

В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ПОКАЗАНИЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ
У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. О. Меренкова, О. В. Быченко

Резюме

Питання про показання до застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) у хворих на саркоїдоз бронхопальмональних лімфовузлів і паренхіми легень (II стадія) відноситься до розряду дискусійних. Лікування цієї категорії хворих із застосуванням ГКС зазвичай проводять при наявності клінічних симптомів та/або порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД), гіперкальціємії.

У роботі проведено аналіз частоти і характеру клінічних симптомів, порушень ФЗД і гіперкальціємії в 146 хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень. У результаті встановлено, що в абсолютній більшості пацієнтів (90 %) є показання до призначення ГКС-терапії.

Проведено порівняльний аналіз результатів тримісячного спостереження пацієнтів на саркоїдоз II стадії з безсимптомним дебютом захворювання (52 хворих) і результатів тримісячної ГКС-терапії хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами (86).

У хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним початком захворювання через 3 міс спостереження без медикаментозного лікування спонтанна регресія спостерігалася тільки в 32,7 % пацієнтів, у 30,8 % випадків змін в динаміці процесу не було, а у 36,5 % хворих відзначалося прогресування саркоїдозу.

У хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами та/або порушеннями легеневої вентиляції і дифузії після 3-місячного періоду ГКС-терапії регресія захворювання була досягнута у більшості пацієнтів (80,2 %), у 15,1 % хворих відзначалося стабілізація процесу і лише в 4 випадках (4,7 %) виявлено прогресування саркоїдозу.

Значне число випадків прогресування саркоїдозу легень при відсутності протизапального лікування свідчить про необхідність невідкладного призначення ГКС-терапії на першому візиті незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів, порушень ФЗД і гіперкальціємії.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, глюкокортикостероїди, показання до призначення.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 4, С. 5–8.

Гаврисюк Владимир Константинович

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Заведующий клинико-функциональным отделением

Д. мед. н., профессор

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина

Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

INDICATIONS FOR USE OF GLUCOCORTICOSTEROIDS IN
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS

V. K. Gavrysiuk, G. L. Gumeniuk, E. A. Merenkova, O. V. Bychenko

Abstract

Indications for use of glucocorticosteroids in patients with bronchopulmonary lymph nodes and lung sarcoidosis (stage II) remain disputable. Usually, corticosteroid therapy in this group of patients is administered under the presence of clinical symptoms and/or disturbances of lung function or hypercalcemia.

The rate and the character of clinical symptoms, lung function disturbances and hypercalcemia were analyzed on 146 cases of pulmonary sarcoidosis with lung lesions. It was established that in vast majority of patients (90 %) there were clear indications for corticosteroid therapy.

A comparative analysis of the outcomes after three months in no treatment stage II asymptomatic sarcoidosis patients (52 patients) and stage II symptomatic sarcoidosis patients on corticosteroid therapy (86 patients) was performed.

In asymptomatic stage II sarcoidosis patients after three months follow-up period the rate of spontaneous regression was observed in only 32,7 % of cases; no changes — in 30,8 %; progression — in 36,5 %.

In symptomatic stage II sarcoidosis patients or those with pulmonary function/diffusion disturbances after three months corticosteroid treatment the regression was achieved in majority of patients (80,2 %); stabilization — in 15,1 %; progression — in only 4,7 %.

A significant number of progressing pulmonary sarcoidosis cases when corticosteroid therapy have not been started confirms the need in urgent administration of glucocorticosteroids at the first visit regardless of presence or absence of clinical symptoms, lung function disturbances or hypercalcemia.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroids, indications for use.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 4: 5–8.

Volodymyr K. Gavrysiuk

National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

Вопрос о лечении больных саркоидозом до настоящего времени является предметом дискуссии, что обусловлено значительным количеством случаев спонтанной регрессии заболевания.

Вместе с тем частота спонтанной регрессии зависит от стадии саркоидоза. Так, если у больных с изолированной прикорневой лимфаденопатией (саркоидоз I стадии) частота случаев спонтанной регрессии достигает 90 %, то при вовлечении в патологический процесс паренхимы легких спонтанные регрессии наблюдаются значительно реже — у 50 % больных саркоидозом II ста-

дии (прикорневая лимфаденопатия в сочетании с поражением паренхимы) и у 10–15 % — III стадии (поражение паренхимы без лимфаденопатии) [1, 2].

