

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО СПЕЦІАЛІСТІВ З ІМУНОЛОГІЇ,  
АЛЕРГОЛОГІЇ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ

АСОЦІАЦІЯ ФТИЗІАТРІВ ТА ПУЛЬМОНОЛОГІЇ УКРАЇНИ

## **САРКОЇДОЗ**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,  
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2014**

**Склад  
 мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-  
 технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах  
 доказової медицини хворим на саркоїдоз**

Чоп'як Валентина Володимирівна	Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Алергологія Імунологія Клінічна імунологія Лабораторна імунологія»
Морозов Анатолій Миколайович	Професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Степаненко Алла Василівна	Радник Міністра охорони здоров'я, д.мед.н., професор
Гаврисюк Володимир Костянтинович	Завідувач клініко-функціонального відділення Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Гуменюк Галина Львівна	Доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, старший науковий співробітник Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України., к.мед.н
Левченко Олена Михайлівна	Заступник Головного лікаря Комунальної установи «Одеська обласна клінічна лікарня», доцент кафедри внутрішньої медицини № 10 з курсом серцево-судинної патології Одеського національного медичного університету, к.мед.н.
Літус Олександр Іванович	Професор кафедри дерматовенерології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012
Процик Любомир Миронович	Старший науковий співробітник Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», к.мед.н.
Риков Сергій Олександрович	Головний лікар Київської міської лікарні «Центр мікрохірургії ока», завідувач кафедри офтальмології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Офтальмологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012
Рекалова Олена Михайлівна	Завідуюча лабораторією клінічної імунології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н.
Толох Ольга Степанівна	Завідувач 2-го діагностичного відділення Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, асистент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к.мед.н.
Харченко Наталія В'ячеславівна	Завідувач кафедри гастроентерології, дієтології, декан терапевтичного факультету Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ

України зі спеціальності «Гастроентерологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012

Яременко Олег Борисович	Завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія»
Селюк Мар'яна Миколаївна	Професор кафедри терапії Української військово-медичної академії, к.мед.н., доцент
Гиріна Ольга Миколаївна	Завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Білоглазов Володимир Олексійович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, професор, д.мед.н.
Господарський Ігор Ярославович	Завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського медичного університету, д.мед.н., професор
Гречанська Лариса Василівна	Асистент кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Назаренко Олександр Павлович	Генеральний директор та головний лікар клініки імунології і алергології «Форпост» та Лабораторії Форпост, асистент кафедри алергології та імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Мальцев Дмитро Валерійович	Заступник директора інституту Імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н.

#### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н, ст.н.с
Горох Є.Л.	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.
Мельник Є.О.	Начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Шилкіна О.О.	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Державний експертний центр МОЗ України є членом  
**Guidelines International Network**  
 (Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
 (Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

**Рецензенти адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Саркоїдоз»**

<b>Кайдашев Ігор Петрович</b>	Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології та імунореабілітації, д.мед.н., професор
<b>Моногарова Надія Єгорівна</b>	Професор кафедри внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, д.мед.н., професор
<b>Наконечна Алла Анатоліївна</b>	к.мед.н., лікар алерголог-імунолог Клініки імунології та алергології Університету Халла та Йорка, Великобританія

**Перелік скорочень**

ATS	Американське тора кальне товариство
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор
Dlco	Дифузна здатність легенів по монооксиду вуглецю
ERS	Європейське респіраторне товариство
ICF-1	Інсуліноподібний фактор росту оста 1
IGRA	Тест на вивільнення інтерферон-гамма
IL-2	Інтерлейкін 2
HLA	Людський лейкоцитарний антиген
MIP-1 $\alpha$	Макрофагальний білок запалення 1-альфа
MHC	Головний комплекс гістосумісності / тяжелая цепь миозина
MTX	Метотрексат
PDGF	Тромбоцитарний фактор росту
RANTES	Регуляція активації нормальної Т-клітинної експресії і секреції
TCR	Рецептор Т-клітин
TGF- $\beta$	Фактор росту бета
Th1	Т-хелпери типу 1
TNF	Фактор некрозу пухлини
VTLB	Відеоторакоскопічна біопсія
WASOG	Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших гранулематозних розладів
АКТГ	Адренкортикотропний гормон
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АЛФ	Алкалінлужна фосфатаза
АМ	Альвеолярні макрофаги
АСТ	Аспаратамінотрансфераза
АПФ	Ангіотензин-перетворюючий фермент
БАЗ	Бронхо-альвеолярний змив
БАЛ	Бронхо-альвеолярний лаваж
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГКС	Глюкокортикостероїди
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ЖЄЛ	Життєва ємність легенів
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ЗАК	Загальний аналіз крові
ІФН-g	Інтерферон-гамма
КН	Клінічна настанова
КТ	Комп'ютерна томографія
КТВД	Комп'ютерна томографія високого дозволу
НСПЗЗ	Нестероїдні протизапальні засоби
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
РНК	Рибонуклеїнова кислота
РГ	Рентгенограма

СМР	Спинномозкова рідина
ТБЛ	Трансбронхіальна біопсія легенів
ФЗД	Функції зовнішнього дихання
ЦНС	Центральна нервова система
ЛФ	Лужна фосфатаза
ЕКГ	Електрокардіограма
ЕхоКГ	Ехокардіограма
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

## СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Саркоїдоз» взято Консенсусний документ Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) та Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних розладів (WASOG) «Statement on Sarcoidosis» (1999)

**Додаткові докази включені з інших джерел:**

1. Cremers, J.P. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide – 2013
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 / A U Wells et al. – 2008
3. Sarcoidosis - European Respiratory Monograph – 2005
4. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review / S. H Beegle – 2013

### *Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Саркоїдоз»*

*Впродовж останніх десятиріч у всьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та/або медичних стандартів (МС) як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).*

*Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеності, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.*

*Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснований на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.*

*Відповідно до положень наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313, створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах - NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. Клінічні настанови, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:*

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду клінічної настанови;
- наявність шкали рівнів доказів у клінічній настанові;
- список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.

*Вибір клінічної настанови, або кількох настанов для подальшої адаптації з метою використання в інших країнах в рамках національної системи охорони здоров'я – велика відповідальність, зокрема і для робочої групи, затвердженої наказом МОЗ України від*

15.04.2012 р. № 303. Важливість питання полягає у тому, що на основі обраного прототипу(ів) буде розроблена адаптована настанова для системи охорони здоров'я України, а на її основі Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги пацієнтам, які хворіють на саркоїдоз. Для забезпечення правильності вибору прототипу(ів) застосовується інструмент, що оцінює якість КН, методичний та науковий рівень її розробки - шкала *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)*, а науковий рівень публікацій здійснюється за допомогою оціночних листів *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Робоча група з адаптації має відзначити, що, на жаль, літератури з доказової медицини стосовно діагностики та лікування саркоїдозу на сьогоднішній день обмежена кількістю і це додавало труднощів для робочої групи. Всі первинні матеріали знайдених джерел літератури та їхньої оцінки, всі етапи діяльності робочої групи, напрацьовані матеріали зберігаються у Департаменті стандартизації медичних послуг ДЕЦ МОЗ України.

Адапована клінічна настанова «Саркоїдоз» відповідно до свого визначення має на меті допомогти лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення щодо тактики лікування, вибору сучасних методів та способів діагностики та лікування цієї патології, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад при наданні медичної допомоги.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі та з урахуванням положень Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) при лікуванні саркоїдозу, який буде розроблений цією ж мультидисциплінарною робочою групою, затверджений наказом МОЗ України та впроваджений у систему охорони здоров'я України.

На основі УКПМД заклади охорони здоров'я будуть розробляти локальні протоколи медичної допомоги.

Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2017 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників громадських організацій, які зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги та ін.

Мультидисциплінарна робоча група рекомендує професійній асоціації поширювати цю Адаповану клінічну настанову та рекомендувати її для ознайомлення широкому колу лікарів, які надають медичну допомогу із саркоїдозу.



**Саркоїдоз** - системне гранулематозне захворювання, яке первинно вражає легені і лімфатичну систему людини. Діагноз цієї патології зазвичай вимагає виявлення типових змін більш, ніж в одній системі органів, і виключення іншої патології, яка характеризується гранулематозом. З тих пір, як саркоїдоз був вперше описаний в 1877 році, він продовжує залишатися випробуванням як для клініцистів, так і для вчених. Значний прогрес досягнуто в розумінні різнобічних клінічних та імунологічних порушень, а також у патоморфологічних ознаках захворювання. Набагато менше відомо про епідеміології та генетичні фактори, які сприяють розвитку і прояву захворювання. Ставлення до лікування цього захворювання поки не цілком визначене. Найбільш важливим є те, що причина хвороби залишається невідомою.

### Мета

Первинним стимулом для розробки цієї настанови, що відображає консенсус ATS, ERS і WASOG, було довести до відома клініцистів і вчених нові досягнення та підходи в області лікування саркоїдозу. Настанова допоможе поліпшити лікування хворих на саркоїдоз і буде сприяти створенню нових досліджень, спрямованих на виявлення причин і патогенезу цього захворювання.

### Доказова база

До переліку авторів документа увійшли експерти з лікування саркоїдозу. Їх можна розділити на групи, відповідальні за написання окремих розділів настанови. Рівень доказовості для рекомендацій, наведених у настанові, в значній мірі заснований на думці експертів та їх взаємній згоді. На жаль є небагато доведених фактів, заснованих на добре проведених рандомізованих дослідженнях.

Автори дійшли до наступної згоди щодо розуміння патогенезу, діагностики та лікування саркоїдозу:

ЩО МИ ЗНАЄМО ПРО САРКОЇДОЗ	ЩО НАМ ПОТРІБНО ЗНАТИ ПРО САРКОЇДОЗ
<p>Клінічні ознаки і синдроми</p> <p>Як поставити діагноз</p> <p>Кортикостероїди - ефективний короткостроковий метод лікування</p> <p>Епідеміологічні показники в деяких регіонах</p> <p>Деякі генетичні чинники, що впливають на прояви хвороби</p> <p>Імунологічна характеристика початку захворювання</p>	<p>Чи існують тести, здатні передбачати прогресування хвороби?</p> <p>Чи впливають кортикостероїди на природний перебіг захворювання?</p> <p>Чи є більш безпечні засоби лікування саркоїдозу, ніж кортикостероїди і цитостатики?</p> <p>Як генетичні фактори змінюють прояви захворювання?</p> <p>Чи впливають генетичні фактори на рівень сприйнятливості до хвороби?</p> <p>Механізми, що призводять до персистування захворювання?</p> <p>Причинні фактори, що викликають саркоїдоз?</p>

### ВИЗНАЧЕННЯ

Саркоїдоз - мультисистемна патологія невідомої етіології (1). Зазвичай він вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється у двосторонній лімфаденопатії коренів легенів, легеневої інфільтрації, ураженні очей і шкіри. Печінка, селезінка, лімфатичні вузли, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки та інші органи можуть також бути уражені.

Діагноз ставиться на тлі клініко-рентгенологічних даних, підтверджених гістологічною картиною неказеозної епітеліоїдно-клітинної гранульоми. Слід зауважити, що гранульоми відомої етіології і локальні саркоїдні реакції не є саркоїдозом.

Імунологічними ознаками, що часто спостерігаються, є пригнічення шкірної гіперчутливості уповільненого типу і посилення імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами (Th1), в місці прояву захворювання. Може також відбуватися посилення активності В-клітин і збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів.

Перебіг і прогноз можуть корелювати з різними початковими проявами і тривалістю захворювання. Гострий початок з вузлуватою еритемою або безсимптомна двостороння лімфаденопатія коренів легенів зазвичай вказують на високу ймовірність самостійного вилікування, тоді як поступовий початок з множинним позалегеновим ураженням може супроводжуватися тривалим прогресуючим фіброзом легенів та інших органів.

## ІСТОРІЯ

Історія вчення про саркоїдоз має наступну хронологію відкриттів (детально ці факти були раніше опубліковані) (2,3). Початковий опис саркоїдозу належить англійському лікарю Джонатану Хатчинсону (Jonathan Hutchinson), який в 1877 році описав пацієнта, в якого руки і ноги були покриті множинними збільшеними пурпуровими плямами, які розвинулися протягом 2 років (4). Хатчинсон пов'язував появу цих плям з проявами подагри. У наступних публікаціях (5) він описав нові випадки і припустив, що зустрівся з *«формою захворювання шкіри, яка... до теперішнього часу перебуває за межами спеціального розпізнавання»*. У подальших публікаціях про яскраві гістопатологічні і клінічні ознаки саркоїдозу були описані дерматологічні прояви або локальні прояви (очі, привушна залоза, кістки), при цьому системна природа захворювання до уваги не бралася. Карл Бек (Carl Voeck), норвезький дерматолог, зробив замальовки уражень шкіри руки норвезького моряка. Ці ілюстрації бачив Хатчинсон, але вони не були опубліковані (3). Його племінник, Цезар Бек (Caesar Voeck), описав випадок ураження шкіри в 1899 році, схожий на той, про який повідомляв Хатчинсон, і назвав його *«множинним доброякісним саркоїдом шкіри»*; при гістологічному дослідженні він виявив епітеліоїдні і гігантські клітини (7). Він використовував термін «саркод», оскільки вважав їх схожими на саркому, тоді як вони були доброякісними. Термін «саркоїдоз» походить від цієї публікації. Цезар Бек згодом опублікував опис 24 випадків *«вузловатого розсіяного саркоду»*, який вражав легені, кістки, лімфатичні вузли, селезінку, слизову оболонку носа або кон'юнктиву, вказуючи на системний характер хвороби (2). Француз Бенье (Bespier) першим описав *lupus pernio* (озноблений вовчак) в 1889 році (8). Гістологічні ознаки *lupus pernio* були встановлені через 3 роки (9).

У 1904 році Крайбіх (Kreibich), професор дерматології в Празі, описав саркоїдні кісти кісток у хворого з *lupus pernio* (10). Саркоїдне ураження кісток часто пов'язували з туберкульозом або іншими специфічними хворобами (11). У 1909 році датський офтальмолог Хеерфордт (Heerfordt) описав увео-паротидну лихоманку у трьох хворих (вона характеризувалася хронічним фебрильним перебігом, збільшенням привушних залоз і увеїтом; у двох випадках був односторонній параліч лицьового нерву) (12). У той час синдром був приписаний «свинці».

Ураження внутрішніх органів отримало належну оцінку в роботах Кузніцького і Бітторфа (Kuznitsky, Bittorf), які описали 27-річного солдата з множинними шкірними та підшкірними вузлами, які гістологічно відповідали саркоїду Бека, зі збільшеними вузлами в коренях легенів і легеневою інфільтрацією на рентгенограмі органів грудної клітини (13). Шведський дерматолог Жаргон Шауманн (Jargon Schaumann) описав хворих з множинним ураженням органів,

включаючи легені, кістки, мигдалини, ясна, селезінку і печінку (14). У статті 1919 року (опублікованій в 1934) Шауманн висловив думку про те, що ознаки, що раніше зараховувалися до різних захворювань, є однією системною патологією, яку він назвав «*доброякісний лімфогранулематоз*» (15). Він і багато інших дослідників вважали, що саркоїдоз являє собою варіант туберкульозу (3).

Зв'язок між саркоїдозом і гіперкальціємією або гіперкальційурією був вперше виявлений в 1939 році (16). У 1941 році норвезький дерматолог Ансгар Квейма (Ansgar Kveim), норвезький дерматолог, виявив, що внутрішньошкірне введення тканини лімфатичного вузла, ураженого саркоїдозом, призводить до утворення папули у 12 з 13 хворих саркоїдозом (17). Він зробив висновок про те, що утворення папули викликане невідомим агентом, відмінним від туберкульозу. У США ця реакція була відзначена дещо раніше, проте була проігнорована (18). Луї Зільцбах (Louis Siltzbach) допрацював цей тест, використовуючи суспензію селезінки, підтвердив специфічність проби й організував міжнародне дослідження (19). Тест був названий пробою Квейма-Зільцбаха, вказуючи на вклад цих вчених. Свен Лефгрен (Sven Lofgren) зробив великий внесок у нове розуміння клінічних ознак саркоїдозу й описав синдром, що часто зустрічається на початку перебігу саркоїдозу у білошкірих людей, який характеризувався вузлуватою еритемою, двосторонньою лімфаденопатією коренів легенів, лихоманкою і поліартритом (20). Це поєднання ознак з тих пір називають синдромом Лефгрена. Патологоанатомічні (некроскопічні) дослідження (21) і велика група клінічних спостережень (22-30) згодом внесли деяку ясність у клінічні прояви та природний перебіг саркоїдозу.

