

В. К. Гаврисюк, О. В. Быченко, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕМПОВ РЕГРЕССИИ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ В ПРОЦЕССЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

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

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗУ ТЕМПОВ РЕГРЕСІЇ САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ В ПРОЦЕСІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

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

Резюме

Метою роботи було вивчення ролі найбільш ймовірних факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу.

Згідно з даними літератури, такими факторами є: 1) наявність клінічних проявів саркоїдозу (респіраторні симптоми, загальна слабкість); 2) висока щільність дрібновузликаної дисемінації паренхіми; 3) порушення функції зовнішнього дихання; 4) гіперкальціємія.

Матеріал та методи. Проведено ретроспективний аналіз клінічних даних, результатів спірометрії, комп'ютерної томографії (КТ) з денситометрією паренхіми легень і вмісту кальцію в крові у 80 осіб, вилікуваних від саркоїдозу органів дихання II стадії після проведення глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії в стандартизованому режимі. Пацієнти були однорідними за характером патологічних змін в паренхімі легень — дрібновузликаний КТ-патерн легеневої дисемінації без атипичних проявів.

Як показник, що відображає темпи регресії саркоїдозу, використовували період часу від початку лікування до досягнення клінічного вилікування. Цей показник розраховували на підставі ретроспективного аналізу серії КТ-досліджень, проведених в процесі лікування з інтервалом в 3 міс.

Результати. Встановлено, що до чинників несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу легень слід віднести наявність КТ-ознак дисемінації паренхіми високої щільності (> -800 HU) і / або порушень вентиляційної функції легень. Присутність цих факторів в дебюті захворювання супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4–1,75 міс. Наявність клінічних проявів захворювання і гіперкальціємії при первинному обстеженні не впливає на темпи регресії патологічного процесу протягом ГКС-терапії.

Висновок. Отримані результати можуть бути підставою для застосування більш інтенсивних режимів ГКС-терапії у хворих на саркоїдоз легень з КТ-ознаками дисемінації паренхіми високої щільності і / або порушеннями вентиляційної функції легень в дебюті захворювання. Однак, з нашої точки зору, прийняття такого рішення більш виправдано при збільшенні ризику рецидивів саркоїдозу у пацієнтів з дисемінацією високої щільності і порушеннями легеневої вентиляції. Вивчення частоти рецидивів в цій групі хворих складе предмет подальших досліджень.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, глюкокортикостероїдна терапія, темпи регресії, фактори прогнозу.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 3, С.14–18.

Гаврисюк Владимир Константинович

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

Заведующий клинико-функциональным отделением

Член-корр. НАМН Украины

Д. мед. н., профессор

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

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

PROGNOSTIC FACTORS OF PULMONARY SARCOIDOSIS REGRESSION IN THE COURSE OF GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY

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

Abstract

The aim of the study was an evaluation of the most probable factors of unfavorable prognosis considering the rate of sarcoidosis regression.

According to literature data such factors include: 1) presence of clinical signs of sarcoidosis (respiratory symptoms, fatigue); 2) high density small nodule dissemination in lung parenchyma; 3) lung function disturbances; 4) hypercalcemia.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of clinical, spirometry, computed tomography (CT) data, including lung parenchyma densitometry, and serum calcium concentrations in 80 patients with stage II sarcoidosis, considered cured after the completion of standard glucocorticosteroid (GCS) therapy course. All cases were relatively similar in terms of lung parenchyma lesions morphology: the predominant one was a pattern of small nodule dissemination without atypical findings.

A period of time between a beginning of therapy and clinical cure was considered as an indicator, reflecting the rate of sarcoidosis regression. It was calculated based on retrospective comparison of CT scans, taken each three months of therapy.

Results. It was revealed that one of the factors of unfavorable prognosis regarding the rate of sarcoidosis regression was the presence of high density (> -800 HU) dissemination on CT scans and/or lung function disturbances. The presence of these factors in the debut of the disease slowed down the regression of sarcoidosis by 1,4–1,75 months. The presence of clinical symptoms and hypercalcemia at initial examination had no significant influence on the rate of regression of disease during the course of GCS therapy.

