. Teirstein A.S. Kveim antigen: What does it tell us about causation of sarcoidosis? Semin Respir Infect. 1998;13:206–211.
27. Wesenberg W. On acid-fast Hamazaki spindle bodies in sarcoidosis of the lymph nodes and on double-refractive cell inclusions in sarcoidosis of the lungs. Arch Klin Exp. Dermatol. 1966;227:101–107.
28. Negi M., Takemura T., Guzman J. et al. Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. Mod Pathol. 2012;25:1284–1297.
29. Schupp J.C., Tchaptchet S., Lützen N. et al. Immune response to Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis — In vivo and in vitro. BMC Pulm. Med. 2015;15:75.
30. Furusawa H., Suzuki Y., Miyazaki Y. Th1 and Th17 immune responses to viable Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis. Respir Investig. 2012;50:104–109.
31. Minami J., Eishi Y., Ishige Y. et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of Propionibacterium acnes. J Med Dent Sci. 2003;50:265–274.
32. Ishige I., Eishi Y., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc. Diffus Lung Dis Off J.WASOG. 2005;22:33–42.
33. Segre J.A. What does it take to satisfy Koch's postulates two centuries later? Microbial genomics and Propionibacteria acnes. J Invest Dermatol. 2013;133(9):2141–2.
34. Casadevall A., Pirofski L.A. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. Infect Immun. 1999;67(8):3703–13.
35. Beijer E., Seldenrijk K., Meek B. et al. Detection of Cutibacterium acnes in granulomas of patients with either hypersensitivity pneumonitis or vasculitis reveals that its presence is not unique for sarcoidosis. ERJ Open Res. 2021;7:00930–2020.
36. Holland C., Mak T.N., Zimny-Arndt U. et al. Proteomic identification of secreted proteins of Propionibacterium acnes. BMC Microbiol. 2010;10:230.
37. Squaiella-Baptistão C.C., Teixeira D., Mussalem J.S. et al. Modulation of Th1/Th2 immune responses by killed Propionibacterium acnes and its soluble polysaccharide fraction in a type I hypersensitivity murine model: Induction of different activation status of antigen-presenting cells. J Immunol Res. 2015;2015:132083.
38. Kistowska M., Meier B., Proust T. et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J Investig Dermatol. 2015;135:110–118.
39. Lichtenstein A., Bick A., Cantrell J., Zighelboim J. Augmentation of NK activity by Corynebacterium parvum fractions in vivo and in vitro. Int J Immunopharmacol. 1983;5:137–144.
40. Isshiki T., Homma S., Eishi Y. et al. Immunohistochemical Detection of Propionibacterium acnes in Granulomas for Differentiating Sarcoidosis from Other Granulomatous Diseases Utilizing an Automated System with a Commercially Available PAB Antibody. Microorganisms. 2021;9:1668.
41. Mouser P.E., Seaton E.D., Chu A.C., Baker B.S. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. J Investig Dermatol. 2003;121:1226–1228.
42. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarkar S., Kumar D. Selective autophagy and xenophagy in infection and disease. Front Cell Dev. Biol. 2018;6:147.
43. Pacheco Y., Lim C. X., Weichhart T. et al. Sarcoidosis and the mTOR, Rac1, and Autophagy Triad. Trends Immunol. 2020;41:286–299.
44. Suzuki Y., Uchida K., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. PLoS ONE. 2018;13:e0192408.
45. Górski W., Piotrowski W.J. Fatigue syndrome in sarcoidosis. Pneumonol Alergol Pol. 2016;84:244–250.

46. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M. et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. Chest. 1997;111(3):623–31.
47. Сперанская А.А., Баранова О.П., Кудряшова Т.Г., Ярцева Е.Э. Клинико-лучевые особенности саркоидоза органов дыхания у лиц молодого возраста. Визуализация в медицине. 2022;4(1):16–25.
48. Беляева И.В., Чурилов Л.П., Михайлова Л.Р., Николаев А.В., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Исследование аутоантител к 24 антигенам при разных формах туберкулеза и саркоидозе на фоне недостаточности витамина Д. Российские биомедицинские исследования. 2019;4(1):9–19.
49. Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этиоэпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые. Педиатр. 2020;11(5):37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50.
50. Bachelez H., Senet P., Cadranel J. et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. Arch. Dermatol. 2001;137:69–73.
51. Baba K., Yamaguchi E., Matsui S. et al. A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2006;23(1): 78–9.
52. Ishibashi K., Eishi Y., Tahara N. et al. Japanese antibacterial drug management for cardiac Sarcoidosis (J-ACNES): A multicenter, open-label, randomized controlled study. J Arrhythmia. 2018;34:520–526.
53. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol. 2006;54:258–265.
54. Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Хавкин А.И. Современное представление о витамине d и генетической регуляции воспаления на примере различных клинических моделей. ЭиКГ. 2022;7(203):192–203.
55. Marshall T.G., Marshall F.E. Sarcoidosis succumbs to antibiotics — implications for autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2004;3(4):295–300.

REFERENCES

1. Shmelev E.I. Sarcoidosis. Prakticheskaya pul'monologiya. 2004;2:3–10. (In Russian).
2. Magomedova H.K., Skvorcov V.V. Sarcoidosis. Medicinskaya sestra. 2016;2:8–11. (In Russian).
3. Vizel' I.Yu., Vizel' A.A. The ABC of sarcoidosis. The second conversation. Is sarcoidosis a rare disease? Prakticheskaya pul'monologiya. 2013;1:50–54. (In Russian).
4. Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2017;5:66–73. (In Russian).
5. Vizel' A.A. Sarcoidosis: A monograph. Edited by (A series of monographs of the Russian Respiratory Society; Chief Editor A.G. Chuchalin series). Moscow: Atmosfera; 2010. (In Russian).
6. Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. Sarcoidosis: international conciliation documents and recommendations. RMZh. 2014;5:356. (In Russian).
7. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(7):677–687.
8. Balionis O.I., Nikitin A.G., Aver'yanov A.V. Genetic predictors of the course of pulmonary sarcoidosis. Prakticheskaya pul'monologiya. 2019;3:48–55. (In Russian).
9. Eishi Y. Potential Association of Cutibacterium acnes with Sarcoidosis as an Endogenous Hypersensitivity Infection. Microorganisms. 2023;11(2):289.
10. Brüggemann H., Salar-Vidal L., Gollnick H.P.M., Lood R.A Janus-Faced Bacterium: Host-Beneficial and- Detrimental Roles of Cutibacterium acnes. Front Microbiol. 2021;12 673845.
11. Alekseeva A.E., Brusnigina N.F., Kashnikov A.Yu., Novikova N.A. Molecular and genetic characteristics of the Cutibacterium (Propionibacterium) acnes A1-14 strain as a representative of the symbiotic human microbiota. ZNiSO. 2019;8(317):39–44. (In Russian).
12. Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. The composition of the skin microbiota in children and its effect on the pathogenesis of acne. VSP. 2021;5:430–434. (In Russian).
13. Kraaijvanger R., Veltkamp M. The Role of Cutibacterium acnes in Sarcoidosis: From Antigen to Treatable Trait? Microorganisms. 2022;10(8):1649.
14. Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and Propionibacterium acnes. Respir Investig. 2013;51(2):56–68.
15. Nishiwaki T., Yoneyama H., Eishi Y. et al. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. Am J Pathol. 2004;165:631–639.
16. Hawkins C., Shaginurova G., Shelton D.A. et al. Local and systemic CD4+ T cell exhaustion reverses with clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. J Immunol Res. 2017;2017:3642832.
17. Ishihara M., Ohno S., Ono H. et al. Seroprevalence of anti-Borrelia antibodies among patients with confirmed sarcoidosis in a region of Japan where Lyme borreliosis is endemic. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998;236:280–284.
18. Beijer E., Meek B., Bossuyt X. et al. Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients. Respir Res. 2020;21:141.
19. Fireman E., Bar Shai A., Alcalay Y. et al. Identification of metal sensitization in sarcoid-like metal-exposed patients by the MELISA® lymphocyte proliferation test — A pilot study. J Occup Med Toxicol. 2016;11:18.
20. Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M. et al. T-cell receptor–HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J. 2016;47:898–909.
21. Homma J.Y., Abe C., Chosa H. et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. Jpn J Exp Med. 1978;48:251–255.
22. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet. 1999;354:120–123.
23. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. Thorax. 1998;53:871–874.

24. Inui N., Suda T., Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. Respir Med. 2008;102:313–315.
25. Hirsch J.G., Cohn Z.A., Morse S.I. et al. Evaluation of the Kveim Reaction as a Diagnostic Test for Sarcoidosis. N Engl J Med. 1961;265:827–830.
26. Teirstein A.S. Kveim antigen: What does it tell us about causation of sarcoidosis? Semin Respir Infect. 1998;13:206–211.
27. Wesenberg W. On acid-fast Hamazaki spindle bodies in sarcoidosis of the lymph nodes and on double-refractive cell inclusions in sarcoidosis of the lungs. Arch Klin Exp Dermatol. 1966;227:101–107.
28. Negi M., Takemura T., Guzman J. et al. Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. Mod Pathol. 2012;25:1284–1297.
29. Schupp J.C., Tchaptchet S., Lützen N. et al. Immune response to Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis—In vivo and in vitro. BMC Pulm. Med. 2015;15:75.