У 1951 році вперше для лікування саркоїдозу були використані кортикостероїди (31, 32). Численні неконтрольовані дослідження підтвердили ефективність цього лікування (23, 25, 32-37). Інтерпретація ефективності гормональної терапії залишалася незрозумілою через високу частоту спонтанних ремісій, особливо на ранніх стадіях захворювання, при синдромі Лефгрена або ізольованій лімфаденопатії коренів легенів на рентгенограмах (22, 23, 25-27). У 1958 році Вурм (Wurm) і співав. запропонували систему рентгенологічних стадій саркоїдозу (38), яка була прийнята клініцистами для прогнозування процесу (23, 25, 28, 29) і залишається широко використовуваною і по сьогодні. У наступні три десятиліття рандомізовані дослідження ролі кортикостероїдів у лікуванні легеневого саркоїдозу були засновані на цій рентгенологічній схемі розподілу пацієнтів на групи (39-46). У той час, як ці різноманітні дослідження не могли визначити роль і значення кортикостероїдів у зміні перебігу саркоїдозу, вони підтвердили неоднорідність клінічного перебігу захворювання та проявів його симптомів. У середині 1970-х років завдяки фібробронхоскопії стало можливим підтвердження діагнозу саркоїдоз при мінімальних ускладненнях і високій чутливості (47-49). Більш того, пошук імунних ефекторних клітин в рідині бронхо-альвеолярного лаважу (БАЛ) під час бронхоскопії вельми сприяє розумінню патогенезу саркоїдозу та інших запальних змін в легенях (50-53).

До кінця 1960-х років науково-дослідні розробки та міжнародна увага до саркоїдозу були обмежені. Перша міжнародна зустріч по саркоїдозу була організована Джеймсом (Geraint James) в Лондоні в 1958 році, де зібралися всього 22 учасника (тільки запрошені) (2). Після першого обміну думками міжнародні зустрічі стали відбуватися кожні 3 роки (2). У 1963 році був створений Міжнародний комітет із саркоїдозу, аби створити більш широку основу для розвитку наукових та епідеміологічних досліджень (3). Різко збільшилася кількість досліджень і публікацій. На Сьомій міжнародній конференції в Нью-Йорку в 1975 році були визначені імунологічні аберації, властиві саркоїдозу (52), і рівень ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) в сироватці крові був вперше оцінений як можливий біохімічний маркер активного саркоїдозу (53). Наприкінці 1970-х і початку 80-х років розпочалося чимало досліджень, спрямованих на розуміння імунологічних, біохімічних і патогенетичних механізмів саркоїдозу (54, 55). Були встановлені такі факти, як особливості імунної відповіді, участь хелперів Т-лімфоцитів і активованих імунних ефекторних клітин в місці прояву активності хвороби (50, 51, 54, 55). Були проведені додаткові дослідження, спрямовані на виявлення «стадій» хвороби, такі як сканування з цитратом галію-67 (54, 56), дослідження рідини БАЛ (50, 51), проте клінічне

значення цих досліджень залишилося суперечливим. За останні три десятиліття сотні наукових досліджень були присвячені імунологічним, патогенетичним і епідеміологічним аспектам саркоїдозу. На момент написання настанови був проведений пошук в MEDLINE, в якій з 1965 року налічувалося 6500 публікацій. Зросло і число наукових форумів, присвячених саркоїдозу. У 1984 році в Мілані Джіанфранко Різзато (Gianfranco Rizzato) створив журнал «Sarcoidosis» (2). У 1987 році на Конгресі із саркоїдозу в Мілані була утворена Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших гранулематозних розладів (WASOG), замість існуючого раніше Міжнародного комітету (2). Ці досягнення забезпечили можливості для проведення спільних досліджень цього загадкового захворювання.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Саркоїдоз зустрічається у всьому світі, вражає представників обох статей, незалежно від раси і віку. Епідеміологія саркоїдозу залишається проблематичною з низки міркувань: відсутність точного визначення хвороби, різноманітність методів виявлення, неоднорідність клінічних проявів, відсутність чутливих і специфічних діагностичних тестів, недоліки в системних епідеміологічних дослідженнях причин саркоїдозу (57). Хвороба схильна виникати у дорослих у віці до сорока років з піком захворюваності в 20-29 років (58). У Скандинавських країнах і в Японії існує другий пік захворюваності у жінок після 50 років (59-61). Більшість досліджень вказують на невелике переважання захворювання серед жінок. У єдиному популяційному дослідженні саркоїдозу в США захворюваність серед чоловіків становила 5,9 на 100 000 чоловік і 6,3 - серед жінок (62). На підставі оцінки кумулятивної захворюваності ризик захворіти саркоїдозом протягом життя в США склав 0,85% для білих і 2,4% для афро-американців (63). Поширеність саркоїдозу коливається від 1 до 40 випадків на 100 000. При вирівнюванні за віком захворюваність на саркоїдоз в США становить 35,5 на 100 000 на рік для афро-американців і 10,9 на 100 000 для білих (62-64). Найбільша поширеність саркоїдозу у світі відзначена у Швеції, Данії і серед темношкірих мешканців США (65). Водночас саркоїдоз рідко зустрічається в Іспанії, Португалії, Індії, Саудівської Аравії та Південній Америці (65, 66), можливо внаслідок відсутності програм масового виявлення та поширеності інших, більш часто розпізнаваних гранулематозних захворювань (туберкульоз, лепра, грибові інфекції), що перешкоджає виявленню саркоїдозу.

Серед різних етнічних і расових груп відзначене значне розмаїття проявів хвороби та її тяжкості. Ряд робіт вказує на те, що серед чорношкірих саркоїдоз протікає важче, тоді як у білих частіше зустрічається безсимптомний перебіг (22, 25, 63, 67-70). Позалегенові прояви більш типові для конкретних популяцій, такі як хронічний увеїт в афро-американців, *lupus pernio* у пуерториканців і *erythema nodosum* у європейців. Вузлувата еритема при саркоїдозі не зустрічається у темношкірих і японців (71). Ураження серця й очей при саркоїдозі більш часто виявляють в Японії, де найбільш частою причиною смерті хворих на саркоїдоз є залучення в процес міокарда (60, 72, 73). В інших місцях хворі на саркоїдоз найчастіше помирають від дихальної недостатності (67, 74). Загальна смертність від саркоїдозу становить від 1% до 5%.

Інтригуючим аспектом цього захворювання є питання про можливу передачу від однієї людини іншій або ж про загальні фактори впливу навколишнього середовища. У 1987 році було опубліковане дослідження випадок-контроль жителів острова Мен, в якому 40% хворих на саркоїдоз відзначали контакт з іншими хворими на саркоїдоз, тоді як в контрольній групі таких було лише 2% (75, 76). Серед контактних 14 пар мали спільне домашнє господарство і тільки 9 були кровними родичами. 9 пар перебували в контактi на робочому місці, 2 – були сусідами і 14 – були друзями, які ніколи разом не жили. Інші описи випадків саркоїдозу в одружених парах припускають загальний екологічний або інфекційний вплив. Деякі дослідники виявили сезонність випадків саркоїдозу взимку і на початку весни (77, 78). Описано також географічні та просторові кластери захворювання, хоча помилки в класифікації і дизайні досліджень ускладнюють інтерпретацію цих даних. Раніше опубліковані дані про збільшення поширеності хвороби у сільській місцевості у південно-східній та центрально-атлантичній частинах США призвели до запровадження досліджень потенційної етіологічної ролі метеорологічних

факторів, ґрунту, рослин, сосни, пилку, близькості до лісових масивів, водопостачання, використання дров, близькості лісозаготовчих і деревопереробних підприємств, впливу фермерських і домашніх тварин (79-87). Ні експерименти на тваринах, ні спостереження за людиною не довели правильність цих гіпотез.

Кілька робіт присвячені дослідженню професійних факторів ризику при саркоїдозі. У 1940-ві роки випадки «саркоїдозу» у жінок, зайнятих на виробництві флуоресцентних світильників у Салемі (Массачусеттс), призвели до виявлення в цьому процесі ролі берилію як причини так званого «Салемського саркоду». Пил інших металів, випари, дим, органічні антигени можуть викликати легеневий гранулематоз, який клінічно важко відрізнити від саркоїдозу. Це вказує на значимість ретельного професійного та екологічного анамнезу (88-90). У дослідженні острову Мен (91) було встановлено, що в 18,8% випадків саркоїдозу хворі були працівниками сфери охорони здоров'я (частіше медичними сестрами), тоді як в контрольній групі таких було тільки 4,2%. Це було відмічено в деяких інших роботах (92, 93). Можливо це пов'язано з більш частими рентгенологічними обстеженнями медпрацівників. Опис трьох випадків саркоїдозу серед групи з 57 пожежників, які навчалися разом, вказує на значущість впливу оточуючих факторів (94). Достовірний зв'язок був встановлений між зростанням ризику розвитку саркоїдозу та службою у військово-морських силах США. Але, на думку вчених, це відображає лише більш часте профілактичне рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (95). Саркоїдоз частіше зустрічається у некурців, ніж у курців (96-98). Ступінь впливу екологічних та професійних факторів на розвитку саркоїдозу повинні оцінити майбутні дослідження.

Є безліч повідомлень про сімейну кластеризацію саркоїдозу, яка у США набагато частіше зустрічається серед чорношкірих (з частотою не менш 19% в сім'ях з чорношкірим подружжям), ніж серед білих (частота 5%) (99). У Республіці Ірландія існує значна національна поширеність саркоїдозу, а також висока частота саркоїдозу (2,4%) серед братів і сестер (100). Підвищена поширеність саркоїдозу відзначена в районі Фурано на півночі Японії з явною сімейною кластеризацією (101). HLA-аналіз в уражених сім'ях показав, що модель спадкування ризику розвитку саркоїдозу ймовірно полігенна, з найбільшою частотою генотипу класу I HLA-A1 і -B8 і класу II HLA-DR3 (102-104). Досить імовірно, що дія антигена, що є тригером посилення клітинної імунної відповіді, призводить до розвитку гранульом у генетично схильної людини.

#### **Коментар робочої групи:**

*Численні епідеміологічні дослідження показують, що саркоїдоз поширений у всьому світі, причому переважно в географічних зонах з помірним і холодним кліматом. У країнах Африки, Азії, Центральної та Південної Америки показники поширеності саркоїдозу найнижчі, в скандинавських країнах - найвищі (Ількович М.М. Саркоїдоз органів дихання [Текст] / М.М. Ількович // Інтерстиціальні захворювання легенів. Керівництво для лікарів. під. Ред. М.М. Ільковича, А.Н. Кокосова. - Санкт -Петербург: Нордмедіздат, 2005. - С. 288-289).*

*Разом з тим, відомості літератури про вплив географічного чинника на рівень захворюваності на саркоїдоз до теперішнього часу не мали статистичних доказів. У зв'язку з цим в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України було проведено дослідження залежності захворюваності на саркоїдоз в різних країнах Євроазіатського регіону від географічної широти на основі застосування кореляційно-регресійного аналізу. В результаті було отримано значення коефіцієнта кореляції  $r = 0,827$ . Коефіцієнт статистично значущий:  $p = 6,295 \times 10^{-6}$ ; межі 95% довірчого інтервалу: 0,636-0,923. (Гаврисюк, В.К. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания: частота новых случаев в зависимости от географической широты [Текст] / В.К. Гаврисюк, Е.А. Меренкова, О.В. Шадрина, Е.А. Беренда, В.В. Куц // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 2(80). – С. 36–40).*

*Враховуючи отримані статистичні докази залежності захворюваності на саркоїдоз в різних країнах від їх географічної широти, було проведено порівняльне дослідження захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у південному (АР Крим) і*

північному (Житомирська область) регіонах України за даними звернень і результатами профілактичного рентгенологічного обстеження у 2011 році.

В АР Крим показник захворюваності склав 1,08 на 100 000 дорослого населення, показник поширеності – 4,59 на 100 000. У Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 рази, поширеність (7,86 на 100 000) була вище в 1,7 рази.

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним з тих, що визначають епідеміологію саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному і північному регіонах з великою часткою ймовірності можна вважати крайніми для областей України. Це дає підставу зробити висновок, що в цілому по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить в середньому від 1,1 до 2,6 на 100 000 дорослого населення, а поширеність – від 4,6 до 7,9 на 100 000, що відповідає рівню південноєвропейських країн. Якщо враховувати, що доросле населення країни становить близько 38 млн. осіб, то можна припустити, що щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становить близько 2500 тис. (Гаврисюк В.К. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины в 2011 году [Текст] / В.К. Гаврисюк, Е.А. Меренкова, О.В. Шадрина, Е.А. Беренда // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 3(80). – С. 41-45).

## ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ САРКОЇДОЗУ

Незважаючи на те, що причини розвитку саркоїдозу залишаються невідомими, є три найбільш ймовірних напрямки доказу значущості впливу фактора навколишнього середовища на генетично схильний організм: 1) вищезгадані епідеміологічні дослідження (75-93, 105), 2) запальна реакція при саркоїдозі, яка характеризується великою кількістю активованих макрофагів і Т-лімфоцитів, що мають фенотип CD4-хелперів (50, 106), з властивістю виробляти цитокіни в легенях, що найближче до Т-клітинної імунної відповіді, викликані впливом антигену (107-111); 3) проведення досліджень, що стосуються рецепторів Т-клітин (TCR) у хворих на саркоїдоз (112-118).

### Роль генетичних факторів

Той факт, що расова ознака є важливим фактором ризику розвитку саркоїдозу, очевидно вказує на генетичну схильність до розвитку саркоїдозу (63). Однак найбільш важливим аргументом генетичного механізму набуття цієї схильності є сімейні випадки захворювання (85). Загалом, генетичні відмінності у генах-кандидатах, які можуть призвести до розвитку саркоїдозу, можуть розташовуватися в локусах, відповідальних за функцію Т-клітин, регулювання, розпізнавання і обробку антигенів або ж за регуляцію відкладення матриксу (матриці депонування), що призводить до утворення гранульом і прогресивного фіброзу (119). Однак також ймовірно, що генетичні фактори можуть бути важливими у визначенні ознак захворювання і його прогресування, так само, як і прогнозу в цілому. Це проілюстровано дослідженнями взаємозв'язку між саркоїдозом і HLA фенотипом в двох різних країнах Європи - Чеській Республіці та Італії (120). Для обох країн був типовим прояв певних ознак саркоїдозу при наявності HLA-A1, -B8 і -DR3; тоді як негативний зв'язок був встановлений для фенотипів HLA-B12 і -DR4. Дані, які були обмежені однією країною, свідчили про системну дисемінацію захворювання при фенотипі HLA-B22 серед італійців, і зв'язок інших специфічних проявів хвороби з HLA-B13 фенотипом серед не італійців. У дослідженні з використанням геномічного типування в Скандинавській популяції сприятливий прогноз був пов'язаний з DR17 гаплотипом (119), тоді як DR15 (112) і DR16 (120) вказували на більш тривалий перебіг хвороби (121). DR17 (119), який широко представлений у скандинавських хворих на саркоїдоз, також пов'язаний з хорошим результатом хвороби (103,120). У цілком етнічно різномірній популяції в Японії оцінка поліморфізму довжини фрагмента показала декілька обмежених фрагментів DR-бета гена лише у DRw52-позитивних хворих (122), у яких хвороба носила обмежений характер без ураження органу зору. На противагу цьому, DR5J-позитивні японські хворі часто мали

захворювання з низькою ймовірністю вилікування (123). Аналіз специфічності HLA дозволив здійснити етнічні порівняння і вивчити взаємозв'язок між HLA фенотипом і клінічним результатом.

### Роль факторів навколишнього середовища

Оскільки причини саркоїдозу залишаються невідомими, список можливих причинних агентів продовжує розширюватися з того моменту, коли було висловлено припущення про роль вдихання пилку сосни. Деякі передбачувані чинники перераховані в таблиці 1.

Вже в 1969 році Mitchell і Roes (124) припустили заразний агент в етіології саркоїдозу. З тих пір зустрічаються повідомлення, що підтверджують цю думку, включаючи дані про розвиток саркоїдозу у реципієнтів, яким була проведена трансплантація від хворого на саркоїдоз (105).