Conclusion. The results may be the basis for the application of more intensive regimens of GCS therapy in patients with pulmonary sarcoidosis with CT signs of high density parenchyma dissemination and / or impaired ventilatory function of the lungs in the onset of the disease. However, from our point of view, the adoption of such a decision is more justified with an increased risk of recurrence of sarcoidosis in patients with high density dissemination and pulmonary ventilation disorders. The study of the frequency of relapses in this group of patients will be the subject of further research.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroid therapy, rate of regression, prognostic factors.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3: 14–18.

Volodymyr K. Gavrysiuk

National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department

Corresponding member of NAMS of Ukraine

Doctor of medicine, professor

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

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

Основными препаратами в лечении саркоидоза являются системные глюкокортикостероиды (ГКС) [6, 15]. Их эффективность доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [7, 11], результаты которых свидетельствовали о положительной динамике клинических и рентгенологических симптомов саркоидоза, улучшении показателей легочной вентиляции и диффузии под влиянием ГКС.

Нами ранее было обследовано 185 больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. У всех пациентов диагноз саркоидоза был верифицирован результатами компьютерной томографии (КТ).

При отборе больных строго придерживались двух принципов: во-первых, в исследование включались пациенты только впервые выявленным саркоидозом без какой-либо предшествующей специфической терапии; во-вторых, важным критерием отбора, позволяю-

щим с максимальной возможностью исключить больных с длительно текущим процессом, было отсутствие КТ-признаков интерстициального фиброза легких.

ГКС-терапия была назначена 162 (87,6 %) больным — у 23 (12,4 %) пациентов имелись противопоказания к назначению ГКС, в связи с чем уже с момента установления диагноза проводилось лечение иммуносупрессантами.

Глюкокортикостероидная (метилпреднизолон) терапия проводилась в соответствии с положениями Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз» [4].

Метилпреднизолон назначали в суточной дозе 0,4 мг / кг массы тела в течение 4 недель, затем дозу снижали в течение 8 недель такими темпами, чтобы к концу третьего месяца она составила 0,2 мг / кг к концу 3 месяца от начала лечения. При положительной динамике клинических и КТ-данных дозу постепенно снижали до 0,1 мг / кг к концу 6-го месяца, далее дозу сохраняли неизменной. После достижения клинического излечения с нормализацией КТ-данных лечение в дозе 0,1 мг / кг продолжалось на протяжении 6 мес.

В процессе лечения в 5 (2,7 %) случаях отмечались серьезные побочные действия ГКС, потребовавшие отмены препарата, а у 32 (17,3 %) пациентов наблюдалась резистентность к лечению ГКС, что также явилось причиной назначения иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, ГКС-терапия с достижением клинического излечения, подтвержденного данными КТ, была успешно завершена только у 125 больных (67,6 %).

Одним из основных критериев оценки эффективности ГКС-терапии является период времени от начала лечения до достижения клинического излечения, отражающий темпы регрессии саркоидоза. Этот показатель (Т, нед) рассчитывали на основании ретроспективного анализа серии КТ-исследований, проведенных в процессе лечения с интервалом в 3 месяца. Начальной точкой отсчета был день первого КТ-исследования, совпадающий, как правило, с началом терапии, конечной точкой — день проведения КТ, при которой наблюдалась нормализация состояния паренхимы легких при отсутствии клинических проявлений саркоидоза.

Целью данной работы было изучение роли наиболее вероятных факторов неблагоприятного прогноза в отношении темпов регрессии саркоидоза. Согласно данным литературы [5, 6, 8], к таким факторам были отнесены:

- 1) наличие клинических проявлений саркоидоза (респираторные симптомы, общая слабость);
- 2) высокая плотность мелкоузловой диссеминации паренхимы;
- 3) нарушения функции внешнего дыхания;
- 4) гиперкальциемия.

Из 125 пациентов с успешным результатом ГКС-терапии из исследования были исключены 45 человек — больные саркоидозом III стадии, как правило, склонные к затяжному разрешению патологического процесса, и пациенты с нетипичной КТ-семиотикой (консолидации, легочные узлы, изменения по типу матового стекла без узелковой диссеминации). Оставшиеся 80 пациентов были однородными по характеру патологических

изменений в паренхиме легких (узелковый паттерн легочной диссеминации), но отличались между собой по степени их выраженности.