Не вызывает особых дискуссий тактика ведения больных с синдромом Лефгрена (лимфаденопатия в сочетании с узловой эритемой и суставным синдромом) и саркоидозом I и III стадии, рекомендуемая международными положениями и отечественным протоколом [1, 2, 3]: в лечении больных с синдромом Лефгрена и саркоидозом I стадии глюкокортикостероиды (ГКС) применяются только в случае прогрессирования процесса, больным саркоидозом III стадии ГКС-терапия назначается безотлагательно после установления диагноза, пос-

колько спонтанные регрессии наблюдаются редко, а заболевание, как правило, проявляется выраженными респираторными симптомами (кашель, одышка) и характеризуется нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД).

При саркоидозе II стадии ГКС обычно назначают больным с клиническими симптомами и/или нарушениями ФВД [2–7]. Таким образом, наличие клинических симптомов, нарушений легочной вентиляции и диффузии является определяющим в выборе тактики лечения. Вместе с тем, сведения о частоте и характере клинических симптомов, функциональных нарушений системы дыхания у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких представлены в литературе в единичных публикациях.

Частота и характер клинических симптомов, нарушений ФВД у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких

Нами обследованы 146 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. II стадия заболевания была диагностирована у 134 (91,8 %) больных, III стадия — у 12 (8,2 %). Основой верификации диагноза были результаты компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Наряду с общеклиническим обследованием проводилась оценка состояния вентиляционной функции и диффузионной способности легких, газового состава капиллярной крови. У всех пациентов проведено определение содержания ионизированного (свободного) кальция в крови.

Клинические проявления заболевания наблюдались у 113 больных (77,4 %), в 33 случаях (22,6 %) диагноз был установлен на основании данных рентгенологического обследования.

Нарушения вентиляционной функции легких наблюдались относительно редко — у 30 пациентов (20,5 %), из них у 17 (11,6 %) отмечался преимущественно обструктивный тип вентиляционных расстройств, у 13 (8,9 %) — преимущественно рестриктивный. У больных с нарушениями легочной вентиляции наблюдалось уменьшение диффузионной способности легких, в группе пациентов с рестриктивными расстройствами снижение DLCO было статистически достоверным. В обеих группах больных с вентиляционными нарушениями наблюдалась тенденция к развитию гипоксемии, однако снижение напряжения кислорода в капиллярной крови (PaO_2) было недостоверным.

Наряду с клиническими симптомами саркоидоза, нарушениями легочной вентиляции и диффузии, показаниями для назначения ГКС больным саркоидозом II стадии являются экстрапульмональные проявления — поражения сердца, центральной нервной системы, глаз, а также гиперкальциемия [3].

Клинические проявления саркоидоза органов дыхания (респираторные симптомы, нарушения физической активности) отсутствовали у 33 больных, то есть по данному критерию ГКС-терапия этим пациентам не показана. У четырех из них выявлены нарушения вентиляционной функции легких, в одном случае диагностирован саркоидоз сердца — полная атриовентрикулярная бло-

када, а у 13 из оставшихся 28 пациентов была выявлена гиперкальциемия.

В результате только у 15 из 146 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких (10,2 %) отсутствовали показания к назначению ГКС-терапии.

У абсолютного большинства больных саркоидозом с поражением паренхимы легких (90 %) имеются показания к назначению ГКС-терапии (клинические проявления и/или нарушения функции внешнего дыхания, гиперкальциемия).

Частота спонтанной регрессии и прогрессирования саркоидоза II стадии с бессимптомным дебютом заболевания

Больным с бессимптомным началом заболевания, независимо от степени поражения легких, ГКС на первом визите не назначают в расчете на спонтанную регрессию. При этом хорошо известно, что признаки регрессии обнаружатся в лучшем случае только у половины больных, а другой половине пациентов через 3 мес будет назначена ГКС-терапия по поводу прогрессирования или через 6 мес — в связи с отсутствием динамики.

Чтобы ответить на вопрос, насколько оправдана подобная выжидательная тактика ведения больных, нами проведен сравнительный анализ результатов трехмесячного наблюдения пациентов с саркоидозом II стадии с бессимптомным дебютом заболевания и результатов трехмесячной ГКС-терапии больных саркоидозом II стадии с клиническими проявлениями.