30. Furusawa H., Suzuki Y., Miyazaki Y. Th1 and Th17 immune responses to viable Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis. Respir Investig. 2012;50:104–109.
31. Minami J., Eishi Y., Ishige Y. et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of Propionibacterium acnes. J Med Dent Sci. 2003;50:265–274.
32. Ishige I., Eishi Y., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc. Diffus Lung Dis Off J WASOG. 2005;22:33–42.
33. Segre J.A. What does it take to satisfy Koch's postulates two centuries later? Microbial genomics and Propionibacteria acnes. J Invest Dermatol. 2013;133(9):2141–2.
34. Casadevall A., Pirofski L.A. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. Infect Immun. 1999;67(8):3703–13.
35. Beijer E., Seldenrijk K., Meek B. et al. Detection of Cutibacterium acnes in granulomas of patients with either hypersensitivity pneumonitis or vasculitis reveals that its presence is not unique for sarcoidosis. ERJ Open Res. 2021;7:00930–2020.
36. Holland C., Mak T.N., Zimny-Arndt U. et al. Proteomic identification of secreted proteins of Propionibacterium acnes. BMC Microbiol. 2010;10:230.
37. Squaiella-Baptistão C.C., Teixeira D., Mussalem J.S. et al. Modulation of Th1/Th2 immune responses by killed Propionibacterium acnes and its soluble polysaccharide fraction in a type I hypersensitivity murine model: Induction of different activation status of antigen-presenting cells. J Immunol Res. 2015;2015:132083.
38. Kistowska M., Meier B., Proust T. et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J Investig Dermatol. 2015;135:110–118.
39. Lichtenstein A., Bick A., Cantrell J., Zighelboim J. Augmentation of NK activity by Corynebacterium parvum fractions in vivo and in vitro. Int. J. Immunopharmacol. 1983;5:137–144.
40. Isshiki T., Homma S., Eishi Y. et al. Immunohistochemical Detection of Propionibacterium acnes in Granulomas for Differentiating Sarcoidosis from Other Granulomatous Diseases Utilizing an Automated System with a Commercially Available PAB Antibody. Microorganisms. 2021;9:1668.
41. Mouser P.E., Seaton E.D., Chu A.C., Baker B.S. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. J Investig Dermatol. 2003;121:1226–1228.
42. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarkar S., Kumar D. Selective autophagy and xenophagy in infection and disease. Front Cell Dev Biol. 2018;6:147.
43. Pacheco Y., Lim C. X., Weichhart T. et al. Sarcoidosis and the mTOR, Rac1, and Autophagy Triad. Trends Immunol. 2020;41:286–299.
44. Suzuki Y., Uchida K., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. PLoS ONE. 2018;13:e0192408.
45. Górski W., Piotrowski W.J. Fatigue syndrome in sarcoidosis. Pneumonol Alergol Pol. 2016;84:244–250.
46. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M. et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. Chest. 1997;111(3):623–31.
47. Speranskaya A.A., Baranova O.P., Kudryashova T.G., Yarceva E.E. Clinical and radiation features of respiratory sarcoidosis in young people. Visualization in Medicine. 2022;4(1):16–25. (In Russian).
48. Belyaeva I.V., Churilov L.P., Mihajlova L.R., Nikolaev A.V., Starshinova A.A., Yablonskij P.K. Study of autoantibodies to 24 antigens in various forms of tuberculosis and sarcoidosis on the background of vitamin D deficiency. Russian Biomedical Research. 2019;4(1):9–19. (In Russian).
49. Nikolaev A.V., Utekhin V.I., Churilov L.P. Comparative etiological and epidemiological characteristics of tuberculosis and pulmonary sarcoidosis: classical and new. Pediatr. 2020;11(5):37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50. (In Russian).
50. Bachelez H., Senet P., Cadranel J. et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. Arch Dermatol. 2001;137:69–73.
51. Baba K., Yamaguchi E., Matsui S. et al. A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2006;23(1):78–9.
52. Ishibashi K., Eishi Y., Tahara N. et al. Japanese antibacterial drug management for cardiac Sarcoidosis (J-ACNES): A multicenter, open-label, randomized controlled study. J Arrhythmia. 2018;34:520–526.
53. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol. 2006;54:258–265.
54. Loshkova E.V., Kondrat'eva E.I., Odinaeva N.D., Havkin A.I. Modern understanding of vitamin D and the genetic regulation of inflammation based on the example of various clinical models. EiKG. 2022;7(203):192–203. (In Russian).
55. Marshall T.G., Marshall F.E. Sarcoidosis succumbs to antibiotics–implications for autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2004;3(4):295–300.