Клинические проявления саркоидоза органов дыхания

Клиническая семиотика саркоидоза органов дыхания включает три основных симптома — общую слабость, кашель и одышку [1, 8, 9, 10]. Реже наблюдается повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боль в груди, артралгия. Все эти симптомы относятся к субъективным проявлениям заболевания — данные физикального обследования, как правило, соответствуют норме [1, 9].

Клинические проявления саркоидоза наблюдались у 60 пациентов — 1 группа (мужчин — 26, женщин — 34, возраст — от 20 до 64 лет). 2 группу составили 20 больных с бессимптомным дебютом саркоидоза (мужчин — 13, женщин — 7, возраст — от 21 года до 57 лет). Пациенты 1 группы были достоверно старше больных 2 группы — ($41,9 \pm 1,4$) и ($35,2 \pm 2,6$) года, соответственно; $p < 0,05$.

Время достижения клинического излечения (Т, нед) у больных 1 группы ($38,9 \pm 2,5$) достоверно не отличалось от аналогичного показателя у больных 2 группы ($41,1 \pm 3,6$); $t = 0,50$.

Таким образом, наличие в дебюте саркоидоза органов дыхания с поражением паренхимы легких клинических проявлений заболевания не оказывает влияния на темпы регрессии патологического процесса в течение глюкокортикостероидной терапии.

Плотность диссеминации паренхимы легких

Изучение темпов регрессии саркоидоза в зависимости от плотности диссеминации паренхимы легких проводили на основе визуальной оценки интенсивности и распространенности процесса, а также с использованием метода компьютерной томографической денситометрии паренхимы легких [2].

Плотность тканей определяется в относительных единицах (НУ) по шкале, предложенной Г. Хаунсфилдом. Шкала позволяет сопоставлять коэффициенты поглощения рентгеновского излучения тканей с поглощающей способностью воды, коэффициент которой принят за «0». Нижняя граница шкалы соответствует ослаблению рентгеновских лучей при прохождении их в воздухе (-1000 НУ), верхняя — ослаблению в костях ($+1000$ НУ). Таким образом, плотность паренхимы уменьшается, если показатель денситометрии стремится к -1000 НУ.

Определение плотности паренхимы проводили с использованием среза с максимально выраженными изменениями (как правило, в прикорневых зонах) и выделением участка размерами 5×5 см (рис.).

1-ю группу составили 24 пациента с диссеминацией низкой и умеренной плотности (≤ -800 НУ), 2-ю группу — 56 больных с диссеминацией высокой плотности (> -800 НУ). Граница, обозначенная величиной -800 НУ, была выбрана эмпирически на основе опыта визуальной оценки.

Среди пациентов 1 группы мужчин было 13, женщин — 11 в возрасте от 20 до 54 лет. Во 2 группе исследуемых

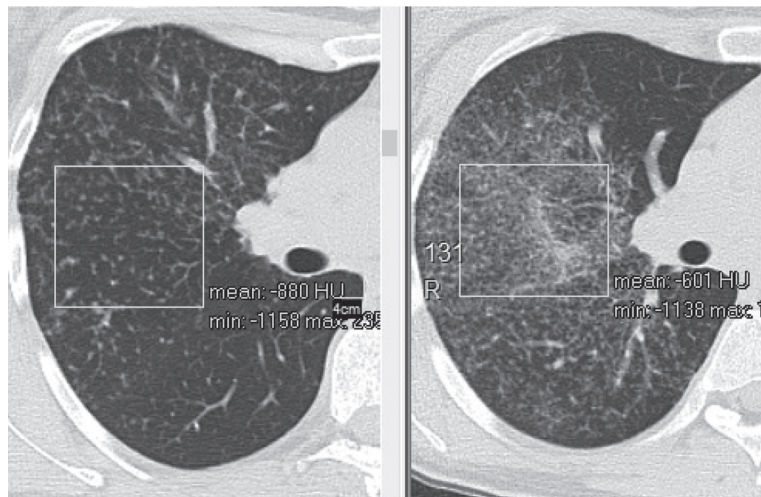


Рис. КТ больной О., саркоидоз II стадии (слева): мелкоузелковая диссеминация низкой плотности (-880 HU); КТ больного С., саркоидоз II стадии (справа): мелкоузелковая диссеминация высокой плотности (-601 HU).

