В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Н. А. Власова, О. В. Быченко КЛИНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ

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

КЛІНІЧНА МОДЕЛЬ ФЕНОТИПУ ПАЦІЄНТА З РЕЦИДИВУЮЧИМ САРКОІДОЗОМ ЛЕГЕНЬ

В. К. Гаврисюк, Е. О. Меренкова, Н. А. Власова, О. В. Быченко

Резюме

Віддалені результати застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) в лікуванні хворих саркоїдоз легень свідчать про високу частоту рецидивів захворювання, які в даний час є однією з найбільш гострих проблем у веденні хворих.

Мета роботи: вивчити клінічні фактори, асоційовані з ризиком рецидиву саркоїдозу легень.

Матеріал і методи. Обстежено 108 хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень (II стадії — 102, III стадії — 6). Чоловіків було 48, жінок — 60, вік — від 24 до 64 років. Діагноз саркоїдозу легень був верифікований методом комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності. Усім пацієнтам проводилася ГКС-терапія метилпреднізолоном в дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів, потім — в режимі поступового зниження дози до 0,1 мг/кг до кінця шостого місяця. Лікування продовжували до досягнення клінічного виликування. Після закінчення терапії хворі спостерігалися протягом 2 років з КТ-контролем через 6, 12 і 24 міс. У 56 з них (1 група) в період спостереження відзначено розвиток рецидиву саркоїдозу, у 52 пацієнтів (2 група) рецидивів не було.

Проведено вивчення частоти рецидивів саркоїдозу в залежності від 10 клінічних факторів. Достовірність відмінностей кількісних показників, виражених у вигляді ($M \pm m$), визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Аналіз частоти рецидивів в залежності від передбачуваних факторів ризику, представлених в частотних вимірах, проводили із застосуванням критерію χ^2 Пірсона; на додаток критерієм χ^2 Пірсона використовували точний критерій Фішера.

Результати. На додаток до відомостей літератури і раніше отриманих нами даних про роль попередньої ГКС-терапії як фактора ризику рецидивів саркоїдозу, результати проведеного аналізу дозволили сформувати клінічну модель фенотипу пацієнта з рецидивуючим саркоїдозом, яка складається з наступних факторів: 1) застосування ГКС в терапії саркоїдозу; 2) повільні темпи розвитку клінічних симптомів; 3) екстрапульмональні ураження; 4) бронхіальна обструкція; 5) супутні хронічні захворювання внутрішніх органів.

Висновок. Клінічна модель фенотипу пацієнта з рецидивуючим саркоїдозом легень повинна бути доповнена радіологічними, імунологічними, біохімічними факторами, асоційованими з ризиком рецидиву, що вимагає додаткових досліджень.

Ключові слова: саркоїдоз легень, рецидиви, клінічні фактори ризику.

Укр. пульмонол. журнал. 2020, № 3. С. 53–57.

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, gavrysyuk@ukr.net

CLINICAL MODEL OF RELAPSING PULMONARY SARCOIDOSIS PHENOTYPE

V. K. Gavrysiuk, E. A. Merenkova, N. A. Vlasova, O. V. Bychenko

Abstract

Long-term outcomes of glucocorticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis patients testify for high rate of relapses, which nowadays are the most acute problem in providing care to these patients.

Aim: to study clinical factors, associated with pulmonary sarcoidosis relapse.

Materials and methods. 108 patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis were examined (stage II — 102 patients, stage III — 6 patients). There were 48 men and 60 women, age from 24 to 64 years. The diagnosis of sarcoidosis was verified by high-resolution computed tomography (CT). All patients received GCS therapy with methylprednisolone 0,4 mg/kg for 4 weeks with subsequent dose tapering down to 0,1 mg/kg by the end of 6th month. Treatment was continued until clinical cure. Upon discontinuation of therapy the patients were followed for 2 years using CT-control in 6, 12 and 24 months. The relapse of sarcoidosis was registered in 56 patients (group 1); no relapse — in 52 patients (group 2).