Деякі інфекційні агенти включені в список потенційних причин саркоїдозу, такі як віруси, *Borrelia burgdorferi* і *Propionibacterium acnes* (див. табл. 1). Водночас неінфекційні фактори навколишнього середовища можуть викликати гранулематозну реакцію з безліччю ознак, схожих на саркоїдоз, як, наприклад, берилій, алюміній і цирконій (89, 90, 125). Тому точність діагностики саркоїдозу залежить від ретельного опитування щодо потенційного контакту хворого з органічними і неорганічними антигенами. Зрештою сам організм людини може бути потенційним джерелом антигенів, що індукують появу гранульом. Однак можливість того, що саркоїдоз є аутоімунним захворюванням, зараз вважається менш імовірною.

Оскільки гранулематозне запалення є гістологічною ознакою саркоїдозу, дослідники продовжують удосконалювати і застосовувати сучасні діагностичні засоби пошуку інфекційних чинників, таких як мікобактерії, можливість яких призводити до утворення гранульом добре відома (126). Дослідження в цьому напрямку проводяться десятиліттями, хоча їх техніка останнім часом набагато ускладнилася. Використовуючи різні методи та різні групи хворих дослідники виявляли антитіла до мікобактерій в сироватці крові пацієнтів в 50-80% випадків (127, 128), тоді як мало хто в контрольній групі мав позитивний результат. При відсутності специфічної сукупності ознак важко інтерпретувати цю інформацію, оскільки у хворих на саркоїдоз може відбуватися генералізований поліклональний синтез імуноглобулінів, що пояснює підвищення щодо норми титрів антитіл до багатьох типових антигенів. Неможливість виявити антимікобактеріальні антитіла або ріст культури мікобактерій при посіві не виключає цих збудників з патогенезу саркоїдозу, але це вимагає пошуку збудника безпосередньо в ураженій тканині. Виявлення туберкулостеаронової кислоти (129) і мураміл дипептида (130) – компонентів клітинної стінки мікобактерії – в саркоїдних вузликах трактується як непряма ознака присутності мікобактерій, і кислототривкі L-форми (мікобактерій без клітинної стінки) були отримані з крові хворих на саркоїдоз (131). Але це все не є доказом інфекційної етіології саркоїдозу.

**Таблиця 1. Приклади факторів, які можуть мати значення в етіології саркоїдозу**

Типи потенційних етіологічних факторів		
Інфекційні	Неорганічні *	Органічні
Віруси ( <i>herpes</i> , <i>Epstein-Barr</i> , <i>retrovirus</i> , <i>coxsackie B virus</i> , <i>cytomegalovirus</i> )	Алюміній	Пилок сосни
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Цирконій	Глина
<i>Propionibacterium acnes</i>	Тальк	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> та інші мікобактерії		
<i>Mycoplasma</i>		

\* Берилій викликає бериліоз, а не саркоїдоз

Пошук доказової бази стосовно інфекційного етіологічного фактора, особливо мікобактерій, стає все більш поширеним. Однак навіть при роботі на рівні молекулярних технологій, таких як високо чутлива полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), суперечки не можуть бути остаточно вирішені. Переваги й недоліки цих методів ретельно описані Mangiaran і Hance (126). Вони вказали на необхідність обережності в інтерпретації як позитивних, так і негативних даних. Неможливість виявити мікобактерію може бути пов'язана з нечутливістю методів, тоді як позитивні результати можуть бути наслідком забруднення матеріалу. Подальші спостереження показали необхідність ретельного контролю зразків для оцінки частоти помилково-позитивних результатів. Нещодавні знахідки мікобактеріальної ДНК або рибосомальної РНК в зразках тканин або клітин рідини БАЛ, взятих від хворих на саркоїдоз, повинні бути інтерпретовані в цьому контексті (132,133). У сукупності ці дані підтверджують наявність мікобактеріальної ДНК в більшості саркоїдних тканин, кількість мікобактерій при цьому невелика. З іншого боку, деякі хворі, яким поставлений діагноз саркоїдоз, можуть мати патологію, викликану мікобактеріальною інфекцією (126), так само як і в інших хворих на саркоїдоз можуть бути інші антигенні тригери хвороби.

### Рецептори Т-клітин

Більшість Т-лімфоцитів використовують  $\alpha/\beta$  TCR для розпізнавання антигенних пептидів в контексті молекул МНС, і різні ділянки TCR створені з декількох несуміжних ділянок гена. Було висловлено припущення, що дослідження рецепторів Т-клітин може вказати на існування Т-клітин з обмеженим використанням TCR, припускаючи, що специфічний антиген грає роль тригера у розвитку саркоїдозу (105, 113-118). Крім того в експерименті на тваринах було показано, що Т-клітини зі значним обмеженням використання TCR V (змінного сегмента) гена можуть забезпечити експериментальну модель аутоімунного захворювання, і модуляція цих клітин може впливати на хворобу.

У цій стратегії ідентифікації саркоїдозного антигену потенційною проблемою є те, що тривалість захворювання може впливати на використання TCR, приводячи до більш гетерогенної Т-клітинної відповіді на пізніх етапах хвороби. Згодом, оскільки початок захворювання при саркоїдозі досить підступний, важко оцінити можливий вплив тривалості хвороби на гетерогенність Т-клітинної відповіді. Крім того, варіації використання TCR V гена, які відзначені у різних групах, можуть бути пов'язані з відмінностями етнічної природи тих популяцій, які входили у групи дослідження. Хоча багато даних в цій області звучать обнадійливо, залишається неясним, наскільки вони корисні у визначенні етіології саркоїдозу.

### Імунологія

Рання саркоїдна реакція характеризується скупченням активованих Т-клітин і макрофагів у місці розвитку запалення, найчастіше - в легенях (50, 106) (табл. 2). Вивчення саркоїдних Т-лімфоцитів в уражених ділянках показали, що у більшості хворих клітини відносяться до Т-хелперів з CD4 фенотипом; в рідкісних випадках переважають CD8-лімфоцити (134). Ці клітини спонтанно виділяють інтерферон-гамма (IFN-g) та інтерлейкін 2 (IL-2), а також інші цитокіни (107, 108). Надалі саркоїдні альвеолярні макрофаги (AM) поведуть себе як універсальні секреторні клітини, що виділяють велику кількість різних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), IL-12, IL-15 і фактор росту (109-111, 135).

Скупчення імунокомпетентних клітин відображає найбільш ранній етап у серії подій, які ведуть до утворення гранульоми. Цей процес активують CD45RO<sup>+</sup> Th1-типу Т-лімфоцити як центральні клітини в розвитку даного феномена. З патогенетичної точки зору слід розглядати два механізми збільшення кількості клітин в тканині, залученій в запальний саркоїдний процес: перерозподіл клітин з периферичної крові в легені і проліферація *in situ* (136-138). Реалізація першого механізму опосередкована цитокінами хемоатрактантами (включаючи IL-8, IL-15, IL-16 і RANTES регуляцію активації, експресію нормальних Т-клітин і секрецію), які взаємодіють для розширення внутрішньоальвеолярного пулу CD4<sup>+</sup> клітин пам'яті всередині області запалення (111, 139-141). Другий механізм, відповідальний за накопичення CD4<sup>+</sup> Т-хелперів в



місці утворення гранульоми, полягає у ІЛ-2-опосередкованій проліферації *in situ*. Велика кількість GAL-лімфоцитів у хворих на саркоїдоз є CD4+ / HLA-DR+ Т-клітинами, що спонтанно виділяють ІЛ-2 і викликають експресію функціональної ІЛ-2 рецепторної системи (111, 142, 143). Різні дослідження показують, що ІЛ-2 діє як локальний чинник зростання для Т-лімфоцитів, які інфільтрують паренхіму легені та інші уражені саркоїдозом тканини (144, 145). В Т-клітинах, отриманих від хворих на активний саркоїдоз, також виявлено підвищення рівня mPNC і рівня білка ІФН-g, проліферацію активованих Т-клітин і залучення в диференціацію клітин Th0 в клітини Th1 (110). Таким чином, клітинна відповідь Th1-клітин (секреція ІЛ-2, ІЛ-12, ІФН-g і TNF-b) найбільш ймовірно сприяє гранулематозній відповіді в місці активності хвороби.

**Таблиця 2. Імунологічні аномалії, що спостерігаються у хворих на саркоїдоз**

• Внутрішньоальвеолярне та інтерстиціальне скупчення CD4+ клітин з активністю Т-хелперів і викидом ІЛ-2
• Експансія Т-клітин, що мають обмежений набір клітинних рецепторів у залучених тканинах. Ця модель узгоджується з TCR олігоклональністю. Експансія $\gamma/\delta$ TCR клітинного пулу легенів в підгрупах хворих
• Збільшення продукції <i>in situ</i> Th1-цитокінів клітинами (ІЛ-2 і ІФН-g) під час формування гранульоми
• Підвищена експресія компонентів TNF-ліганд і суперсімейства TNF-рецепторів саркоїдних Т-клітин
• Гіперактивність В-клітин і спонтанна продукція <i>in situ</i> імуноглобулінів
• Збільшення спонтанної швидкості проліферації імунокомпетентних клітин легенів
• Накопичення моноцит-макрофагів з клітинами, що проявляють антигенність та високу ступінь активації (HLA-DR, HLA-DQ, CD71) і молекул адгезії (CD49a, CD54, CD102)
• Підвищене вивільнення цитокінів, що утворюються в макрофагах (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15, TNF- $\alpha$ , ІФН-g, GM-CSF) та хемокінів (RANTES, MIP-1a, ІЛ-16). Більшість цих цитокінів сприяють утворенню гранульоми і пошкодженню легенів
• Підвищена продукція фіброгенних цитокінів, що утворюються макрофагами, (TGF-b і пов'язані з ним цитокіни, PDGF і IGF-1), що сприяють розвитку фіброзу

Жодне дослідження не дало відповіді на питання, чому в одних пацієнтів хвороба зберігається, а у інших ні. Більше того, жодна робота не показала, як персистуюча хвороба призводить до ураження легенів і фіброзу. Однак імунологічні ознаки клітин саркоїдного інфільтрату вказують на те, що:

1) саркоїдна гранульома утворюється у відповідь на антигенний стимул, що зберігається і ймовірно мало деградує, і який індукує локальну Th1-типу опосередковану Т-клітину імунну відповідь з олігоклональними ознаками; дійсно, ці клітини мають схильність (113-116) до експресії генів a- і b-ланцюгів різних ділянок рецепторів Т-клітин (TCR);

2) як наслідок їх хронічної стимуляції макрофаги викидають медіатори запалення локально, що призводить до скупчення Th1-клітин в місці розвитку запалення і сприяє розвитку структури гранульоми.

Експериментальні дані на підставі моделі *Schistosoma mansoni* вказують на можливість існування механізму, який призводить до утворення фіброзу при персистуючій хворобі, тобто відбувається зміщення цитокінової моделі з Th1 до Th2 фенотипу із секрецією ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9 і ІЛ-10. У моделі це призводило до фібропроліферативної відповіді зі значним позаклітинним депонуванням матриксу і подальшим розвитком до легеневого фіброзу (146). При саркоїдозі постійна Th1-відповідь може асоціюватися з фіброзом. Дослідження Th1/Th2 секреторної моделі у людини в різні фази саркоїдозного запального процесу потребують уточнення імунного механізму, який управляє змінами матриксу при цьому захворюванні.

Для розуміння патогенезу саркоїдозу необхідно досягнення й іншої мети імунологічних досліджень, що включає в себе ідентифікацію дискретних маркерів (поверхневих антигенів, продукції цитокінів і т.д.), що може бути корисно для лікування хворих, не тільки в плані прогнозу, але також і для точного виділення різних фаз захворювання.

### **Коментар робочої групи:**

Для саркоїдозу є притаманним так званий «іmunний парадокс», який характеризується, з одного боку, інтенсивною TH1-відповіддю (Т-хелперною відповіддю за I типом) у місці запалення, а з іншого – станом анергії при відповіді на загальні антигени [8,9].

Перше супроводжується активацією та проліферацією CD4+ TH1-лімфоцитів та мононуклеарних фагоцитів, призводить до формування неказеозних гранульом [10] і проявляється, зокрема, зростанням відношення CD4+ до CD8+ Т-клітин в місцях запалення від 3,5:1 до 15:1 майже у 50% випадків (у здорових - 2:1) [11,12].

Друге виражається пригніченням реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що пояснюють розширенням підгрупи CD25<sup>bright</sup> FOXP3+ регуляторних Т-клітин (мають антипроліферативну спроможність) при активному саркоїдозі [8,15] і, зокрема, приводить до пригнічення системних іmunних реакцій, наприклад, – при проведенні вакцинації (зниження ефективності), а також імунологічних та шкірних тестів, у тому числі – туберкульозних [13, 14, 15, 16].

Передбачається, що вихід гранульоматозного процесу до розсмоктування або фіброзування залежить від переваги відповідно TH1- або TH2- Т-клітинні відповіді. [12, 17]

На формування TH1- або TH2- відповіді при саркоїдозі впливає також активність TH17-лімфоцитів, які асоціюють з аутоіmunними процесами і формуванням гранульом [18].

При активному саркоїдозі визначається зростання рівня IL-17 and IL-23R в периферичній крові, бронхоальвеолярному змиві (БАЗ), а також в легенях та лімфатичних вузлах, що може обумовлювати прогресування захворювання [12, 19].

Встановлено, що розвиток пневмофіброзу пов'язаний з виразною активністю TGF- $\beta$ , IGF-1, MMPs (matrix metalloproteinases із дендритних клітин) [20, 21], а також альвеолярних макрофагів з M2 фенотипом, які підвищують експресію CCL-18 [22].

Саркоїдоз характеризується також поліклональною гіпергаммаглобулінемією та зростанням рівня циркулюючих іmunних комплексів в крові, що спостерігається в 20-80% випадків і може бути результатом неспецифічної активації В-клітин активованими Т-хелперами [23].

У якості імунологічних маркерів активності хвороби можуть розглядатися наступні показники:

- у бронхоальвеолярному змиві (БАЗ) при активному саркоїдозі спостерігається підвищення співвідношення CD4+/CD8+ клітин  $\geq 3,5$  (у здорових - 2:1) (чутливість 53%, специфічність 94%, а при більш високому коефіцієнті досягає 100%) [12, 24];

- розчинний сироватковий IL-2 receptor (sIL-2R) (Т-клітинний рецептор для IL-2), який можливо використовувати як маркер погіршення перебігу хвороби [25, 26];

- неоптерин (метаболіт гуанозинтрифосфата, який виділяють активовані макрофаги у відповідь на IFN- $\gamma$ ), який визначають в крові або сечі хворих (для моніторингу хвороби) [11];

- лізоцим (його джерелом є макрофаги та епітеліоїдні гігантські клітини, які беруть участь у формуванні гранульом), який корелює з активністю патологічного процесу і продукцією ангіотензинперетворюючого фактора (АПФ); його рівень в крові підвищується у 30-60% хворих; може використовуватись для моніторингу хвороби [11, 27, 28];

- плазмова хітотріозаза (член групи ферментів, які беруть участь у руйнуванні хітину); характеризує стан хронічного гіперзапалення та може бути маркером тяжкості гранульоматозного запалення з ризиком фіброзування легеневої тканини [29, 30] та інші показники.

Аналіз конденсату повітря, що видихається, є дуже перспективним способом для застосування в практиці, оскільки (при наявності відповідного обладнання) є простим

неінвазивним способом для одержання багатьох імунологічних, біохімічних показників, які можуть допомогти в постановці діагнозу та моніторингу саркоїдозу [12].