мужчин было 26, женщин — 30, возраст — от 21 года до 64 лет. Пациенты 2 группы были достоверно старше больных 1 группы — ($42,5 \pm 1,6$) и ($36,6 \pm 2,1$) года, соответственно; $p < 0,05$.

Результаты изучения темпов регрессии саркоидоза в зависимости от плотности диссеминации паренхимы легких в дебюте заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1

Время достижения клинического излечения в зависимости от плотности диссеминации паренхимы легких ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 55)	t
D (HU)	$-848,9 \pm 6,6$	$-698,1 \pm 10,9$	11,8*
T (нед)	$36,6 \pm 2,1$	$42,5 \pm 1,6$	2,23*

Примечание: * — различия статистически достоверны.

Из таблицы видно, что показатель T у больных 2 группы достоверно превышает аналогичный показатель у больных 1 группы. Таким образом, при одинаковых режимах ГКС-терапии у пациентов с диссеминацией высокой плотности клиническое излечение наступает в среднем на 5,9 нед (1,4 мес) позже, чем у больных с диссеминацией низкой или умеренной плотности.

Нами проведен анализ корреляционной зависимости темпов регрессии саркоидоза (T) от плотности диссеминации паренхимы легких (D). В результате получена прямая зависимость времени достижения клинического излечения от плотности диссеминации ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

Таким образом, результаты корреляционного анализа подтвердили данные, полученные при анализе зависимости темпов регрессии саркоидоза от плотности диссеминации в дебюте заболевания, проведенном в параллельных группах.

Нарушения функции внешнего дыхания

По данным различных авторов [9, 14], у больных саркоидозом II–III стадии выявляются преимущественно обструктивные расстройства вентиляционной функции

легких с частотой от 25 до 50 % случаев. Нарушения вентиляционной функции и диффузионной способности легких включены в перечень показаний для проведения ГКС-терапии [4, 5].

По данным спирометрии, нарушения вентиляционной функции легких наблюдались у 18 больных (2 группа) — 22,5 % общего количества больных. Критерием диагностики вентиляционных расстройств было уменьшение жизненной емкости легких ($VC < 80\%$), свидетельствующее о рестриктивных нарушениях, и/или уменьшение индекса Генслера ($FEV_1/FVC < 0,7$), указывающее на наличие бронхиальной обструкции. У 62 пациентов (1 группа) показатели спирометрии соответствовали норме.

Из числа пациентов 1 группы мужчин было 34, женщин — 28 в возрасте от 20 до 64 лет. Во 2 группе исследуемых мужчин было 5, женщин — 13, возраст — от 26 до 64 лет. Пациенты 2 группы были достоверно старше больных 1 группы — ($44,9 \pm 2,2$) и ($39,1 \pm 1,5$) года, соответственно; $p < 0,05$.

Результаты изучения темпов регрессии саркоидоза в зависимости от состояния вентиляционной функции легких представлены в таблице 2.

Таблица 2

Время достижения клинического излечения в зависимости от состояния вентиляционной функции легких ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 62)	2-я группа (n = 18)	t
T (нед)	$37,7 \pm 1,5$	$45,2 \pm 3,2$	2,12*
D (HU)	$-763,0 \pm 12,3$	$-685,8 \pm 19,1$	3,43*

Примечание: * — различия статистически достоверны.

Из таблицы видно, что у больных с нарушениями вентиляционной функции легких наблюдались достоверно более медленные темпы регрессии — при одинаковых режимах ГКС-терапии клиническое излечение наступало в среднем на 7,5 нед (1,75 мес) позже, чем у больных с нормальными показателями спирометрии.

В таблицу 2 также включены показатели денситометрии паренхимы — у больных с нарушениями вентиляци-

онной функции легких отмечалась более высокая плотность диссеминации, что, с наибольшей вероятностью, и было причиной развития вентиляционных расстройств.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия при саркоидозе развивается вследствие гиперпродукции сывороточного 1,25-дигидроксивитамина D3 — кальцитриола активированными макрофагами в саркоидной гранулеме [13].