The rate of relapses was assessed in association with 10 clinical factors. Significance of the differences between qualitative indices was calculated as ($M \pm m$) and Student's t value was calculated. Pearson χ^2 test and Fisher's exact test were used to analyze the rate of relapses in association with studied factors.

Results. Clinical phenotype model of the patient with relapsing pulmonary sarcoidosis was created. It updated the known literature data and confirmed previously demonstrated role of GCS-therapy as the risk factor for sarcoidosis relapses. The following factors correlated with higher rate of relapses: 1) use of GCS therapy; 2) slow developing clinical symptoms; 3) extrapulmonary lesions; 4) bronchoconstriction; 5) concomitant diseases.

Conclusion. Clinical phenotype model of patients with relapsing pulmonary sarcoidosis should be complemented by radiological, immunological, biochemistry factors, associated with the risk of relapse, which requires further research.

Key words: pulmonary sarcoidosis, relapses, clinical risk factors.

Ukr. Pulmonol. J. 2020; 3: 53–57.

Volodymyr K. Gavrysiuk

National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskyi 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, gavrysyuk@ukr.net

Саркоидоз — это полисистемное заболевание неизвестной природы, характеризующееся формированием в различных органах эпителиоидных гранулем без казеозного некроза. Заболевание чаще проявляется вовле-

чением внутригрудных лимфатических узлов и паренхимы легких, в некоторых случаях наблюдаются клинические признаки поражения глаз, кожи, сердца, печени, селезенки, почек, центральной нервной системы [1].

Саркоидоз с поражением паренхимы легких в большинстве стран мира занимает первое место в структуре интерстициальных заболеваний легких. По обобщенным статистическим данным распространение саркои-

доза в мире составляет в среднем 20 на 100 000 населения [2]. С 70-х годов прошлого столетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости саркоидозом и смертности больных [3–5].

Причина саркоидоза неизвестна, поэтому лечение направлено против гранулематозного воспаления. С этой целью наиболее широко применяются глюкокортикостероиды (ГКС) [6] — их эффективность в оценке ближайших результатов доказана в многочисленных исследованиях [7–10]. Вместе с тем изучение отдаленных результатов ГКС-терапии показало высокую частоту рецидивов заболевания, которые в настоящее время являются одной из наиболее острых проблем в ведении больных саркоидозом легких [11]. Частота рецидивов саркоидоза колеблется от 13 до 75 % в зависимости от исследуемой популяции [12–15]. Рецидивы обычно возникают от 1 месяца до 1 года после окончания терапии [14, 15].

Интересно, что одним из факторов риска, связанных с высокой частотой рецидивов саркоидоза, является длительное применение ГКС [14, 16–19]. Результаты исследования, ранее проведенного в нашей клинике, также свидетельствовали о том, что ГКС-терапия является фактором риска рецидивов саркоидоза, несмотря на высокую эффективность в оценке ближайших результатов [20, 21].

Сведения о других клинических факторах риска, которые могут быть использованы для формирования клинической модели фенотипа больного с рецидивом саркоидоза легких, представлены в литературе в единичных публикациях [17, 22].

Цель работы: изучить клинические факторы, ассоциированные с риском рецидива саркоидоза легких.

Материал и методы

Обследовано 108 пациентов с впервые выявленным саркоидозом легких (II стадии — 102, III стадии — 6). Мужчин было 48, женщин — 60, возраст — от 24 до 64 лет. Диагноз саркоидоза легких был верифицирован методом компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения.

Всем пациентам проводилась ГКС-терапия метилпреднизолоном в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 4 недель, затем — в режиме постепенного снижения дозы до 0,1 мг/кг к концу шестого месяца. Лечение продолжали до достижения клинического излечения с исчезновением КТ-признаков поражения паренхимы легких. В группу исследуемых лиц включали только пациентов с успешным завершением терапии. Серьезные побочные эффекты или резистентность к ГКС, требующие альтернативного лечения, рассматривались в качестве критерия исключения.