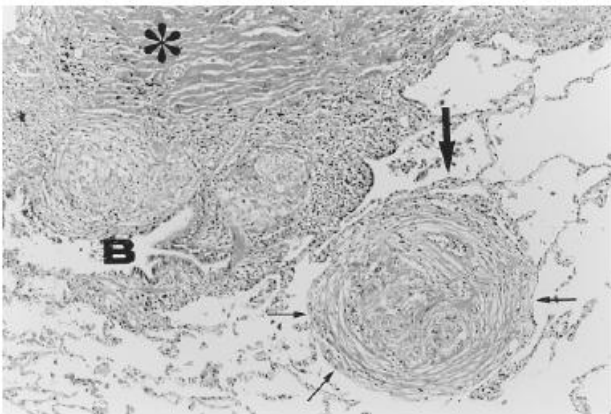
## ПАТОЛОГІЯ

### Саркоїдна гранульома

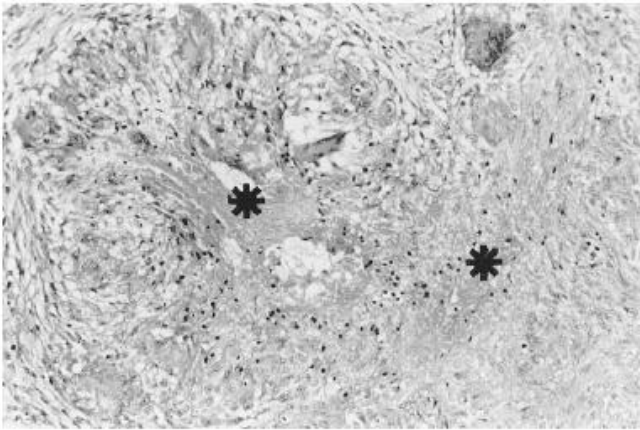
**Морфологія і компоненти.** Характерною патологічною ознакою саркоїдозу є дискретна, компактна, неказеозна епітеліоїдно-клітинна гранульома, що складається з високодиференційованих мононуклеарних (однойдерних) фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) і лімфоцитів. Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення, такі як астероїдні тільця і тільця Шаумана (21,147-150). Центральна частина гранульоми складається переважно з CD4+ лімфоцитів, тоді як CD8+ лімфоцити представлені в периферійній зоні (148, 150). Саркоїдна гранульома може зазнавати фібротичних змін, які зазвичай починаються з периферії і просуваються до центру, завершуючись повним фіброзом і/або гіалінізацією (Рис. 1). Іноді в гранульомі виникає фокальний коагуляційний некроз (148) (Рис. 2). Це свідчить про те, що некротизуючий саркоїдний гранулематоз може бути варіантом саркоїдозу (150,151). При електронній мікроскопії в добре розвинених епітеліоїдних клітинах можна виявити численні ендоплазматичні вирости з частим переплетінням. Морфологічно підтверджується секреторна функція (148,149).

**Локалізація і розподіл.** Лімфатичні вузли (особливо внутрішньогрудні), легені, печінка, селезінка є типовими місцями локалізації саркоїдних гранульом, які мають подібну природу в будь-якому з цих органів (21,72,148-150,152). У легенях приблизно 75% гранульом тісно прилягають або знаходяться всередині сполучної тканини навколо бронхіол, або субплеврально або в перілобулярних просторах (лімфангітичний розподіл) (147,150,153). Ураження судин спостерігається більш, ніж у половини хворих при відкритій біопсії легенів або аутопсії (147,148,150,154).

**Зміна гранульом у часі.** Саркоїдні гранульоми або розсмоктуються, або зазнають фібротичних змін. Кінцева стадія саркоїдозу супроводжується фіброзом паренхіми і «сотовою конструкцією» легенів. Фактори, що впливають на розвиток фіброзу, поки що не цілком зрозумілі (148, 150).



**Рис. 1.** Легеневий саркоїдоз зазвичай проявляється безнекротичною епітеліоїдно-клітинною гранульомою переважно в інтерстиції, наприклад в субепітеліальному шарі бронхіоли (В), в перібронхіолярній сполучній тканині і в альвеолярній інтерстиції. Саркоїдна гранульома має тенденцію до формування перігранулематозних фібротичних змін (тонка стрілка) й іноді заміщується гіаліноїдними змінами (зірочка) при хронічній стадії. Альвеолярні перегородки поза гранульом по суті нормальні, за винятком розташованих перігранулематозно, в яких виявляють інтерстиціальну переважно лімфоцитарну інфільтрацію (товста стрілка). (Хірургічна біопсія легені; гематоксилин-еозин; збільшення x 25).



**Рис. 2.** Невелика кількість саркоїдних гранульом можуть зазнавати коагулюючого некрозу в центральній частині гранульом (Хірургічна біопсія легені; гематоксилин-еозин; збільшення x 50).

### Гістологічна діагностика саркоїдозу

Зважаючи на відсутність знань про етіологію саркоїдозу, цей діагноз ставиться при наявності клініко-рентгенологічних даних, підтверджених гістологічним виявленням гранульом. Зважаючи на важливість диференціальної діагностики з інфекційними захворюваннями, необхідні мікробіологічні дослідження та дослідження культур, особливо якщо у хворого лихоманка або в біоптатах є некротичні зміни. Спеціальне фарбування для виявлення кислототривких бацил і грибків. Для діагностики інформативним є фарбування матеріалу для виявлення кислототривких бацил і грибків, особливо за наявності таких атипових ознак саркоїдозу, як некроз або домінування повітряних просторів над гранульомами (147-150) (табл. 3).

**Діагностика саркоїдозу легенів.** Морфологічний діагноз саркоїдозу легенів заснований на трьох головних ознаках: наявності добре сформованих гранульом та обідка лімфоцитів і фібробластів по зовнішньому її краю; перилімфатичному інтерстиціальному розподілі гранульом (що дозволяє проведення трансbronхіальної біопсії як чутливого діагностичного методу) і виключенні інших причин утворення гранульом (147,155,156).

**Діагностика позалегенового саркоїдозу.** Диференціальна діагностика саркоїдних гранульом проводиться на підставі даних біопсії з різних уражених ділянок, наприклад лімфатичних вузлів, шкіри, печінки, кісткового мозку і селезінки (157-166).

**Саркоїдні реакції, пов'язані з пухлинами.** При карциномах в регіональних лімфатичних вузлах можуть спостерігатися епітеліоїдноклітинні гранульоми неказеоного вигляду (саркоїдні реакції) в середньому з частотою 4,4% (167, 168). Біоптати печінки і селезінки, отримані при лапаротомії у хворих з хворобою Ходжкіна (Hodgkin) і неходжкінською лімфомою, виявляють епітеліоїдноклітинні гранульоми в середньому в 13,8% і 7,3% випадків, відповідно (167,168). У 3-7% хворих з карциномами гранульоми виявляють у первинній пухлині (167), як при семіномах і дисгерміномах (169, 170).

**Гранульоматозне порушення невідомого значення (*Granulomatous lesions of unknown significance, GLUS синдром*).** 15-20% біоптатів містять гранульоми невизначеної етіології. У пацієнтів такий процес хвороби називають GLUS-синдромом (171). Імуногістологічно гранульоми з GLUS-синдромом є позитивними відносно В-клітин, так само як і саркоїдні реакції, пов'язані з пухлиною і токсоплазмоз. При саркоїдозі та мікобактеріальних інфекціях гранульоми не містять В-клітин (172).

**Таблиця 3. Основні патологічні диференційно-діагностичні ознаки саркоїдозу при біопсії та хірургічних втручаннях**

Легені	Лімфатичні вузли	Шкіра	Печінка	Кістковий мозок	Інші локалізації
Туберкульоз	Туберкульоз	Туберкульоз	Туберкульоз	Туберкульоз	Туберкульоз
Атиповий мікобактеріоз	Атиповий мікобактеріоз	Атиповий мікобактеріоз	Бруцельоз	Гістоплазмоз	Бруцельоз
Криптококоз	Бруцельоз	Атиповий мікобактеріоз	шистосомоз	Інфекційний мононуклеоз	Інші інфекції
Аспергільоз	Токсоплазмоз	Грибкові інфекції	Первинний біліарний цироз	Цитомегаловірус	Хвороба Крона
Гістоплазмоз	Гранулематозний гістіоцитарної некротизуючий лімфаденіт	Реакції на чужорідні тіла: берилій, цирконій, татування, парафін та ін	Хвороба Крона	Хвороба Ходжкіна	Гігантоклітинний міокардит
Коккцідіодомікоз			Хвороба Ходжкіна	Неходжкінська лімфома	GLUS-синдром
Бластомікоз	(Хвороба Kikuchi)		Неходжкінська лімфома	GLUS-синдром	
Рнеumocystis carinii	Хвороба котячої подряпини	Ревматоїдні вузли	GLUS-синдром		
Мycoplasma, etc.	Саркоїдна реакція регіонарних лімфатичних вузлів при карциномі				
гіперчутливий пневмоніт	Хвороба Ходжкіна				
Пневмокониози:	Неходжкінська лімфома				
Берилій (хронічна берилієва хвороба), титан, алюміній	GLUS-синдром				
Лікарські реакції					
Аспірація сторонніх матеріалів					
Гранулематоз Вегенера (саркоїдні гранульоми рідкісні)					
Хронічна інтерстиціальна пневмонія, звичайна					
лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія					
Некротизуюча саркоїдна гранульома					

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ

Саркоїдоз є мультиорганною патологією. Через розмаїття його проявів хворі на саркоїдоз можуть звертатися до різних спеціалістів. Клінічна картина захворювання залежить від етнічної

приналежності, тривалості процесу, локалізації і поширеності на органи, а також активності (60, 173–175).

### Неспецифічні загальні прояви

Неспецифічні конституціональні симптоми, такі як лихоманка, слабкість, нездужання і втрата маси тіла можуть зустрічатися приблизно у третини хворих на саркоїдоз. Найчастіше лихоманка невисока, але зустрічаються випадки підвищення температури до 39-40°C. Втрата ваги зазвичай складає 2-6 кг протягом 10-12 тижнів перед виявленням. Втома може бути дуже вираженою, аж до нездатності працювати. Іноді відзначається нічна пітливість. Конституціональні симптоми частіше відзначалися у афро-американців і азійських індійців, ніж серед білих і інших представників Азії. Саркоїдоз є важливою частою нерозпізнаною причиною лихоманки неясного генезу (FUO) (176). GLUS-синдром також має деякі ознаки саркоїдозу, такі як лихоманка і гепатоспленомегалія (171).

### Ознаки, пов'язані з ураженням певних органів

*Легені.* Ураження легенів зустрічається більш, ніж у 90% випадків саркоїдозу. Задишка, сухий кашель і біль у грудях характерні для третини і навіть для половини хворих. Хоча ретростернальна локалізація болю в грудях може бути лише наслідком неоднорідності грудної клітки (нерівномірної напруги), цей симптом може бути важким і не відрізнитись від серцевого болю (177). Легеневі кровотечі зустрічаються рідко. Потовщення кінцевих фаланг пальців зустрічається рідко, а потріскування в легенях відзначено менш, ніж у 20% хворих.

Виділяють п'ять рентгенологічних стадій внутрішньогрудних змін при саркоїдозі (табл.4). При стадії 0 видимих змін на рентгенограмі органів грудної клітки немає. Стадія I - двостороння лімфаденопатія коренів легенів, яка може супроводжуватися паратрахеальною лімфаденопатією. Хоча поля легенів не містять інфільтратів, при біопсії легені можна виявити гранульоми в паренхімі. Стадія II - двостороння лімфаденопатія коренів легенів, ускладнена інфільтрацією паренхіми легені. Стадія III - інфільтрація паренхіми легені без аденопатії. Стадія IV представлена поширеним фіброзом з наявністю стільникових змін, підтягнення коренів, булл, кіст і емфіземи.

Хоча захворювання паренхіми легенів частіші, можуть бути уражені і дихальні шляхи (гортань, трахея і бронхи), призводячи до обструкції і бронхоектазії. Гіперреактивність дихальних шляхів відзначена більш ніж у 20% хворих (178). Інші нетипові прояви включають плевральний випіт, хілоторакс, пневмоторакс, потовщення і кальцифікацію плеври, кальцинацію лімфатичних вузлів і утворення порожнин (179).

**Таблиця 4. Стадії згідно з даними рентгенографії органів грудної клітки**

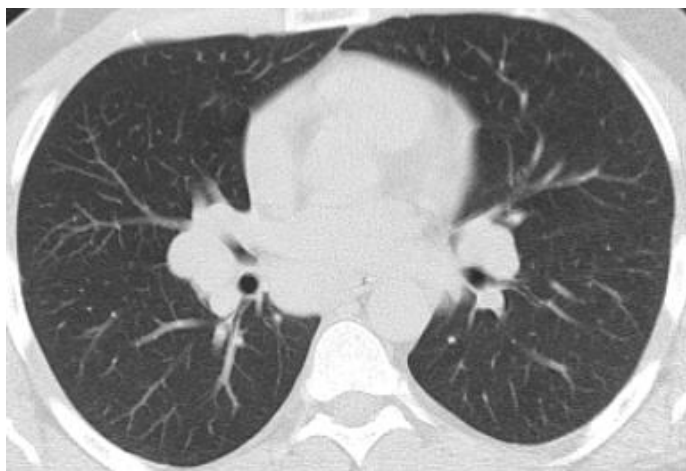
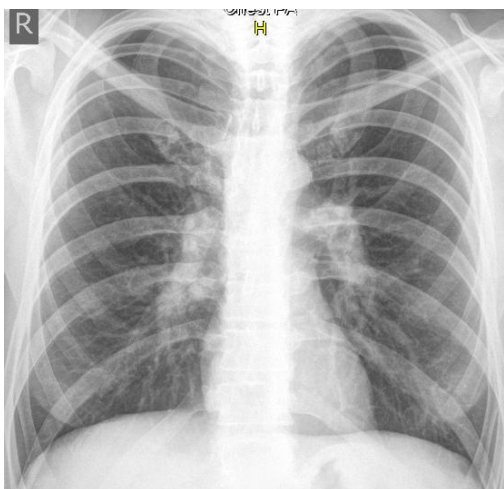
Стадія	Дані
0	Нормальна рентгенограма
I	Двостороння лімфаденопатія коренів легенів
II	Двостороння лімфаденопатія коренів легенів плюс інфільтрація легенів
III	Тільки інфільтрація легенів
IV	Фіброз легенів

Класифікація заснована тільки на даних прямої оглядової рентгенограми органів грудної клітки. Іноді дані КТ і сканування легенів з  $^{67}\text{Ga}$  дає інформацію, яка вказує на відмінності в приналежності до тієї чи іншої стадії. Стадійність процесу залишається відкритим питанням, але поки немає причин змінювати підхід, оскільки КТ і сканування з галієм показані не всім хворим.

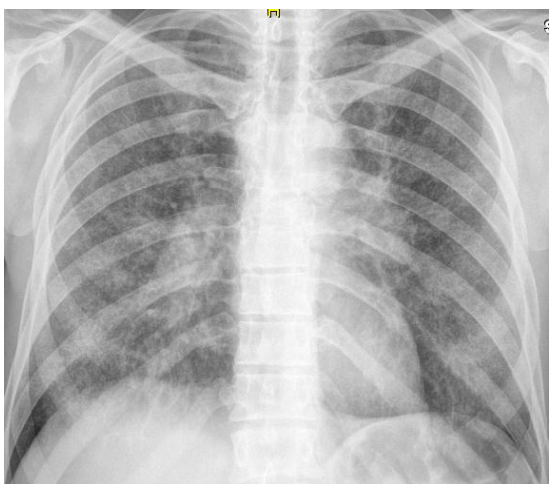
### **Коментар робочої групи:**

На рис. 3-6 представлені характерні зміни на рентгенограмах органів дихання (РГ) та комп'ютерних томограмах високого дозволу (КТВРЗ) у хворих з різними стадіями саркоїдозу

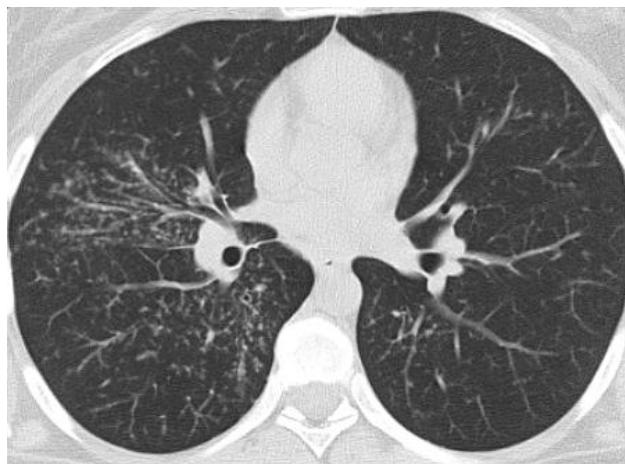
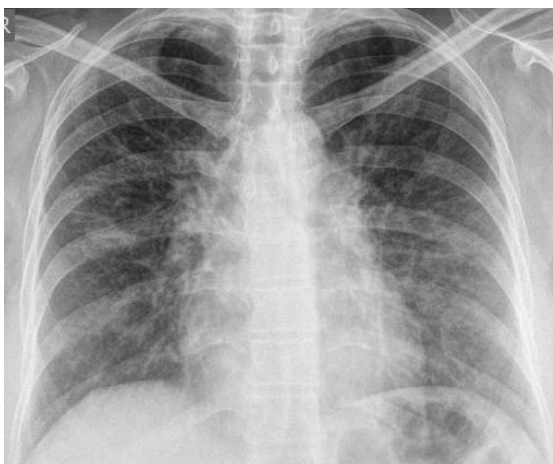
органів дихання (Гаврисюк, В.К. Саркоїдоз органів дихання [Текст] / В.К. Гаврисюк // Здоров'я України: Медична газета: Пульмонологія. Алергологія. Ріноларінгологія. - 2010. - № 2. - С. 29-31).