Обследовано 52 больных впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II стадии без клинических проявлений и нарушений ФВД (25 мужчин и 27 женщин в возрасте от 21 до 58 лет) — 1-я группа.

2-ю группу составили 86 больных (40 мужчин и 46 женщин в возрасте от 20 до 62 лет) впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II стадии, имеющие показания к проведению ГКС-терапии (респираторные симптомы, в 14 случаях — в сочетании с нарушениями легочной вентиляции). Всем пациентам после установления диагноза был назначен метилпреднизолон в суточной дозе 0,4 мг/кг массы тела на протяжении 4 недель с последующим снижением дозы до 0,2 мг/кг к концу третьего месяца.

Наряду с клиническим обследованием проводили оценку ФВД (бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких), определение уровня содержания кальция в крови. Верификация диагноза саркоидоза и оценка динамики течения заболевания через 3 месяца наблюдения/лечения проводилась по данным КТВР.

Оценку динамики процесса проводили на основе одновременного анализа на экране двух серий изображений, полученных в исходном состоянии и через 3 месяца наблюдения/лечения с использованием программы К-Рас. При этом объектом сравнительного анализа были идентичные срезы. С учетом клинических и функциональных данных на основании визуальной оценки результатов КТВР констатировали регрессию, стабилизацию (отсутствие динамики) и прогрессирование процесса.

Динамику течения саркоидоза через 3 мес наблюдения/лечения демонстрируют данные таблицы 1.

Таблиця 1
Варианти течения саркоидоза через 3 мес наблюдения/лечения

Варианты течения саркоидоза	1-я группа (наблюдение) n = 52		2-я группа (лечение) n = 86	
	абс.	%	абс.	%
Регрессия	17	32,7	69	80,2
Стабилизация	16	30,8	13	15,1
Прогрессирование	19	36,5	4	4,7

Как видно из таблицы, КТ-признаки регрессии заболевания в 1-й группе исследуемых наблюдались только у 17 (32,7 %) пациентов. В 16 случаях (30,8 %) заметных изменений в динамике процесса не было, а у 19 больных (36,5 %) отмечалось прогрессирование саркоидоза. При этом признаки прогрессирования саркоидоза у большинства больных были весьма выраженными.

Вместе с тем клинические проявления прогрессирования в виде респираторных симптомов наблюдались только в 10 случаях, нарушения легочной вентиляции — в 9, уменьшение диффузионной способности легких — в 5. Таким образом, клинические и функциональные данные не являются надежными критериями оценки динамики течения заболевания.

В группе больных, которым проводилась ГКС-терапия, фаза регрессии была достигнута у абсолютного большинства пациентов — 69 (80,2 %). У 13 пациентов (15,1 %) отмечалась стабилизация процесса, и лишь в 4 случаях (4,7 %) выявлено прогрессирование саркоидоза.

Таким образом, спонтанная регрессия саркоидоза II стадии с бессимптомным дебютом заболевания наблюдалась у 32,7 % пациентов. Применение ГКС в лечении этих больных, несомненно, увеличит темпы регрессии, но вместе с тем ГКС-терапия сопряжена с побочными эффектами препаратов. Кроме того, ряд авторов рассматривает ГКС-терапию как один из факторов риска рецидивов саркоидоза.

Итак, побочные эффекты и риск рецидивов выдвигаются в качестве основных аргументов в пользу выжидательной тактики ведения больных саркоидозом II стадии без клинических проявлений (сначала наблюдение, а уже при необходимости — лечение). Позволим себе не согласиться с этой аргументацией.

Побочные эффекты ГКС-терапии с использованием средних доз в начальном периоде и низких доз в качестве поддерживающей терапии наблюдают, в основном, у больных пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания — сахарный диабет, остеопороз, артериальную гипертензию и др. А возрастная медиана больных саркоидозом — 30–35 лет. Опыт авторов по ведению более 200 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких позволяет заключить, что ГКС-терапия при этом заболевании характеризуется вполне удовлетворительной переносимостью (в отличие, например, от идиопатического легочного фиброза, которым страдают лица пожилого и старческого возраста).