После окончания терапии больные наблюдались в течение 2 лет с КТ-контролем через 6, 12 и 24 мес. У 56 из них (1 группа) в период наблюдения отмечено развитие рецидива саркоидоза — у всех в течение первого года наблюдения (в первом полугодии — 36, во втором — 20).

Рецидив определяли как возникновение новых участков саркоидозного поражения легких на КТ в сочетании с ухудшением или отсутствием клинических сим-

птомов, что требует повторного лечения [22].

У 52 пациентов (2 группа) на протяжении 2 лет наблюдения рецидивов не было.

Проведено изучение частоты рецидивов саркоидоза в зависимости от следующих факторов:

- 1) пол;
- 2) возраст;
- 3) курение, в том числе со стажем до 5 пачко-лет, от 5 до 10 и более пачко-лет;
- 4) работа в условиях загрязнения воздуха химическими веществами на момент начала заболевания или в прошлом;
- 5) характер дебюта саркоидоза — острое начало, в том числе с синдромом Лефгрена, постепенное, без клинических проявлений;
- 6) экстрапульмональные поражения (за исключением синдрома Лефгрена);
- 7) сопутствующие хронические заболевания внутренних органов;
- 8) нарушения вентиляционной функции легких, в том числе бронхиальная обструкция, в момент установления диагноза;
- 9) длительность ГКС-терапии;
- 10) побочные эффекты ГКС-терапии, не требующие отмены препарата.

К категории острого дебюта относили случаи появления клинических признаков (повышение температуры тела, респираторные симптомы, признаки узловатой эритемы, суставного синдрома, общая слабость) в течение 7–10 дней. Развитие клинической семиотики (кашель, одышка, общая слабость, режесубфебрилитет) в течение нескольких недель рассматривали как постепенное начало саркоидоза легких.

Экстрапульмональные проявления (поражения кожи, периферических лимфатических узлов, суставов, гепатомегалия без альтернативных причин), за исключением синдрома Лефгрена, наблюдали у 17 пациентов (15,7 %).

Нарушения вентиляционной функции, по данным спирометрии, отмечались у 24 пациентов (22,2 %), при этом уменьшение жизненной емкости легких (VC) ниже 80 % должной величины расценивали как признак рестриктивных расстройств, в качестве признака бронхиальной обструкции рассматривали уменьшение отношения объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1) к форсированной VC ниже 70 % ($FEV_1/FVC < 70\%$).

Статистические методы

Достоверность различий количественных показателей, выраженных в виде средней арифметической величины и ошибки средней ($M \pm m$), определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Анализ частоты рецидивов в зависимости от предполагаемых факторов риска, представленных в частотных измерениях, проводили с применением критерия χ^2 Пирсона. Оценивали также силу связи между фактором риска и исходом согласно коэффициенту сопряженности Пирсона.

В связи с тем, что частота некоторых факторов была представлена малыми величинами, в дополнение критерию χ^2 Пирсона использовали точный критерий Фишера.

Результаты

Результаты анализа представлены в таблице.

Как видно из таблицы, частота рецидивов саркоидоза легких не зависит от таких факторов, как пол, возраст, курение, работа в условиях загрязнения воздуха химическими веществами, длительность ГКС-терапии и побочные эффекты ГКС.

Наиболее значимое влияние на частоту рецидивов оказывает характер дебюта заболевания — у больных с острым началом саркоидоза, в том числе с синдромом Лефгрена, рецидивы после окончания терапии наблюдаются редко и наоборот: постепенное развитие клинической семиотики саркоидоза достоверно ассоциируется с риском развития рецидивов.

Выявлена также достоверно значимая зависимость частоты рецидивов от таких клинических факторов, как наличие сопутствующих хронических заболеваний внутренних органов, частоты экстрапульмональных поражений и бронхиальной обструкции.