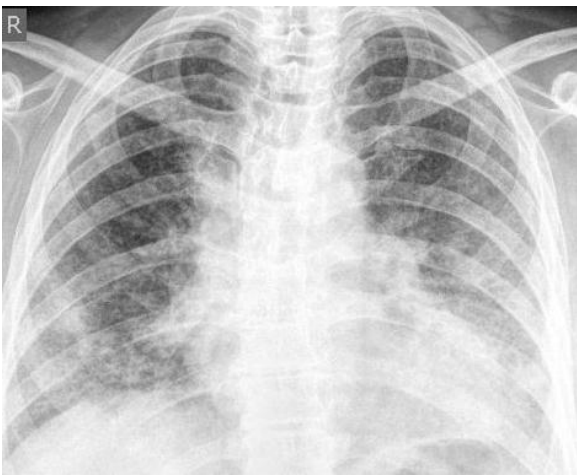
**Рис. 3.** Саркоїдоз органів дихання I стадії (РГ і КТВРЗ) - двостороння прикоренева лімфаденопатія.



**Рис. 4.** Саркоїдоз органів дихання II стадії (РГ і КТВРЗ) - двостороння прикоренева лімфаденопатія в поєднанні з ураженням паренхіми.



**Рис. 5.** Саркоїдоз органів дихання III стадії (РГ і КТВРЗ) - ураження паренхіми без двосторонньої прикореневої лімфаденопатії.



**Рис. 6.** Саркоїдоз органів дихання IV стадії (РГ і КТВРЗ) - поширений фіброз легенів з наявністю стільникових змін.

Лімфаденопатія характеризується збільшенням лімфатичних вузлів, розташованих у воротах легенів, в пре-паратрахеальних і правому паратрахеальному середостінні, в аорто-легеневому вікні, субкарінально і, менш часто, в передньому і задньому середостінні. Проте, на РГ легенів можна виявити тільки паратрахеальні і внутрішньогрудні лімфатичні вузли, розташовані в аорто-легеневому вікні. Для виявлення ураження інших лімфатичних вузлів зазвичай необхідна КТ (Verschakelen, JA Chapter 18. Sarcoidosis: imaging features [Text] / JA Verschakelen // European Respiratory Society Monograph 2005; 32 (Sarcoidosis):265 - 283).

Найбільш характерними на РГ ураженнями паренхіми легенів при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуловузлові або фокальні тіні. Менш звичайні зливні області та множинні, добре сформовані вузли. Зразки «матового скла» спостерігається рідко. В термінальній стадії можуть спостерігатися широкі септальні смуги зі спотворенням архітектури, ретракцією, втратою об'єму верхньої частини і, нарешті, стільникові легені з великими буллами.

Особливості паренхиматозного ураження при саркоїдозі на КТ залежать від стадії хвороби і від того, в якій мірі хвороба є хронічною. Вузли розміром від 2 мм до 1 см - найбільш часте ураження паренхіми. Ці вузли є сукупністю гранулом з або без перибронхіального фіброзу. Вони зазвичай добре сформовані, мають нерівні краї і зазвичай розташовуються уздовж великих і малих бронховаскулярних пучків, меншою мірою субплеврально, в міждолькових перегородках і центролобулярних (Verschakelen, JA Chapter 18. Sarcoidosis: imaging features [Text] / JA Verschakelen // European Respiratory Society Monograph 2005; 32 (Sarcoidosis):265 - 283).

**Лімфатична система.** Приблизно у третини хворих на саркоїдоз можна пропальпувати периферичні лімфатичні вузли. Найчастіше – це шийні, аксиллярні, епітрохлеарні та пахові лімфатичні вузли. На шії частіше уражаються лімфатичні вузли заднього трикутника, ніж переднього. Збільшені вузли дискретні, рухливі, безболісні. Вони не призводять до виразок і не утворюють дренажних каверн. Збільшення селезінки зазвичай мінімальне або безсимптомне,

**Серце.** Клінічні прояви ураження міокарда можна зустріти приблизно у 5% хворих на саркоїдоз (60). Проте, при розтині їх виявляють частіше. Перебіг цієї патології неоднорідний і варіює від доброякісної аритмії або серцевих блокад різного ступеня до раптової смерті. Звичайна ЕКГ може залишатися нормальною, тоді як моніторування холтером виявляє шлуночкову такікардію, блокаду серця або ектопічні шлуночкові скорочення. Допплерівська ехокардіографія дозволяє виявити діастолічну дисфункцію, проте сканування з талієм - 201 більш інформативно для виявлення сегментарних порушень скоротливості (181). Зображення міокарда, отримане за допомогою талію-201, виявляє сегментарну дисфункцію, викликану як гранулематозним ураженням, так і фіброзним рубцем. Клінічна значущість виявленої таким



способом патології у безсимптомних пацієнтів поки невідома. Тривале спостереження показує, що ризик порушення функції серця або раптової смерті у них невеликий (182). Коронарографія показана для виключення ураження вінцевих артерій у випадках, коли сканування з талієм -201 виявило ураження серця. Виявлення гранульом при ендоміокардіальній біопсії дозволяє підтвердити діагноз саркоїдозу серця, але діагностична цінність процедури низька, зважаючи неомогенного розподілу гранульом в міокарді. Тому у хворих з саркоїдозом і порушенням функції серця, ЕКГ- відхиленням або дефектами при скануванні з талієм - 201 слід відносити до хворих з саркоїдозом серця і навіть за відсутності гранульом в біоптатах ендоміокарда.

**Печінка.** Хоча гранульоми можна виявити в 50-80% біоптатів печінки, пальпація печінки можлива менш, ніж у 20% пацієнтів (22, 183-185). Ураження печінки рідко призводить до портальної гіпертензії, печінкової недостатності та збільшення смертності, пов'язаної з дисфункцією печінки. У той же час досить типові відхилення в функціональних пробах печінки (175,186). Безсимптомні хворі з ізольованим саркоїдозом печінки і помірним порушенням функцій печінки лікування не потребують. Кортикостероїди можуть покращити тяжкі порушення функції печінки (183,187,188).

**Шкіра.** Ураження шкіри зустрічається приблизно у 25% пацієнтів (189). Відомі два клінічно важливих ураження шкіри, які легко розпізнаються: вузлувата еритема і озноблений вовчак (lupus pernio). Вузлувата еритема - ознака гострого саркоїдозу - зазвичай зустрічається у європейців, пуерторіканців і мексиканців, особливо у жінок дітородного віку. Вузлувата еритема рідкісна серед японців і афро-американців. Ураження представляє собою піднятих червоних щільних шишок або вузлів на передніх поверхнях ніг. Наявність гранульом у біоптатах цих уражень не характерно. Прилеглі суглоби зазвичай запалені і болючі. Вузлувата еритема зазвичай полегшується протягом 6-8 тижнів. Епізоди рецидивів вузлуватої еритеми зустрічаються нечасто (190). Синдром Лефгрена представлений лихоманкою, двосторонньою лімфаденопатією, вузлуватою еритемою і артралгією (20). Озноблений вовчак супроводжує хронічний саркоїдоз і представляє індуративні бляшки із зміною кольору на носі, щоках, губах і вухах. Ці зміни більш типові для афро-американських жінок. Часто уражається слизова носа. Озноблений вовчак часто буває одночасно з кістами кісток і фіброзом легенів. Перебіг саркоїдозу з ознобленим вовчаком тривалий; спонтанні ремісії рідкісні. Інші шкірні зміни при саркоїдозі включають атеросклеротичні ураження тканин, макуло-папулярні висипання, підшкірні вузли, зміни в області старих рубців, алопецію, гіпер-або гіпопигментацію окремих ділянок шкіри. Як правило, хронічні саркоїдозні зміни шкіри не супроводжуються болем або свербінням і не призводять до виразок.

**Порушення зору.** Ураження очей зустрічається у 11-83% хворих на саркоїдоз (175). Може бути уражена будь-яка частина ока або очниці; найчастішим ураженням при саркоїдозі є увеїт. Гострий передній увеїт проходить спонтанно або після місцевого застосування кортикостероїдів (очні краплі); хронічний увеїт може призводити до злипання райдужної оболонки і кришталика, приводячи до глаукоми, катаракти і сліпоті. Флюоресцентна ангіографія є чутливим методом виявлення ураження мікросудин і повинна бути проведена при підозрі на задній увеїт (191). Іншими патологічними змінами можуть бути фолікули кон'юнктиви, збільшення слізних залоз, сухий кератокон'юнктивіт, дакріоцистит і ретинальний васкуліт сітківки.

**Нейросаркоїдоз.** Ураження нервової системи, яке можна клінічно розпізнати, зустрічається менш, ніж у 10% хворих на саркоїдоз (192, 193). Хвороба має схильність уражати основу мозку. Характерне ураження нервів черепа, особливо параліч лицьового нерва, ураження гіпоталамуса і гіпофіза. Ці ураження можуть з'являтися на ранніх стадіях і добре піддаються лікуванню (194). Маси, які займають великий простір, периферична невропатія та нервово-м'язові розлади виникають пізніше і вказують на хронічний перебіг. Рівні сироваткового ангіотензин-перетворюючого ферменту мають невелике значення. Як КТ, так і ЯМР можуть бути використані для підтвердження діагнозу нейросаркоїдозу. Слід віддати перевагу ЯМР з гадолінієм для дослідження паренхіми мозку, мозкових оболонок і спинного мозку. Проте,

прояви на ЯМР неспецифічні (195). При можливості необхідно всі зусилля спрямувати на гістологічне підтвердження діагнозу. У спинномозковій рідині (СМР) виявляють лімфоцитоз і підвищення білка приблизно у 80% пацієнтів з нейросаркоїдозом. Інші ознаки нейросаркоїдозу в СМР включають підвищений рівень АПФ (приблизно у половини хворих), лізоцим і бета-2-макроглобулін, а також підвищення співвідношення CD4/CD8 (175). Дослідження СМР також важливо для виключення туберкульозу та грибкових інфекцій.

**Опорно-рухова система.** Якщо біль у суглобах зустрічається в 25-39% випадків саркоїдозу, то деформуючий артрит зустрічається рідко (179). Найчастіше уражаються колінні суглоби, щиколотки, лікті, зап'ястя, дрібні суглоби рук і ніг. Ураження суглобів можуть бути гострими і минушими або хронічними і постійними. Симптоматичне ураження м'язів рідкісні. Хронічна міопатія виникає частіше у жінок і може бути єдиним проявом захворювання. Слід пам'ятати про міопатію, яку викликає лікування кортикостероїдами, особливо такий прояв, як слабкість проксимальних м'язів. Біопсія синовіальної оболонки або м'язів в місці ураження може виявити неказеозні гранульоми (196). Кістозні зміни кісток бувають тільки в поєднанні з ураженнями шкіри (189).

**Шлунково-кишковий тракт (ШКТ).** Частота ураження ШКТ складає менш, ніж 1%. Найбільш часто уражається шлунок. Менш часто саркоїдоз зачіпає стравохід, апендикс, пряму кишку і підшлункову залозу. Саркоїдоз ШКТ може нагадувати хворобу Крона, туберкульоз, грибкові ураження і новоутворення підшлункової залози.

**Гематологічна патологія.** Гематологічні відхилення, особливо червоної та білої крові, зустрічаються часто, але не патогномонічні. Анемія (гемоглобін менше 110 г/л) зустрічається у 4-20% хворих саркоїдоз. Гемолітична анемія рідкісна. Лейкопенія відзначена у 40% хворих, але вона рідко буває важкою (186). За відсутності спленомегалії, лейкопенія може відображати залучення в процес кісткового мозку, хоча основною причиною лейкопенії вважають перерозподіл Т-клітин периферичної крові в місці хвороби (22, 51, 199). Лейкемоїдна реакція, еозинофілія та тромбоцитопенія зустрічаються рідко.

**Привушні залози.** Поєднання лихоманки, збільшення привушних залоз, передній увеїт і параліч лицьового нерва називають синдромом Хеерфорда (Heerfordt). Менш, ніж у 6% хворих зустрічається односторонній або двосторонній паротит, що виявляється набряком і хворобливістю залоз. Приблизно в 40% випадків паротит зникає спонтанно.

**Прояви з боку ендокринної системи.** Гіперкальціємія виникає у 2-10% хворих на саркоїдоз, гіперкальційурія зустрічається приблизно в 3 рази частіше (200, 201). Ця патологія є наслідком порушення регуляції продукції 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (кальційтріол) активованими макрофагами і клітинами гранульоми (200, 201). Нерозпізнана постійна гіперкальціємія і гіперкальційурія можуть призвести до нефрокальцинозу, каміння в нирках і ниркової недостатності (202). Внаслідок ураження гіпофіза і гіпоталамуса може розвинути нецукровий діабет. Рідко зустрічаються гіпо-та гіпертиреозидизм, гіпотермія, пригнічення функції кори надниркових залоз і залучення передньої долі гіпофіза (203).

**Репродуктивні органи.** Безсимптомні гранульоми можуть виникати в будь-якій ділянці жіночої репродуктивної системи, включаючи молочну залозу. Найбільш часто буває вражена матка. Чоловічі статеві органи уражаються рідко. Проте, при підозрі на злоякісні ураження сім'яників третина хворих з цим типом ураження можуть бути піддані непотрібній орхіектомії (204).

**Нирки.** У рідкісних випадках гранулематозний процес може безпосередньо вражати нирки і викликати інтерстиціальний нефрит. Набагато частіше ниркова недостатність розвивається внаслідок гіперкальціємії і нефрокальцинозу. Саркоїдоз нирок може нагадувати пухлину (205, 206).

## Специфічні ситуації

**Саркоїдоз у дітей.** Kendig проаналізував 104 випадки у пацієнтів віком 15 років і молодше, і показав, що ураження органів у дітей аналогічне таким у дорослих (207). Діагноз саркоїдозу слід розглядати у дітей будь-якого віку з шкірними висипаннями, увеїтом, лімфаденопатією і ураженням легенів. Прогноз у дітей більш оптимістичний, ніж у дорослих (208).

**Саркоїдоз і вагітність.** Саркоїдоз не впливає несприятливо на вагітність, але може загострюватися після пологів, тому протягом 6 місяців після пологів необхідно провести контрольну рентгенограму. Частота спонтанних абортів, невиношування і вроджених аномалій плода у хворих на саркоїдоз не відрізняється від таких у жінок без саркоїдозу (184, 209).

**Саркоїдоз у літніх людей.** Хоча багато хворих на саркоїдоз доживають до похилого віку, лише у небагатьох з тих, кому за 65 років, саркоїдоз виявляється вперше. При спостереженні таких пацієнтів важливо мати на увазі, що злоякісні новоутворення легенів, шлунка, кишечника і навіть матки призводять до почастішання гранулематозних реакцій в дренажних лімфатичних вузлах. Ця локальна саркоїдна реакція повинна бути диференційована від мультисистемного саркоїдозу.

## ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ

Діагноз саркоїдозу вимагає порівнянної клінічної картини, гістологічних доказів наявності неказеозних гранульом і виключення інших захворювань, здатних продукувати подібну клінічну або гістологічну картину. Наявність неказеозних гранульом тільки в одному такому органі, як шкіра, не дозволяє ставити діагноз. Діагностичний процес при саркоїдозі передбачає досягнення чотирьох цілей: 1) забезпечити гістологічне підтвердження наявності захворювання, 2) визначити поширеність і тяжкість захворювання; 3) оцінити перебіг захворювання - стабільне або прогресуюче; 4) оцінити доцільність проведення лікування.

## Біопсія

При наявності відповідної клінічної картини першим кроком є визначення місця для проведення біопсії. У більшості випадків рекомендується трансbronхіальна біопсія легенів (ТБЛ). Діагностичні результати методу залежать від досвіду оператора і коливаються від 40% до 90%, якщо береться 4-5 біоптатів (212). Ризик процедури в досвідчених руках низький.