Кальцитриол контролирует обмен кальция. В клетках кишечника он индуцирует синтез Ca²⁺-переносящих белков, которые обеспечивают всасывание ионов кальция и фосфатов из полости кишечника в эпителиальную клетку кишечника и далее транспорт из клетки в кровь против концентрационного градиента на мембранах кишечника. В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов. При низкой концентрации ионов кальция кальцитриол способствует мобилизации кальция из костной ткани [12].

С гиперкальциемией отчасти связывают такие симптомы саркоидоза, как общая слабость и повышенная утомляемость [13].

Гиперкальциемия рассматривается как осложнение саркоидоза [13] и является одним из показаний к назначению глюкокортикостероидной терапии [4, 5].

Проведенные нами ранее исследования [3] показали, что при саркоидозе органов дыхания с поражением паренхимы легких гиперкальциемия отмечается в среднем только у 37 % больных, при этом у абсолютного большинства пациентов наблюдается повышение уровня кальция в крови легкой степени. Больные с саркоидной диссеминацией в легких высокой плотности достоверно не отличаются от пациентов с диссеминацией низкой и умеренной плотности по частоте гиперкальциемии, при этом уровень кальция в крови у больных с более выраженным саркоидозным поражением паренхимы незначительно превышает аналогичный показатель у пациентов с диссеминацией низкой и умеренной плотности. Частота и степень гиперкальциемии не зависят от характера динамики течения заболевания, сохраняясь неизменными как при регрессии, так и при прогрессировании. Полученные результаты дают основание рекомендовать исключение гиперкальциемии из перечня показаний для проведения ГКС-терапии больных саркоидозом органов дыхания при очередном пересмотре Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз».

Вместе с тем не проводилось исследований по изучению прогностической роли гиперкальциемии в отношении замедления темпов регрессии саркоидоза.

Определение уровня ионизированного кальция в крови на первом визите было проведено у 63 больных, из них у 41 пациента (1 группа) этот показатель соответствовал норме, у 22 больных (2 группа) была выявлена гиперкальциемия, у всех — легкой степени (> 1,31 ммоль/л и < 1,43 ммоль/л).

Среди пациентов 1 группы мужчин было 21, женщин — 20 в возрасте от 20 до 64 лет. Во 2 группе исследуемых мужчин было 11, женщин — 11, возраст — от 22 года до 55 лет. Группы исследуемых достоверно не отличались

по возрасту — (41,9 ± 1,9) года в 1 группе и (39,2 ± 2,5) года во 2 группе (p > 0,05)

Пациенты 2 группы были достоверно старше больных 1 группы — (42,5 ± 1,6) и (36,6 ± 2,1) года, соответственно; p < 0,05.

Результаты изучения темпов регрессии саркоидоза в зависимости от наличия гиперкальциемии представлены в таблице 3.

Таблица 3

Время достижения клинического излечения в зависимости от наличия гиперкальциемии (M ± m)

Показатель	1-я группа (n = 62)	2-я группа (n = 18)	t
Содержание Ca ⁺⁺ в крови (ммоль/л)	1,268 ± 0,006	1,351 ± 0,005	10,63*
T (нед)	38,5 ± 3,1	38,7 ± 3,5	0,04
D (НУ)	-745,9 ± 16,6	-740,8 ± 19,7	0,20

Примечание: * — различия статистически достоверны.

Как видно из таблицы, группы исследуемых не отличались друг от друга по времени достижения клинического излечения. Среднестатистические показатели денситометрии паренхимы были также приблизительно одинаковыми в обеих группах больных.

Таким образом, темпы регрессии саркоидоза не зависят от наличия или отсутствия гиперкальциемии в дебюте заболевания.

Нами проведен анализ корреляционной зависимости темпов регрессии саркоидоза (T) от содержания кальция (Ca⁺⁺) в крови больных на первом визите. В результате достоверной зависимости не установлено (r = -0,02; p > 0,5). Проведен также корреляционный анализ зависимости показателя денситометрии паренхимы легких (D) от содержания кальция в крови (Ca⁺⁺). Результаты оказались аналогичными — r = -0,02; p > 0,5.