В дополнение к сведениям литературы и ранее полученным нами данным [20, 21] о роли предшествующей ГКС-терапии как фактора риска рецидивов саркоидоза, результаты проведенного анализа позволили сформировать клиническую модель фенотипа пациента с рецидивирующим саркоидозом, которая состоит из следующих факторов:

- 1) применение ГКС в терапии саркоидоза;
- 2) медленные темпы развития клинических симптомов;

Таблица

Клинические факторы, ассоциированные с риском развития рецидивов саркоидоза легких

Клинический фактор	1 группа (рецидивы) n = 56	2 группа (без рецидивов) n = 52	Статистический критерий	Значение критерия	Уровень значимости (p)
Пол мужчины (n)	24 (42,9 %)	24 (46,2 %)	Критерий χ^2 Пирсона	0,119	0,731
			Точный критерий Фишера	0,84661	> 0,05
Пол женщины (n)	32 (57,1 %)	28 (53,8 %)	Критерий χ^2 Пирсона	0,119	0,731
			Точный критерий Фишера	0,84661	> 0,05
Возраст (лет)	43,3 ± 1,4	40,4 ± 1,4	t-критерий Стьюдента	1,465	> 0,05
Курение (n)	7 (12,5 %)	7 (13,5 %)	Критерий χ^2 Пирсона	0,022	0,882
			Точный критерий Фишера	1,00000	> 0,05
в том числе со стажем: до 5 пачко-лет (n)	0	4 (7,7 %)	Критерий χ^2 Пирсона	4,473	0,035
			Точный критерий Фишера	0,05052	> 0,05
от 5 до 10 и более пачко-лет (n)	7 (12,5 %)	3 (5,8 %)	Критерий χ^2 Пирсона	1,454	0,228
			Точный критерий Фишера	0,32352	> 0,05
Работа в условиях загрязнения воздуха хим. веществами (n)	8 (14,3 %)	8 (15,4 %)	Критерий χ^2 Пирсона	0,026	0,873
			Точный критерий Фишера	1,00000	> 0,05
Хронические заболевания внутренних органов (n)	26 (46,4 %)	14 (26,9 %)	Критерий χ^2 Пирсона	4,399	0,036*
			Точный критерий Фишера	0,04651	< 0,05
Начало заболевания: острое# (n)	5 (8,9 %)	20 (38,5 %)	Критерий χ^2 Пирсона	13,219	< 0,001**
			Точный критерий Фишера	0,00045	< 0,05
в том числе синдром Лефгрена# (n)	3 (5,4 %)	12 (23,1 %)	Критерий χ^2 Пирсона	7,079	0,008*
			Точный критерий Фишера	0,01099	< 0,05
постепенное (n)	28 (50,0 %)	15 (28,8 %)	Критерий χ^2 Пирсона	5,035	0,025**
			Точный критерий Фишера	0,03105	< 0,05
без клинических проявлений (n)	23 (41,1 %)	17 (32,7 %)	Критерий χ^2 Пирсона	0,812	0,368
			Точный критерий Фишера	0,42749	> 0,05
Экстрапульмональные поражения (без синдрома Лефгрена) (n)	13 (23,2 %)	4 (7,7 %)	Критерий χ^2 Пирсона	4,898	0,027**
			Точный критерий Фишера	0,03462	< 0,05
Нарушения легочной вентиляции на первом визите (n)	14 (25,0 %)	10 (19,2 %)	Критерий χ^2 Пирсона	0,519	0,472
			Точный критерий Фишера	0,49711	> 0,05
в том числе бронхиальная обструкция (n)	10 (17,9 %)	2 (3,8 %)	Критерий χ^2 Пирсона	5,359	0,021**
			Точный критерий Фишера	0,02993	< 0,05
Длительность ГКС-терапии (мес)	16,1 ± 0,9	15,2 ± 0,8	t-критерий Стьюдента	0,747	> 0,05
Побочные эффекты ГКС-терапии, не требующие отмены (n)	28 (50,0 %)	21 (40,4 %)	Критерий χ^2 Пирсона	1,006	0,316
			Точный критерий Фишера	0,33956	> 0,05

Примечание: * — сила связи между фактором риска и исходом слабая (согласно коэффициенту сопряженности Пирсона); ** — сила связи средняя; # — в качестве фактора риска рассматривается отсутствие этого признака.