В 1997 году J. T. Gottlieb и соавт. [8] опубликовали статью, в которой изложили результаты наблюдения 337 больных с разными стадиями саркоидоза в течение 4 лет. Авторы установили более высокую частоту рецидивов у больных, лечение которых включало ГКС, по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты. При этом исследователи нашли разумное объяснение этому факту, а именно: ГКС были назначены только изначально более тяжелым больным, имеющим более высокий риск рецидивов (как известно, у больных саркоидозом I стадии рецидивы наблюдаются редко). Но вместе с тем авторы не исключили и возможность того, что ГКС могут способствовать увеличению риска рецидивов.

Несмотря на то, что методология этого наблюдательного исследования не выдерживает критики (прежде всего, группы сравнения были неоднородными по стадиям заболевания), даже в современной литературе [9] ГКС-терапию иногда относят к факторам риска рецидивов, удивительным образом ссылаясь на вышеуказанную статью.

Когда мы выбираем выжидательную тактику ведения больных саркоидозом II стадии в расчете на спонтанную регрессию, то должны отдавать себе отчет в том, что желанную регрессию через 3 мес наблюдения мы получим в среднем у одной трети больных, у каждого третьего больного положительная динамика течения процесса не случится, и у каждого третьего пациента произойдет прогрессирование процесса, которое потребует ГКС-терапии, но уже в более худших стартовых условиях.

Таким образом, мы сознательно обрекаем каждого третьего пациента на более тяжелое течение болезни, что, по-видимому, требует этической оценки.

Значительное число случаев прогрессирования саркоидоза легких II стадии при отсутствии противовоспалительного лечения, с нашей точки зрения, свидетельствует о необходимости безотлагательного назначения ГКС-терапии на первом визите независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений и нарушений функции внешнего дыхания.

Дозы ГКС и режимы терапии

В Положении «Statement on Sarcoidosis» [1] начальная доза преднизолона составляет 20–40 мг в сутки. Следует отметить, что величина 20 мг соответствует категории средних доз, а 40 мг относится к разряду высоких, применение которых сопряжено с частым развитием побочных явлений. Кроме того, в Положении отсутствует рекомендация соотносить дозу препарата с массой тела больного, что в современных руководствах и положениях является обязательным условием. Оценку ответа на ГКС-терапию предлагается проводить через 1–3 месяца после начала лечения. Такой широкий диапазон сроков, несомненно, снижает объективность оценки эффективности ГКС-терапии.

С нашей точки зрения, необходима унифицированная схема ГКС-терапии больных саркоидозом, основанная на применении средних доз препаратов в расчете на 1 кг массы тела больного с последующей оценкой эффективности в более конкретные сроки.

В отделении интерстициальных заболеваний легких НИФП уже многие годы используется унифицированная схема ГКС-терапии ряда заболеваний, требующих длительного лечения ГКС в средних дозах (саркоидоз, идиопатические интерстициальные пневмонии, хроническая форма гиперсенситивного пневмонита, Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких и др.).

Схема предусматривает назначение препарата в дозе 0,5 мг/кг массы тела, в расчете на преднизолон, в течение 4 недель (для больного массой 60 кг доза препарата составит 30 мг в сутки). Затем дозу снижают в течение 8 недель такими темпами, чтобы к концу третьего месяца она составила 0,25 мг/кг. Через 3 месяца от начала лечения проводится оценка его эффективности. При положительной динамике клинических и рентгенологических данных дозу препарата постепенно снижают до 0,125 мг/кг к концу 6-го месяца, на протяжении последующих 6 месяцев дозу сохраняют неизменной.

Наиболее предпочтительным препаратом из группы глюкокортикостероидов является метилпреднизолон, обладающий значительно меньшей, по сравнению с преднизолоном, минералокортикоидной активностью. Начальная доза метилпреднизолона составляет 0,4 мг/кг массы тела, к концу 3-го месяца — 0,2 мг/кг, к концу 6-го месяца — 0,1 мг/кг.

Данная схема ГКС-терапии включена в Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Саркоидоз» [3].

Продолжительность ГКС-терапии не должна определяться произвольно на основании динамики клинических, рентгенологических и функциональных данных. Не следует забывать о существовании стадии 0 саркоидоза, когда патологические изменения в легких присутствуют, но при рентгенографии не определяются. Саркоидоз 0 стадии выявляется, как правило, случайно при проведе-

нии биопсии легкого. Более того, эти изменения могут не определяться и при проведении КТ, поскольку многообразные проявления саркоидоза на КТ (мелкоузелковая диссеминация, множественные очаги различных размеров, участки консолидации, неравномерное («четкообразное») утолщение интерстициальных структур) является отражением скопления гранул в конгломераты различной величины. Если размеры этих скоплений меньше 0,5 мм, они, как правило, не идентифицируются глазом.