Ретельне обстеження хворого може виявити інші можливі місця для взяття біоптатів, наприклад, шкіра, губи або поверхнево розташовані лімфатичні вузли. Дуже інформативним місцем для взяття біоптату є грануляція рубця (свіжа гранулематозозна реакція в місцях старих рубців). Біопсія ділянок вузлуватої еритеми марна, оскільки в ній немає гранульом. Біопсія печінки показана рідко, тільки коли є клінічні або біохімічні ознаки її ураження. В даний час більше не рекомендується прискалена біопсія. У деяких випадках місце взяття біоптату може бути встановлено при скануванні з  $^{67}\text{Ga}$  (213, 214).

У випадках, коли бронхіальна або трансbronхіальна біопсія неінформативна і не вдається визначити інші відповідні місця для біопсії, то показана хірургічна біопсія легенів, після того, як за рентгенограмою або КТ буде визначено місце ураження. Виявлення медіастинальної аденопатії при проведенні стандартної КТ є показанням до біопсії при медіастіноскопії, перед тим як проводити відеоторакоскопічну біопсію (VTLB) або відкриту біопсію легенів (215, 216). Діагностична цінність всіх цих процедур становить 90% і більше. Частота ускладнень і необхідності залишитися в стаціонарі після медіастіноскопії набагато нижча, ніж після хірургічної біопсії легенів. Перевагою VTLB є можливість взяття біоптату як з легенів, так і з лімфатичних вузлів.

## Хворі без гістології

Деякі хворі відмовляються від біопсії, у інших ураження легенів дуже важкі для проведення маніпуляцій. Клінічні та / або рентгенологічні ознаки самі по собі є діагностичними у хворих з I стадією (достовірність 98%) або II стадією саркоїдозу (89%), проте, менш точні у хворих з III

стадією (52%) або ж стадією 0 (23%) цього захворювання (217). Хворим з класичним синдромом Лефгрена, який включає лихоманку, вузлувату еритему, артарлії і двосторонню лімфаденопатію коренів легенів, може не потребувати проведення біопсії, якщо процес проходить спонтанно. У деяких випадках допомагає бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) і дослідження субпопуляцій лімфоцитів. Згідно з даними Costabel співвідношення CD4/CD8 більше, ніж 3,5 має чутливість 53%, а специфічність 94%, а прогностична цінність позитивного результату складає 76%, а негативна прогностична цінність - 85% (218). Іншими словами співвідношення CD4/CD8 > 3,5 дозволяє діагностувати саркоїдоз з імовірністю 94%, навіть якщо трансторакальна біопсія була неінформативною. Схожі результати отримали Winterbauer і співавтори (219). Біопсія слизової оболонки бронхів може бути проведена під час тієї ж процедури; вона позитивна щодо неказеозних гранульом у 41-57% хворих на саркоїдоз (220-222). Комбінація з панда-патерну в поєднанні з лямбда-патерном при скануванні з  $^{67}\text{Ga}$  всього тіла може підтверджувати діагноз саркоїдозу і усувати необхідність у інвазивних діагностичних процедурах (223). Проте дані цього дослідження представлені в невеликій кількості спостережень (213). У деяких медичних центрах доступний антиген Квейма-Зільцбаха, з ним проводиться тест, який допомагає діагностувати саркоїдоз (224). Показання до нього зберігаються при нормальних рентгенограмах і КТ, у випадках увіттів невідомої природи, гіперкальційурії, гранулематозі печінки, передбачуваному нейросаркоїдозі, рецидивуючій вузлуватій еритемі (225). При цій процедурі можливе внесення інфекційного агента, якщо антиген погано приготований чи погано проконтрольований. Легке підвищення рівня АПФ сироватки крові не має діагностичного значення, оскільки зустрічається при багатьох хворобах (226). Збільшення цього показника більш, ніж в 2 рази від норми менш характерно для інших захворювань, хоча може зустрічатися при інших гранулематозах, таких як туберкульоз, хвороба Гоше (Gaucher) і гіпертиреозидизмі.

### **European Respiratory Monograph – 2005**

Єдиного тесту, що дозволяє діагностувати саркоїдоз, не існує. Найбільш достовірним критерієм постановки діагнозу є наявність неказеозних гранульом в ураженому органі. Гістологічне підтвердження може бути необов'язковим у безсимптомних пацієнтів, які мають симетричну лімфаденопатію коренів легенів. Проте, коли внутрішньогрудна лімфаденопатія асиметрична, дуже серйозна або пов'язана зі збільшенням паратрахеальних вузлів, проведення біопсії настійно рекомендується. У пацієнтів з класичним синдромом Лефгрена біопсія зазвичай не є обов'язковою. У проведенні біопсії вузлуватої еритеми немає необхідності, оскільки її гістопатологія демонструє неспецифічне запалення і васкуліт, але не гранульоми. Важливо мати можливість оцінювати попередні рентгенограми легенів. Якщо вони доступні і демонструють мінорну лімфаденопатію коренів легенів, яка можливо була пропущена, а більш пізні рентгенограми демонструють розвиток II стадії хвороби, такі характерні зміни можуть бути достатні для постановки діагнозу саркоїдозу без гістологічного підтвердження.

### **Коментар робочої групи**

*Положення «Statement on Sarcoidosis» передбачає обов'язкову верифікацію саркоїдозу органів дихання за допомогою трансbronхіальної або хірургічної біопсії легені. Положення було прийнято в 1999 році, коли можливості комп'ютерної томографії були дуже обмежені. В даний час багатозрізова комп'ютерна томографія за своїми можливостями в морфологічній діагностиці патологічних змін у легенях наближається до патогістологічних методів. У зв'язку з цим, значно звужені і показання для проведення біопсії легені і медіастинальних лімфовузлів при інтерстиціальних захворюваннях легенів. Зокрема, в новому Положенні ведення ідіопатичного фіброзу легенів (2011) застосування хірургічної біопсії легені не передбачено у більшості хворих.*

*З точки зору експертів робочої групи, трансbronхіальна або хірургічна біопсія легені або медіастинальних лімфатичних вузлів при підозрі на саркоїдоз органів дихання повинна проводитися в наступних випадках.*

1. Наявність вагомих підстав, за даними КТВРЗ під час першого візиту, для проведення диференційної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, ознак здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї, бронхів і ін.)

2. Прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін у легенях після 6 місяців терапії глюкокортикоїдами.

3. Екстрапульмональні ураження з локалізацією в шкірі і периферичних лімфатичних вузлах вимагають безумовного проведення біопсії.

На сьогоднішній час немає специфічних лабораторних біомаркерів саркоїдозу, але разом з клініко-рентгенологічними даними лабораторні дослідження можуть бути корисними при постановці діагнозу та оцінці тяжкості захворювання.

При саркоїдозі можуть виявлятися:

– помірна лімфопенія у периферичній крові (у зв'язку з акумуляцією активованих Т-лімфоцитів у вогнищі гранульоматозного запалення [32];

– незрозуміла анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія (нечасто) як прояви ураження кісткового мозку або селезінки [33,34];

– зростання в крові вмісту лужної фосфатази і помірне – амінотрансфераз (при саркоїдозному ураженні печінки – у 10-20% хворих) [17,35,36];

– зростання вмісту в крові креатиніну і сечовини (у зв'язку з ураженням нирок через хронічну гіперкальціємію, гіперкальциурію, нефролітіаз, нефрокальциноз, а також гранульоматозний інтерстиціальний нефрит) [37,38];

– підвищення рівня креатин-фосфокінази/альдолази як прояви ураження м'язів [33];

– зростання вмісту кальцію в крові (у 5-10% хворих) та сечі (у 40% хворих) (у зв'язку з хронічною гіперкальціємією, гіперкальциурією через підвищення рівня сироваткового 1,25-дигідроксिवітаміну D3 – кальцитріолу – біологічно активної форми вітаміну D3, який надлишково продукується макрофагами в гранульомах) [38,39] через підвищену експресію мРНК гена 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase (в нормі це відбувається тільки в нирках) [40], з пригніченням секреції гормону паращитовидних залоз, зниженням ниркової реабсорбції кальцію, підвищенням кишкової абсорбції кальцію, а також резорбції кістки остеокластами [17,38,41].

Аналогічні зміни можуть спостерігатись також при інших захворюваннях, зокрема – при інфекційних гранульоматозах, захворюваннях паращитовидних залоз, гематологічних та онкологічних захворюваннях [42,43];

– збільшення активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) в крові [44];

АПФ – глікопротеїд, який є одним з ключових регуляторів балансу між факторами вазоконстрикції і вазодилатації і реалізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II (вазоконстриктор), з іншого боку, – інактивує брадикінін - один з стимуляторів виділення ендотелієм NO (ендотеліального фактора релаксації). У хворих на саркоїдоз надлишково продукується в гранульомах епітеліоїдними та гігантськими клітинами макрофагальної лінії [45].

Його активність збільшується приблизно у 60% хворих, на що впливають: стадія та активність хвороби (загальна кількість гранульом), наявність загострення, позалегеневих проявів захворювання, глюкокортикоїдна терапія, прийом інгібіторів АПФ, вік (у молодих хворих частіше), генетичні фактори та ін. [17,46].

Використовується для діагностики та прогнозу перебігу захворювання. Чутливість тесту при саркоїдозі – 77% (41-100%), специфічність - 93% (83-99%) [47]; нормальні рівні не виключають наявність саркоїдозу; хибно позитивні результати не характерні. Помірне підвищення активності АПФ у сироватці крові виявляється також при гістоплазмозі, цукровому діабеті, гіперфункції щитовидної залози, міліарному туберкульозі, лепрі, професійних пневмокозіозах, хронічному бериліозі та ін. [48].

При гіпертонічній хворобі - частіше в межах нормальних значень.

– збільшення активності АПФ в бронхоальвеолярному змиві дає більш точну інформацію, ніж його сироваткові значення [49], а збільшення АПФ в цереброспінальній рідині  $\geq 8$  птоl/mL/min має специфічність 94% і чутливість 55% при постановці діагнозу нейросаркоїдозу [50].

### Подальші дослідження

У всіх хворих, у яких встановлені характерні клінічні та рентгенологічні ознаки, рекомендується дообстеження (табл. 5). Дослідження функції легені є важливим для оцінки початкового ураження легені і визначення точки відліку для подальшої оцінки поліпшення і погіршення в перебігу ураження легені. Тому, як і анамнез, фізикальне обстеження і рентгенограма органів грудної клітки показані всім пацієнтам. Відхилення у функції легенів виявляють тільки у 20% з I -й стадією саркоїдозу, тоді як при II, III або IV стадіях ці порушення складають 40-70%. Найбільш інформативними параметрами вважаються зниження дифузійної здатності легенів і ЖСЛ (227-229). Зустрічаються як обструктивні, так і рестриктивні порушення функції легенів. Рекомендований обсяг первинного дослідження хворого саркоїдозом наведено в таблиці 5.

**Таблиця 5. Рекомендоване початкове обстеження хворого на саркоїдоз**

1	Анамнез (вплив чинників довкілля та професії, симптоми)
2	Фізикальне обстеження
3	Пряма оглядова рентгенограма органів грудної клітини
4	Дослідження функції дихання: спірометрія і Dlco
5	Клінічний аналіз крові: лейкоцити, еритроцити, тромбоцити
6	Вміст у сироватці крові: кальцію, печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ), креатиніну, азоту, сечовини крові
7	Загальний аналіз сечі
8	ЕКГ
9	Обстеження офтальмолога
10	Туберкулінові шкірні проби

Деяким хворим показано проведення КТ. Показаннями для цього є: (1) атипична клінічна та/або рентгенологічна картина, (2) виявлення таких ускладнень захворювання легенів як бронхоектаз, аспергіллома, легеневий фіброз, тракційна емфізема або підозра інфекції або злоякісного новоутворення і (3) нормальна рентгенографічна картина при клінічній підозрі на хворобу. У більшості хворих класичними проявами саркоїдозу на КТ є (230): (1) поширення дрібних вузлів, розташованих бронховаскулярно і субплеврально; (2) потовщення міждолькових перегородок, (3) порушення архітектури легені і (4) конгломератні маси. Рідше зустрічаються: (1) стільникові легені, (2) утворення кіст і бронхоектазів, і (3) ознаки консолидації альвеол.

При екстралегеновому саркоїдозі при необхідності повинні проводитися дослідження, наведені в таблиці 6. Наприклад, залучення в процес міокарда може бути розпізнане при холтеровському моніторингуванні, ехокардіографії і скануванні з талієм, а ураження ЦНС - при дослідженнях ЯМР і КТ.

Клінічну активність визначають на підставі початку, небезпеки і сталості симптомів або ознак, безпосередньо пов'язаних з саркоїдозом. Довгий список маркерів активності відносять до потенційних діагностичних засобів або показників 'активації' (231, 232). Деякі з цих маркерів вказують на прогресування хвороби в одному органі, але не дозволяють виявити прогресування в іншому. Таблиця 6 описує найбільш часто використовувані маркери.

## ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ

Клінічні ознаки, природний плин і прогноз саркоїдозу варіюють досить широко, з тенденціями до загострень і ремісії або спонтанно, або у відповідь на лікування (22,179, 233). Спонтанна ремісія характерна приблизно для 2/3 хворих, тоді як хронічний перебіг і прогресування - для 10-30% (23, 25, 28-30, 62, 179, 234). Серйозні позалегеневі ураження (наприклад, серця, ЦНС, печінки) зустрічаються в 4-7% випадків саркоїдозу з клінічним проявом з боку цих органів і систем, частота зростає з прогресуванням хвороби (22, 23, 25, 28, 175, 229, 235). Розуміння природного перебігу хвороби утруднено через часте призначення кортикостероїдів хворим з вираженими або прогресуючими симптомами з боку легенів або при позалегеневих ураженнях (229, 233, 236). В абсолютній більшості опублікованих робіт від 1/3 до 1/2 хворих на саркоїдоз отримували кортикостероїди (22, 23, 25, 28, 45, 229, 235). У більшості хворих відзначено поліпшення або стабілізація процесу при лікуванні, проте, при зниженні дози або відміні гормонів загострення відзначені у 16-74% пацієнтів (22, 23, 25, 28, 36, 74, 229, 235, 237). Оцінка захворюваності та смертності від саркоїдозу досить важка. Проте, не менш 10-20% хворих на саркоїдоз страждають від його ускладнень і наслідків (легеневих або позалегеневих).

Смерть від саркоїдозу настає у 1-5% хворих, звичайно внаслідок прогресуючої респіраторної недостатності, або поразки ЦНС або серця (29, 30, 36, 42, 74,152, 233, 235, 238-241). Відмінності в смертності відображають неоднорідність тяжкості захворювання, точок зору фахівців, а також різні генетичні та епідеміологічні чинники. За даними неспеціалізованих установ США та Скандинавії, в яких переважали білошкірі пацієнти, у багатьох хворих саркоїдоз був бессимптомним (29, 30, 62, 234). У такому контексті смертність не перевищувала 1%, а серйозні клінічні прояви зустрічали не часто. На відміну від цього, в публікаціях з центрів, куди спеціально направляли хворих, кількість хворих з важким і прогресуючим перебігом непропорційна, що призводить до високої частоти клінічних проявів і летальних результатів (22, 23, 25, 28, 36, 237, 242). Клінічні прояви і причини смерті варіюють у різних географічних регіонах (що може відображати генетичні фактори і стан навколишнього середовища). У Японії 77% летальних випадків через саркоїдоз пов'язували з ураженням серця (60). У США більшість хворих помирають від ускладнень з боку легенів: 13-50% смертей відносять за рахунок ураження міокарда (74,152, 241).

### Вплив етнічних і генетичних факторів на прогноз

На клінічний перебіг та прогноз саркоїдозу впливають етнічні й генетичні фактори (237, 242, 243). У афро-американців частіше зустрічаються позалегеневі прояви саркоїдозу, хронічний увеїт, озноблений вовчак, кістозні зміни кісток, хронічне прогресування захворювання, загрозливий прогноз перебігу хвороби і висока частота рецидивів і загострень (28, 36, 237, 242, 244). Деякі дослідження вказують на те, що маркери людського лейкоцитарного антигену (HLA) відображають прогноз і локалізацію ураженого органу (102, 104, 120, 121, 123, 243, 245-248). Ці дослідження не остаточні і потрібне подальше дослідження ролі HLA-маркерів у прогнозі і клінічних проявів саркоїдозу.