- 3) екстрапульмональні поразення;
- 4) бронхіальна обструкція;
- 5) супутні хронічні захворювання внутрішніх органів.

Обсуждение

В 1986 году С. J. Johns et al. [18] при наблюдении за 181 пациентом выяснили, что рецидивы после окончания лечения ГКС встречаются в 75 % случаев, причем у каждого второго — неоднократные рецидивы. Среди больных, которые не получали лечения, частота рецидивов не превышала 51 %.

В 1997 году J. T. Gottlieb и соавт. [14] 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. На основании результатов наблюдения был сделан вывод о том, что ГКС могут способствовать увеличению риска рецидивов.

ГКС-терапию относят к факторам риска рецидивов и в более поздних публикациях [11–19].

Результаты исследования, ранее проведенного в нашей клинике, также свидетельствовали о том, что ГКС-терапия является фактором риска рецидивов саркоидоза, несмотря на высокую эффективность в оценке ближайших результатов [20, 21]. В исследование был включен 61 больной саркоидозом легких II стадии с бессимптомным дебютом, которые были распределены на две группы. Пациентам 1 группы (40 чел.) после установления диагноза лечение не назначали. Через 3 мес наблюдения больные с признаками спонтанной регрессии на КТ (27 чел.) продолжали наблюдение без лечения, а больным с отсутствием КТ-динамики процесса или с признаками прогрессирования (13 чел.) был назначен метилпреднизолон по стандартной схеме. Больным 2 группы (21 пациент) ГКС-терапия была назначена уже на первом визите, в связи с чем была исключена возможность выделить ту часть пациентов, у которых и без терапии наступило бы клиническое излечение. После достижения клинического излечения с верификацией КТ-данными больные наблюдались на протяжении 2 лет. В результате рецидивы в 1 группе больных были выявлены в 4 (10,0 %) случаях, во 2 группе — в 11 (52,4 %), уровень значимости различий с использованием точно-

го критерия Фишера: $p = 0,00050 (< 0,001)$. Эти данные показывают, что активация процесса в значительной мере коснулась и тех пациентов, у которых и без лечения наступило бы клиническое излечение, при этом единственным объяснением этого факта является само медикаментозное вмешательство.

Таким образом, представленные выше сведения литературы и результаты проведенных нами ранее исследований дают основание отнести ГКС-терапию к факторам риска рецидивов саркоидоза легких, принимая во внимание тот факт, что механизмы активации гранулематозного воспаления при воздействии этого фактора в настоящее время не установлены.

Сведения о других клинических факторах риска, которые могут быть использованы для формирования клинической модели фенотипа больного с рецидивом саркоидоза легких, представлены в литературе в единичных публикациях [11, 19].

В статье Rodrigues S. et al. (2011) на основании результатов ретроспективного исследования с участием 137 пациентов были выделены четыре типа фенотипов саркоидоза, в том числе и фенотип рецидива, который включал более выраженную одышку и экстрапульмональные поражения — нервной системы и сердца [17].

В работе Yi Zheng et al. (2019) проведено изучение отдаленных результатов лечения ГКС 96 пациентов — рецидив наблюдался у 30 (31,25 %). Многофакторный анализ показал, что история курения и повышенный процент циркулирующих нейтрофилов были значимыми факторами риска рецидива легочного саркоидоза.

Наряду с изучением клинических факторов, ассоциированных с риском рецидивов, необходимо отметить ряд генетических исследований, которые показали, что присутствие определенных антигенов лейкоцитов человека и генетических вариаций некоторых цитокинов являются предикторами различных вариантов течения саркоидоза, в том числе и рецидивирующего [23–26].