Заключение

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что к факторам неблагоприятного прогноза в отношении темпов регрессии саркоидоза легких следует отнести наличие КТ-признаков диссеминации паренхимы высокой плотности (> -800 НУ) и/или нарушений вентиляционной функции легких. Присутствие этих факторов в дебюте заболевания сопровождается замедлением темпов регрессии саркоидоза в среднем на 1,4–1,75 мес. Наличие клинических проявлений заболевания и гиперкальциемии при первичном обследовании не влияет на темпы регрессии патологического процесса в течение ГКС-терапии.

Полученные результаты могут быть основанием для применения более интенсивных режимов ГКС-терапии у больных саркоидозом легких с КТ-признаками диссеминации паренхимы высокой плотности и/или нарушениями вентиляционной функции легких в дебюте заболевания. Однако, с нашей точки зрения, принятие такого решения более оправдано при увеличении риска рецидивов саркоидоза у пациентов с диссеминацией высокой плотности и нарушениями легочной вентиляции. Изучение частоты рецидивов в этой группе больных составит предмет дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк ВК (Ред.). Саркоидоз органів дихання. Київ. 2015;192 с.
2. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА, і др. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом. Укр. пульмонол. журн. 2015;(1):27–31.
3. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА, Быченко ОВ. Гиперкальциемия при саркоидозе легких не ассоциирует со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии. Укр. пульмонол. журн. 2016;(1):10–13.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
5. 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.
6. Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis. MA. Judson Editor. — Humana Press, brand of Springer, 2014;41–64.
7. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax. 1996;51:238–247.
8. Judson MA. (Editor). Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer. 2014;222 p.
9. Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schoenfeld N, et al. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis — results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland: WATL Study Group. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1998;15(2):178–182.
10. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. Clin. Chest Med. 1997;18:755–785.
11. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T. et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. Chest. 2002;121:24–31.
12. Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. Eur. Respir. Mon. 2005;32:220–232.
13. Sharma OP. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis. Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Ed. OP. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic. Jayupree Brothers Medical Publishers. 2014;132–137.
14. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis. Chest. 2001;120(3):881–886.
15. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. Respir. Med. 2010;104(5):717–723.

REFERENCES

1. Gavrisyuk VK. *Sarkoidoz organov dykhaniya* (Sarcoidosis of the respiratory system). Kyiv. 2015;192 p.
2. Gavrisyuk VK, Gumenyuk GL, Merenkova YeA, et al. *Kompyuternaya tomograficheskaya densitometriya legkikh v algoritme lecheniya bolnykh sarkoidozom* (Computer tomographic lung densitometry in the algorithm of treatment of patients with sarcoidosis). *Ukr. Pulmonol. Zhurn.* 2015;(1):27–31.
3. Gavrisyuk VK, Gumenyuk GL, Merenkova YeA, Bychenko OV. *Giperkaltsiyemiya pri sarkoidoze legkikh ne assotsiuyet so stepenyu tyazhesti, kharakterom techeniya zabolevaniya i effektivnostyu terapii* (Hypercalcemia in sarcoidosis of the lungs is not associated with severity, the nature of the course of the disease and the effectiveness of therapy). *Ukr. Pulmonol. Zhurn.* 2016;(1):10–13.
4. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoy, vtorynnoy (spetsializovanoy) ta tretynnoy (vysokospetsializovanoy) medychnoy dopomohy «Sarkoyidoz»*. *Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014* (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Sarcoidosis". Decree of the Ministry of Health of Ukraine № 634 dated 09.08.2014).
5. 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.
6. Judson MA, Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis. Humana Press, brand of Springer. 2014;41–64.
7. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax. 1996;51:238–247.
8. Judson MA. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer. 2014;222 p.
9. Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schoenfeld N, et al. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis — results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland: WATL Study Group. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1998;15(2):178–182.
10. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. Clin. Chest Med. 1997;18:755–785.
11. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T. et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. Chest. 2002;121:24–31.
12. Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. Eur. Respir. Mon. 2005;32:220–232.
13. Sharma OP, Mihailovic-Vucinic V. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis. Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Jayupree Brothers Medical Publishers. 2014;132–137.
14. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis. Chest. 2001;120(3):881–886.
15. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. Respir. Med. 2010;104(5):717–723.