Об этом необходимо помнить, когда мы получаем от рентгенолога заключение о полном разрешении процесса. Очень часто такое заключение является поводом для ошибочного решения врача о прекращении ГКС-терапии. Ошибочного, потому что преждевременная отмена ГКС является одной из причин высокой частоты рецидивов. Независимо от сроков нормализации данных КТ, лечение больных саркоидозом II и III стадии с использованием низких доз ГКС должно продолжаться не менее 1 года.

Показания к назначению ингаляционных ГКС

Морфологические признаки специфического поражения слизистой оболочки бронхов у больных саркоидозом органов дыхания при проведении бронхоскопии выявляются в 30–70 % случаев [10], обструктивные расстройства легочной вентиляции при II–III стадии заболевания — в 20–30 % [11]. Все это является обоснованием целесообразности применения ингаляционных ГКС в лечении больных саркоидозом органов дыхания. Показаниями к назначению ингаляционных ГКС в средних дозах в дополнение к системным ГКС принято считать умеренную бронхиальную обструкцию и/или наличие тяжелых респираторных симптомов (кашель, одышка, затрудненное дыхание).

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis [Text] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P. 736–755.
2. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [Text] / A. U. Wells [et al.] // *Thorax*. — 2008. — Vol. 63. — v.1–v.58.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
4. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
5. Чучалин, А. Г. Лечение саркоидоза [Текст] / А. Г. Чучалин, А. А. Визель, С. Е. Борисов и др. // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. — Москва: Атмосфера, 2010. — С. 349–359.
6. Baughman, R. P. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. Drent // *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 41–64.
7. Judson, M. A. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States [Text] / M. A. Judson, A. D. Boan, D. T. Lackland // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2012. — Vol. 29. — P. 119–127.
8. Gottlieb, J. T. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy [Text] / J. T. Gottlieb, H. L. Israel, R. M. S. Steiner et al. // *Chest*. — 1997. — Vol. 111, № 3. — P. 623–631.
9. Panselinas, E. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis [Text] / E. Panselinas, M. A. Judson // *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 65–78.
10. Shorr, A. F. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study [Text] / A. F. Shorr, K. G. Tarrington, H. Nunes et al. // *Chest*. — 2011. — Vol. 120. — P. 109–114.
11. Lamberto, C. Respiratory function in recent pulmonary sarcoidosis with special reference to small airways [Text] / C. Lamberto, G. Saumon, P. Loiseau et al. // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* — 1985. — Vol. 21. — P. 309–315.

REFERENCES

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160:736–755.
2. Wells AU, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63:v.1–v.58.
3. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtoryynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vyso-kospetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy "Sarkoyidoz". Nakaz MOZ № 634 vid 08.09.2014* (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Sarcoidosis". MOH Ukraine № 634 from 08.09.2014).
4. Ilkovich MM, Kokosov AN. *Interstitsialnyye zabolevaniya legkikh. Rukovodstvo dlya vrachey* (Interstitial lung disease. Guidelines for doctors). Sankt-Peterburg: Normizdat. 2005; 560 p.
5. Vizel AA, Chuchalin AG, Borisov SYe, et al. *Sarkoidoz: monografiya. Lecheniye sarkoidoza* (Sarcoidosis: monograph. Treatment of sarcoidosis). Moscow: Atmosfera. 2010;349–359.
6. Judson MA, Baughman RP, Drent M. *Pulmonary sarcoidosis. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis*. Humana Press — brand of Springer. 2014:41–64.
7. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2012;29:119–127.
8. Gottlieb JT, Israel HL, Steiner RMS, et al. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*. 1997;111(3):623–631.
9. Judson MA, Panselinas E. *Pulmonary sarcoidosis. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis*. Humana Press — brand of Springer. 2014:65–78.
10. Shorr AF, Tarrington KG, Nunes H, et al. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest*. 2011;120:109–114.
11. Lamberto C, Saumon G, Loiseau P, et al. Respiratory function in recent pulmonary sarcoidosis with special reference to small airways. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1985;21:309–315.