Заключение

Клиническая модель фенотипа пациента с рецидивирующим саркоидозом легких, несомненно, должна быть дополнена радиологическими, иммунологическими, биохимическими факторами, ассоциированными с риском рецидива, что требует дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

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. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. *European Respiratory Monograph. ERS Journal Ltd.* 2005;13–22.
3. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
4. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
5. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
6. Judson MA, Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis. Humana Press – brand of Springer.* 2014;41–64.
7. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir. Med.* 2010;104(5):717–723.

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. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. *European Respiratory Monograph. ERS Journal Ltd.* 2005;13–22.
3. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
4. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
5. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
6. Judson MA, Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis. Humana Press – brand of Springer.* 2014;41–64.
7. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir. Med.* 2010;104(5):717–723.

8. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996;51:238–247.
9. 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.
10. Cottin V, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis from bench to bedside: a state-of-the-art series for the clinician. *Eur Respir J*. 2012;40:14–16.
11. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J*. 2014;43:337–339.
12. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:65–111.
13. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:893–898.
14. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*. 1997;111:623–631.
15. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998;15:52–58.
16. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM*. 2006;99:307–315.
17. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28:34–43.
18. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465:702–712.
19. Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician*. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:65–78.
20. Быченко ОВ. Частота рецидивов у лиц, клінічно излеченных от саркоидоза легких с бессимптомным дебютом. *Укр. пульмонол. журнал*. 2018;99(1):23–28.
21. Меренкова ЕА. Частота рецидивов у лиц, клінічно излеченных от саркоидоза легких. *Укр. пульмонол. журнал*. 2018;101(3):28–33.
22. Yi Zheng, Hui Wang, Qingqing Xu, et al. Risk factors of relapse in pulmonary sarcoidosis treated with corticosteroids. *Clinical Rheumatology*. 2019;38:1993–1999.
23. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:307–312.
24. Veltkamp M, Van Moersel CH, Rijkers GT, et al. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10TLR1-TLR6) influences disease course in sarcoidosis. *Tissue Antigens*. 2012;79:25–32.
25. Spagnolo P, Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet*. 2013;50:290–297.
26. Pabst S, Franken T, Schonau J, et al. Transforming growth factor- β gene polymorphisms in different phenotypes of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2011;38:169–175.
8. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996;51:238–247.
9. 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.
10. Cottin V, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis from bench to bedside: a state-of-the-art series for the clinician. *Eur Respir J*. 2012;40:14–16.
11. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J*. 2014;43:337–339.
12. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:65–111.
13. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:893–898.
14. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*. 1997;111:623–631.
15. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998;15:52–58.
16. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM*. 2006;99:307–315.
17. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28:34–43.
18. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465:702–712.
19. Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician*. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:65–78.
20. Bychenko OV. *Chastota retsidivov u lits, klinicheski izlechennykh ot sarkoidoza legkikh s bessimptomnym debyutom* (The frequency of relapses in patients clinically cured of pulmonary sarcoidosis with asymptomatic debut). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2018;99(1):23–28.
21. Merenkova YeA. *Chastota retsidivov u lits, klinicheski izlechennykh ot sarkoidoza legkikh* (The frequency of relapses in patients clinically cured of pulmonary sarcoidosis). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2018;101(3):28–33.
22. Yi Zheng, Hui Wang, Qingqing Xu, et al. Risk factors of relapse in pulmonary sarcoidosis treated with corticosteroids. *Clinical Rheumatology*. 2019;38:1993–1999.
23. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:307–312.
24. Veltkamp M, Van Moersel CH, Rijkers GT, et al. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10TLR1-TLR6) influences disease course in sarcoidosis. *Tissue Antigens*. 2012;79:25–32.
25. Spagnolo P, Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet*. 2013;50:290–297.
26. Pabst S, Franken T, Schonau J, et al. Transforming growth factor- β gene polymorphisms in different phenotypes of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2011;38:169–175.