### Таблиця 6. Маркери активності саркоїдозу

Клінічні	Біохімічні або інструментальні	Візуалізація
Лихоманка	АПФ сироватки крові	Прогресивні зміни на рентгенограмах або КТ
Увеїт	Гіперкальціємія	Ослаблення 'матового скла' при КТ високого дозволу
Вузлувата еритема	Погіршення функції легенів	Позитивні дані захоплення <sup>67</sup> Ga
Озноблений вовчак	Рідина БАЛ: лімфоцитарний альвеоліт і високе	Ангіографія очей з флюоресцеином

	співвідношення CD4/CD8	
Зміни рубців	Патологія на ЕКГ, ЕхоКГ і при скануванні з талієм	ЯМР або КТ головного мозку
Поліартралгія	Відхилення у функціональних дослідженнях печінки	Виявлення кісткових кіст
Спленомегалія		
Лімфаденопатія		
Збільшення слинних і слізних залоз		
Ознаки патології міокарда		
Параліч лицьового нерва або інші неврологічні симптоми та ознаки		
Прогресування респіраторних симптомів (задишка, кашель)		

### **Клінічні фактори, які мають прогностичне значення**

Вузлувата еритема і прояви активного запалення (наприклад, лихоманка, поліартрит) більш типові для певних расових груп і HLA-типів і вказують на прекрасний прогноз (25, 120, 121, 190, 237, 244, 245). Ці ознаки супроводжуються високою частотою (> 80%) спонтанних ремісій (20, 26, 78, 121, 196, 249-251). Синдром Лефгрена зустрічається у 20-30% білих пацієнтів (25, 78, 121, 250) і у 4% хворих азіатського походження (25). Вузлувата еритема і лихоманка зазвичай дають спонтанну ремісію протягом 6 тижнів; лімфаденопатія може тривати до 1 року і більше (179, 190). У цих випадках рідко потрібно призначення кортикостероїдів.

Низка клінічних ознак пов'язана з хронічним і прогресуючим перебігом саркоїдозу. Поганими прогностичними факторами є озноблений вовчак (28,190), хронічний увеїт (28, 190, 202), початок захворювання у віці старше 40 років (29), хронічна гіперкальціємія (28, 29, 252), нефрокальциноз (28, 202, 253), чорна раса (25, 28, 237, 242), прогресування саркоїдозу легенів (26, 78,184,196, 249, 254), ураження слизової носа (28), кістозні зміни кісток (28, 255, 256), нейросаркоїдоз (193, 257, 258), ураження міокарда (175) і хронічна дихальна недостатність (241).

### **Значення рентгенологічної стадії (за рентгенограмі органів грудної клітини)**

У багатьох дослідженнях рентгенографічна стадія саркоїдозу розглядається як прогностичний фактор (23, 25, 28-30, 62, 233, 234). При стадії I рентгенограма зазвичай поліпшується спонтанно або картина залишається стабільною. Виявлення аденопатії коренів легенів не свідчить про активність хвороби або необхідності починати лікування; важка клінічна картина або пізні ускладнення рідкісні для саркоїдозу I стадії. На відміну від цього клінічні прояви і смертність значні серед хворих з хронічними паренхіматозними інфільтративними змінами в легенях (рентгенологічні стадії II, III і IV). Спонтанна ремісія зустрічається у 55-90% хворих при I стадії саркоїдозу; 40-70% при стадії II; 10-20% при стадії III і ніколи на стадії IV (23, 25, 28-30, 45, 62, 233, 234).

Як довго слід спостерігати хворого для того, щоб дізнатися, чи відбудеться спонтанна ремісія? У проспективних дослідженнях спонтанна ремісія відзначалася у 16-39% пацієнтів протягом 6-12 місяців з моменту виявлення перших симптомів (45, 229, 236). Більше 85% спонтанних ремісій відзначено протягом 2 років (29). Серед хворих зі спонтанною ремісією пізні рецидиви відзначені тільки в 2-8% випадків (29, 45, 229, 237). Відсутність спонтанної регресії протягом 24 місяців вказує на хронічний або персистуючий перебіг саркоїдозу (29). У різних роботах (23, 25, 28-30, 45, 62, 229, 233, 234, 237) пізні ускладнення або прогресування хвороби були рідкісні



серед хворих (на початковій стадії спостереження) з нормальною рентгенограмою або рентгенологічною стадією I зі стабільною лімфаденопатією коренів легенів. Прогноз при стадіях I і II неоднорідний. У деяких хворих з легеневою інфільтрацією бувають симптоми, значна дисфункція легких, тоді як інші залишаються безсимптомними. Рентгенограма органів грудної клітини не дозволяє надійно розрізнити активне запалення від фіброзу. Клінічне значення 'стабільності' залежить від початкових симптомів і ступеня погіршення функції.

### **Перспективні клінічні випробування**

Зрозуміти природній перебіг саркоїдозу можна з проспективних досліджень, в яких пацієнтів рандомізували на отримання кортикостероїдів і не отримання ніякого лікування (39, 44). Проте, хворі з важким або прогресуючим перебігом саркоїдозу були виключені з таких випробувань. Включені пацієнти або були безсимптомними, або мали мінімальні симптоми, які пов'язують з хорошим прогнозом. Враховуючи це початкове істотне обмеження, ці дослідження не змогли визначити відмінності в двох групах дослідження (39, 44). Недавно опубліковане проспективне, але не рандомізоване випробування здійснювало моніторинг 91 раніше нелікованого хворого на саркоїдоз (229). Спочатку кортикостероїди були призначені 36 хворим (40%) у зв'язку з прогресивним погіршенням функції легенів або серйозними позалегеновими захворюваннями (229). Решта 55 хворих (60%) спостерігалися без лікування і тільки 8 з них (16%) потребували пізніше призначити кортикостероїди. При подальшому спостереженні стан 61% хворих (які лікували і які не отримували лікування) залишався стабільним; у 31% пацієнтів спостерігалось поліпшення; тільки у 8% пацієнтів було погіршення стану. В подальшому призначення лікування поліпшило їх стан. Істотний вплив на результат міг чинити той факт, що 85% хворих були білими (229). Британське торакальне товариство проводило проспективне спостереження 149 хворих на саркоїдоз на II або III стадіях (45). Кортикостероїди були призначені 33 хворим за наявності симптомів на момент виявлення. Решта 116 хворих спостерігалися без лікування протягом 6 місяців. У 58 з них за цей час відбулося поліпшення, а у решти 58 стан був стабільним. Важливо, що тільки у 1 хворого зі спонтанною ремісією розвинувся пізній рецидив, який потребував призначення кортикостероїдів.

### **Спостереження за хворими**

Спостереження за хворими на саркоїдоз повинно бути найбільш інтенсивним протягом перших двох років після виявлення для того, щоб визначити прогноз і визначити потреби (якщо є такі) в лікуванні. Для стадії I досить спостерігати кожні 6 місяців. Для стадій II, III, IV це слід робити частіше (кожні 3 місяці). Лікувальні втручання слід розглядати у хворих з важкою, активною або прогресуючою хворобою. Всіх хворих (незалежно від рентгенологічної стадії) слід спостерігати мінімум протягом 3 років після припинення лікування. Пізніше спостереження не потрібно доти, поки не виникнуть нові або не посиляться старі симптоми, або виникнуть позалегенові прояви захворювання. Стійка стабільна безсимптомна стадія I не вимагає призначення лікування, але передбачає тривале спостереження (не рідше 1 разу на рік). Хворі з персистуючим перебігом на стадіях II, III і VI незалежно від того, призначено лікування чи ні, також вимагають тривалого спостереження (як мінімум, щорічного). Як ми вже підкресливали, більшої уваги потребують пацієнти, у яких ремісія була викликана призначенням кортикостероїдів через високу частоту рецидивів серед них (45, 237). На відміну від них, прогресування хвороби або рецидиви рідкісні у хворих зі спонтанною ремісією (45, 229, 237). Хворі з серйозними позалегеновими проявами вимагають тривалого спостереження незалежно від рентгенологічної стадії процесу.

Протягом періоду спостереження всім хворим показаний контроль симптомів, повтор фізикального обстеження, рентгенографія органів грудної клітки і спірометрія. Подальші дослідження залежать від первинного органу ураження або нових симптомів або даних обстеження. Наприклад, хворому з задишкою або зниженням функції легенів слід провести пробу з навантаженням або КТ.

### **ЛІКУВАННЯ САРКОЇДОЗУ**

Симптоми і/або ознаки, які вимагають призначення кортикостероїдів, залишаються суперечливими. У хворих з помірним захворюванням, наприклад, з ураженням шкіри, переднім увеїтом або кашлем застосовуються кортикостероїди місцевої дії. У пацієнтів з системним захворюванням часто застосовуються пероральні кортикостероїди. Системна гормональна терапія необхідна у пацієнтів з ураженням серця, неврологічним захворюванням, ураженням очей, які не відповідають на місцеву терапію, а також при гіперкальціємії. Застосування системного лікування при легеневій та інших позалегенових захворюваннях поки викликають дискусію, але більшість лікарів вважає, що прогресування симптомів є показанням до лікування (229, 233, 259). Хворі зі стійкими інфільтратами в легенях або при прогресуючому погіршенні параметрів дихання навіть при відсутності симптомів потребують лікування (45). У хворих, які вимагають постійного лікування кортикостероїдами, можна розглянути лікування протималарійними засобами та цитостатиками (260). У деяких рефрактерних випадках і розвитку важкої дихальної недостатності виконана трансплантація.

### **Коментар робочої групи**

*На думку експертів робочої групи, показання до призначення глюкокортикостероїдних (ГКС) препаратів необхідно конкретизувати стосовно до стадій і характеру перебігу захворювання.*

### **ГКС не показані в наступних випадках:**

- При первинному обстеженні у хворого встановлено діагноз саркоїдозу I або II стадії при відсутності клінічних проявів і екстраторакальних уражень. Хворому призначається візит через 3 міс, при поліпшенні або відсутності рентгенологічної динаміки рекомендується контрольне обстеження ще через 3 міс. Частота спонтанної ремісії у хворих на саркоїдоз I стадії складає від 55 до 90%, у хворих на саркоїдоз II стадії - від 40 до 70% (*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 ] / Thorax. - 2008. - Vol. 63. - v1 - v58 doi: 10.1136/thx.2008.101691*).

*При прогресуванні (збільшення лімфовузлів, перехід в II стадію, збільшення ділянок паренхіматозного ураження) призначається ГКС-терапія.*

*При гострому перебігу хвороби за типом синдрому Лефгрена призначаються симптоматичні засоби (нестероїдні протизапальні препарати).*

*При відсутності регресу таких проявів синдрому Лефгрена, як вузлувата еритема та артрит, протягом 2 тижнів лікування нестероїдними протизапальними препаратами призначаються ГКС в середніх дозах (зазвичай 20 мг на добу в перерахунку на преднізолон перорально) на 1 місяць з подальшим поступовим зниженням дози аж до відміни.*

### **ГКС- терапія призначається:**

- При всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами - ураженнями серця, ЦНС, очей, а також з гіперкальціємією.

- При II стадії саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, біль у грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання.

- При III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10-20% випадків). Крім того, у більшості хворих саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легенів.

*У хворих на саркоїдоз IV стадії основними проявами є легенева недостатність і хронічне легеневе серце, що потребують відповідної специфічної терапії.*

## Кортикостероїди

Раніше проведені дослідження показали, що короткі курси лікування адренкортикотропним гормоном (АКТГ) або кортизоном можуть сприятливо впливати на інфільтративні зміни, які виявляються на рентгенограмах, а тривале лікування кортизоном призводить до розсмоктування гранульом, що було доведено при проведенні повторних біопсій (32). Застосування кортикостероїдів *per os* зазвичай призводить до полегшення респіраторних симптомів, поліпшення у рентгенографічній картини і функції легенів (34, 35, 40, 41, 43, 45, 229, 261-263). Проте відновлення симптомів і інфільтратів на рентгенограмах відбуваються досить часто після припинення лікування, в деяких групах рецидиви відзначені більш, ніж у 1/3 хворих протягом 2 років після закінчення терапії (35, 261).

Оптимальна доза та тривалість застосування кортикостероїдів не досліджувалися в рандомізованих проспективних випробуваннях. Доза і тривалість лікування часто повинні бути індивідуалізовані. При саркоїдозі легенів початкова доза найчастіше 20-40 мг на добу, або її еквівалент через день (259). Більш високі дози потрібні при ураженні серця або ЦНС. Через 1-3 місяці слід оцінити відповідь на проведені лікування. Якщо через 3 місяці лікування ефект не отриманий, то малоймовірно, що подальше лікування кортикостероїдами принесе успіх. З цього моменту слід почати пошук причин відсутності ефекту лікування, таких як наявності необоротних фіброзних змін, поганої співпраці хворого, неадекватності дозування, або резистентності до кортикостероїдів. Серед тих, хто відповів на стероїди дозу знижують до 5-10 мг на добу або через день. Лікування слід продовжувати не менше 12 місяців. Іноді хворі з недавно виявленим захворюванням і незначними проявами дають ремісію на 3 - 6 -й місяць. Хворі з синдромом Лефгрена не потребують кортикостероїдів, крім випадків, коли неефективні НПЗЗ. Хворі на саркоїдоз потребують спостереження після зниження дози або припинення лікування, щоб не пропустити рецидив. У деяких пацієнтів з повторюваними рецидивами слід проводити тривале лікування малими дозами (35, 261).

Місцеве застосування кортикостероїдів показано хворим з ураженням шкіри, іритом/увеїтом, поліпами носа і патологією дихальних шляхів (264-269). Сильні стероїди не слід застосовувати при лікуванні шкіри обличчя. Хоча рандомізовані дослідження не проводилися, очевидно, що місцеве лікування із застосуванням кремів, крапель, спреїв і ін'єкцій спрощує лікування. Інгаляційні стероїди застосовуються в лікуванні саркоїдозу легенів. Низка робіт свідчить про їх ефективність (264-268, 270, 271), але не всі дослідження показали їх клінічну ефективність (269).

### **Коментар робочої групи:**

*У Положенні початкова доза препарату становить 20-40 мг на добу. Слід зазначити, що доза 20 мг відповідає категорії середніх доз, а 40 мг відноситься до розряду високих, застосування яких пов'язане з частим розвитком серйозних небажаних явищ. Крім того, у Положенні відсутня рекомендація співвідносити дозу препарату з масою тіла хворого, що в сучасних посібниках і положеннях є обов'язковою умовою. Оцінку відповіді на ГКС-терапію пропонується проводити через 1-3 місяці після початку лікування. Такий широкий діапазон строків безсумнівно знижує об'єктивність оцінки ефективності ГКС-терапії.*

*З точки зору експертів робочої групи, необхідна уніфікована схема ГКС-терапії хворих на саркоїдоз, заснована на застосуванні середніх доз препаратів у розрахунку на 1 кг маси тіла хворого з подальшою оцінкою ефективності в більш конкретні терміни.*

*Найбільш придатною є схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунку на преднізолон протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 30 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,25 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,125 мг/кг до кінця 6-го*

місяця, протягом наступних 6 місяців дозу зберігають незмінною. [American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement [Text] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 646–664].

При відсутності ознак регресії через 3 місяці лікування необхідний аналіз можливих причин відсутності ефекту з прийняттям рішення в залежності від його результату.

Найкращим препаратом з групи глюкокортикоїдів є метилпреднізолон, що має значно меншу, порівняно з преднізолоном, мінералокортикоїдну активність. Початкова доза метилпреднізолону становить 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця 3-го місяця - 0,2 мг/кг, до кінця 6-го місяця - 0,1 мг/кг. [Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук. для практикующих врачей [Текст]/ Под общ. ред. А.Г. Чучалина. – Москва: Литтера, 2004. – С.70–97].

### **Цитотоксичні засоби**

При лікуванні саркоїдозу застосовували різні цитостатики. Незважаючи на те, що в окремих хворих ці препарати були ефективні, немає досліджень, на підставі яких можна було б визначити показання до їх призначення. На основі безпеки та ефективності метотрексат і азатиопрін є кращими (260). Циклофосфамід має бути зарезервований для рефрактерних випадків.

*Метотрексат.* Оригінальні спостереження лікування метотрексатом обмежені випадками, в яких описана його ефективність при рефрактерному саркоїдозі (272-275). Один центр опублікував результати застосування метотрексату при хронічному саркоїдозі. У 33 з 50 хворих метотрексат був ефективний у монотерапії, ще у 9 хворих ефект був досягнутий при поєднанні з низькими дозами преднізону (276, 277). У двох інших повідомленнях подібний ефект був досягнутий при лікуванні саркоїдозу шкіри (278, 279). Рецидиви по закінченню лікування метотрексатом часті, але в 26 з 27 випадків повторне застосування метотрексату було ефективним (277). Все вказує на те, що метотрексат пригнічує, але не виліковує хворобу.

### **Коментар робочої групи**

Нижче представлені опубліковані в 2013 році рекомендації експертів WASOG щодо застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз (*Cremers, JP Multinational evidence - based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide [Text] / JP Cremers, M. Drent, A. Bast et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2013. - Vol. 19. - P. 545-561*).

1. MTX при саркоїдозі показаний в якості терапії другої лінії у випадках резистентності до стероїдів при наявності несприятливих ефектів, пов'язаних зі стероїдами, або на додачу до стероїдів для потенціювання їх ефекту, а також у виняткових випадках в якості варіанту терапії першої лінії у вигляді комбінованої терапії з кортикостероїдами або у вигляді монотерапії.

2. Рекомендована початкова доза перорального MTX складає 5-15 мг щотижня.

3. Рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти з терапією MTX принаймні 5 мг на тиждень або 1 мг на день

4. Перед лікуванням MTX необхідно обстежити пацієнта на аспартамінотрансферазу (АСТ), аланінамінотрансферазу (АЛТ), алкалінлужну фосфатазу (АЛФ), білірубін, загальний аналіз крові (ЗАК), креатинін і при наявності показань, серологію на ВІЛ, гепатит В/С і тест на вивільнення інтерферон-гамма (IGRA) для виявлення інфекції *M. tuberculosis*.

5. Перед призначенням MTX повинні бути розглянуті деякі протипоказання: виражена ниркова недостатність, значна печінкова хвороба, крім саркоїдозу печінки, пригнічення функції кісткового мозку і гостра або хронічна інфекція.

6. Після початку застосування МТХ або збільшення дози МТХ необхідно проводити моніторинг АЛТ (з або без АСТ), концентрації креатиніну та ЗАК кожні 3-6 тижнів до досягнення стабільної дози і кожні 1-3 місяці після цього. Після стабілізації інтервал моніторингу може бути розширений до кожних 6 місяців

7. У разі МТХ-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, в тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути можливість розділення пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальна доза МТХ потрапляє протягом 12 годин. В разі стійкої нетерпимості слід розглянути можливість парентерального введення або заміни його на альтернативний імуносупресант.

8. Необхідно прийняти всі запобіжні заходи у випадку підтвердженого збільшення активності АЛТ/АСТ. Якщо немає інших причин, воно повинно призвести або до зниження дози МТХ, або до відміни, біопсії печінки, щоб оцінити токсичність МТХ, або додавання фолієвої кислоти; розглянути альтернативний імуносупресивний препарат після нормалізації рівня ферментів.

9. Грунтуючись на прийнятному профілі безпеки, МТХ може призначатися для довготривалого застосування.

10. МТХ не повинен застосовуватися чоловіками або жінками принаймні за 3 місяці до запланованої вагітності і не повинен застосовуватися під час вагітності або годування груддю (абсолютне протипоказання)

**Азатиоприн.** Обмежена кількість публікацій вказує на ефективність лікування азатиоприном (258, 280, 281). Дві серії спостережень показали хороший ефект застосування цього цитостатика з і без одночасним застосуванням преднізону (282, 283). У цих роботах азатиоприн призначали хворим на хронічний саркоїдоз. Його ефективність була подібною ефективності метотрексату. Досвід лікування азатиоприном хворих після пересадки органів, а також хворих на ревматоїдний артрит свідчить про відносну безпеку і ефективність цього препарату.

**Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review / S. H Beegle // Drug Design, Development and Therapy. – 2013. – Vol. 7. – P. 325–338**

**Лефлуномід.** Лефлуномід був спочатку розроблений як аналог метотрексату з меншою токсичністю. Було висловлено припущення, щоб він корисний при саркоїдозі в декількох серіях випадків. Активний метаболіт лефлуноміду (A77 1726) має протизапальну дію шляхом інгібування циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і призводить до імуномодуляції через його інгібування дигідрооротатдегідрогенази - ферменту, відповідального за синтез піримідинів з нуля.<sup>44</sup> У кінцевому рахунку, препарат запобігає розширенню активованих лімфоцитів через втручання в прогресію клітинного циклу. Лефлуномід також пригнічує сигналізацію TNF- $\alpha$ . Обмежені клінічні дані свідчать про те, що лефлуномід може бути настільки ж ефективним, як і метотрексат у пацієнтів з хронічним саркоїдозом, але з меншою токсичністю.<sup>45</sup> Препарат можна розглядати при саркоїдозі як захисний агент кортикостероїдів, коли кортикостероїди неповністю можуть контролювати захворювання та/або викликають значні побічні ефекти. Ми вважаємо, що це було б особливо корисно для пацієнта із саркоїдозом, який мав позитивну відповідь на метотрексат, але розвинув побічні ефекти від цього препарату. Початкова доза лефлуноміду становить, як правило, 20 мг на день. Доза може бути знижена до 10 мг/день у пацієнтів, у яких розвивається токсичність. Деякі лікарі рекомендують введення навантажувальної дози 100 мг на день протягом 3 днів, оскільки препарат має тривалий період напіврозпаду (як правило, 14-15 днів) і потребує багато часу для досягнення стабільного стану.<sup>46</sup> Однак навантажувальна доза часто опускається у зв'язку з більшою частотою побічних ефектів, особливо у пацієнтів, які приймають препарат через попередню гепатотоксичність або гематологічну токсичність від використання метотрексату.<sup>47</sup>

**Інші цитостатики.** Хлорамбуцил у комбінації з низькими дозами преднізолону застосовувався у невеликої кількості хворих. Відповідь була подібна відповіді при лікуванні метотрексатом або азатіоприном (284, 285). Ризик розвитку злоякісних процесів при лікуванні хлорамбуцилом значно вищий, ніж при використанні метотрексату і азатіоприну. У зв'язку з цим більшість лікарів відмовилися від цього препарату. Циклофосфамід також застосовувався у невеликої кількості пацієнтів (258, 286-288). Висока токсичність обмежує його застосування у важкохворих, рефрактерних до інших препаратів. У невеликих групах хворих з неврологічними змінами без успіху лікувалися іншими препаратами, деяким пацієнтам допомагав циклофосфамід (289).

### Токсичність

Таблиця 7 узагальнює токсичні ефекти цитостатиків, що застосовувалися при лікуванні саркоїдозу. Для них характерні такі загальні прояви, як гематологічні та шлунково-кишкові реакції, тератогенність і канцерогенність. Хворих слід регулярно спостерігати, оцінюючи токсичність препаратів на кістковий мозок. Нудота і блювання зустрічаються при застосуванні будь-яких цитостатиків, але найчастіше вони залежать від дози (290-292). Всі цитостатики тератогенні для чоловіків і жінок, слід оберегатися від зачаття в період лікування (293, 294). Менш тератогенний азатіоприн. Циклофосфамід призводить до ранньої менопаузи і аспермії, хоча й інші препарати можуть призводити до цього. Тератогенний ефект може виявлятися протягом 6 місяців після прийому останньої дози метотрексату. Описано багато випадків народження нормальних дітей від осіб, які отримували цитостатики, але ризик розвитку вад плоду великий.

**Таблиця 7. Альтернативна терапія саркоїдозу**

	Лікарські засоби			
	Метотрексат	Азатіоприн	Циклофосфамід	Гідроксихлорохін
<b>Дозування</b>	10-25 мг/тижд	50-200 мг/добу	50-150 мг/добу per os або 500-2000 мг/тижд внутрішньовенно	200-400 мг/добу
<b>Токсичність</b>				
<b>Нудота</b>	1	2	3	1
<b>Мукозит</b>	2	1	1	0
<b>Гематологія</b>	1	2	3	0
<b>Тератогенність</b>	2	1	3	0
<b>Канцерогенність</b>	0	1	3	0
<b>Інші</b>	Печінка, легені		Сечовий міхур	Сітківка

*Шкала в таблиці: 0 - відсутні, 1 - мінімальні, 2 - зустрічаються іноді, 3 - значні проблеми, які потребують зниження дози або застосування іншого засобу*

Застосування цитостатиків супроводжується підвищеним ризиком розвитку лімфопроліферативних порушень і карцином. Метотрексат має мінімальну канцерогенність або ніякої (295-297). Ці препарати асоціюються з гіперчутливим пневмонітом і гепатотоксичністю (289, 298-300). При пересадці органів застосування азатіоприну супроводжувалося підвищенням ризику злоякісних новоутворень (301-303), тоді як при ревматоїдному артриті це не відзначалося (304). Хлорамбуцил збільшує ризик лімфопроліферативних захворювань. Загальний ризик канцерогенності із застосуванням циклофосфаміду, в тому числі лімфопроліферативних пухлин і карциноми викликає занепокоєння. Крім того, є ризик розвитку

раку сечового міхура і гематурії (305-307). Гематурія є вагомим показанням для припинення лікування цим препаратом.

Токсичність метотрексату може бути знижена застосуванням фолієвої або фолінієвої кислоти (308). Деякі автори рекомендують біопсію печінки для моніторингу гепатотоксичності після кожної кумулятивної дози в 1-1,5 м. Метотрексат виводиться нирками і тому його застосування не рекомендується при значній нирковій недостатності. Активні метаболіти азатиоприна метаболізуються метилтрансферазою. У невеликої частини популяції відсутній фенотип цього ензиму, що призводить до надлишкових рівнів б-меркаптопурину і пролонгації ефекту препарату (309, 310). Геморагічний цистит, що викликається циклофосфамідом, може бути зменшений підвищенням споживання рідини. Проте, слід регулярно повторювати аналізи сечі для контролю цього токсичного прояву і пов'язаного з ним раку сечового міхура (306).

### **Коментар робочої групи**

*Метотрексат може мати пневмотоксичний ефект. При тривалому лікуванні метотрексатом хворих на ревматоїдний артрит частота метотрексат-індукованих інтерстиціальних пневмоній становить близько 7% (Marder, W. Advances in Immunosuppressive Therapy [ Text ] / W. Marder, JW McCune // Semin. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 28 (4). - P. 398-417).*

*У зв'язку з цим поява нових інфільтратів в легенях або ділянок «матового скла» на фоні лікування метотрексатом можуть бути помилково розцінені як загострення природного перебігу саркоїдозу.*

### **Інші засоби**

Найбільш часто використовуваними протималярійними засобами лікування саркоїдозу є хлорохін і гідроксихлорохін. Siltzbach і Teirstein лікували 43 хворих з інтраторакальними або шкірними ураженнями і відзначили поліпшення більш, ніж у половини пацієнтів. Імовірність успіху лікування у хворих з більш вираженими рентгенологічними змінами була нижчою (311). Хлорохін був особливо ефективний при ознобленому вовчаку і гіперкальціємії (312). У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні при застосуванні хлорохіну і плацебо протягом 4 місяців, очищення рентгенограми було відзначено при лікуванні хлорохіном. Проте через 8 місяців після припинення лікування відмінностей не було (313). Проте, тривале застосування хлорохіну може призводити до необоротної ретинопатії і сліпоті; ретельне обстеження в офтальмолога необхідно проводити кожні 3-6 місяців. Зважаючи високого ризику ретинопатії лікування хлорохіном найкраще обмежувати 6 місяцями (314). Гідроксихлорохін застосовувався протягом тривалого часу без ураження сітківки (314). Гідроксихлорохін викликає руйнування інсуліну в печінці, пригнічення глюконеогенезу і підсилює використання глюкози периферійними тканинами (315). Його можна застосовувати у хворих на цукровий діабет при лікуванні легкої або середньої тяжкості саркоїдозу.

Гідроксихлорохіну слід віддати перевагу, зважаючи на нижчий ризик токсичності на очі. Була доведена ефективність нестероїдних засобів у лікуванні саркоїдозу, особливо при проявах хвороби з боку опорно-рухового апарату і вузлуватої еритеми (46). Протигрибковий засіб кетоконазол, відомий інгібітор стероїдної оксидази цитохрому Р-450, знижує рівень циркулюючого 1,25-гідроксिवітаміну D3 і кальцію в сироватці крові у хворих з гіперкальціємією внаслідок саркоїдозу (316, 317).

При рефрактерному саркоїдозі пропонується застосування деяких інших агентів. Циклоспорин був мало ефективний (318) або неефективний (319, 320) при лікуванні саркоїдозу легень. Його застосування обмежене високою токсичністю. Він може допомогти деяким хворим з рефрактерним нейросаркоїдозом, коли лікування кортикостероїдами й імунодепресантами виявилось неефективним (258, 321). У деяких випадках застосовувалася променева терапія, і в деяких випадках був відзначений ефект (322). Мелатонін, талідомід і пентоксифілін також були корисні в деяких випадках (323-325).

## European Respiratory Society Monograph 2005

### CHAPTER 20. Therapy for sarcoidosis

Кілька досліджень показали, що альвеолярні макрофаги пацієнтів з активним саркоїдозом виробляють підвищені рівні TNF, який відіграє значну роль в утворенні гранульом і прогресуванні саркоїдозу [88-90]. Нещодавні дослідження продемонстрували, що у пацієнтів з активною хворобою, незважаючи на кортикостероїдну терапію, все ще може вироблятися надмірно велика кількість TNF [91]. Це призвело до використання заслбів з анти-TNF активністю [92].

Пентоксифілін пригнічує виробництво цитокінів альвеолярними макрофагами [93], причому при активному саркоїдозі більш ефективно пригнічується виробництво TNF, ніж інших цитокінів [94]. Пентоксифілін успішно застосовується при лікуванні гострого саркоїдозу [95]. Цей препарат слід розглядати як засіб лікування активного саркоїдозу легенів разом з гормонами і самостійно.

Дозування – 200-400 мг до 3 разів на день (або 25 мг/кг на день протягом 6 місяців). Для блокування TNF може бути необхідне високе дозування.

### Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review / S. H. Beegle // Drug Design, Development and Therapy, 2013

#### Антагоністи фактору некрозу пухлини альфа

За останні кілька років різноманітні серії випадків і клінічні випробування повідомляли про ефективність антагоністів TNF- $\alpha$  при лікуванні саркоїдозу.<sup>31,59-62</sup> Для цієї терапії є слушні обґрунтування, тому що TNF- $\alpha$  секретується макрофагами у пацієнтів з активним саркоїдозом,<sup>63</sup> і TNF- $\alpha$ , як вважають, безпосередню бере участь у розвитку саркоїдної гранульоми.<sup>64</sup>

У рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні було показано, що **інфліксимаб** є ефективним при легеновому<sup>31</sup> та позалегеновому саркоїдозі.<sup>65</sup> Він може бути особливо ефективним при ознобленому вовчаку<sup>66</sup> (спотворючий обличчя саркоїдоз) і при нейросаркоїдозі.<sup>56</sup> На відміну від майже всіх інших агентів другого ряду для саркоїдозу, які, як правило, вимагають кілька місяців, аби досягти максимальної ефективності, інфліксимаб часто показує терапевтичну відповідь протягом декількох тижнів.<sup>31</sup>

Незважаючи на багатообіцяючі результати інфліксимаба для лікування саркоїдозу, його вартість і то факт, що він вимагає регулярних внутрішньовенних інфузій, запобігає тому, щоб препарат був препаратом вибору для більшості форм саркоїдозу. Ми б позиціонували інфліксимаб як препарат третьої лінії після того, як кортикостероїди плюс захисні агенти кортикостероїдів не зможуть забезпечити адекватну реакцію на лікування. Як свідчать обмежені дані, препарат є дуже ефективним при саркоїдозі і він може розглядатися у випадках тяжкого саркоїдозу в якості препарату другої лінії або призначатися на початку в цій ситуації разом з кортикостероїдами. Як уже згадувалося, інфліксимаб можна розглядати як препарат другої лінії для лікування ознобленого вовчака або нейросаркоїдозу, оскільки обмежені дані свідчать про те, що він може бути особливо ефективним для цих форм саркоїдозу.

Типове дозування інфліксимаба при саркоїдозі становить 3-5 мг/кг із навантажувальною дозою на 0, 2, 6 тижні, а потім кожні 6 тижнів після цього. Інтервал дозування може бути скоригований відповідно до реакції пацієнта. Оскільки більшість пацієнтів, які отримують інфліксимаб, мають історію хронічної, невиліковної важкої хвороби, більшість пацієнтів матимуть рецидив, якщо препарат припинити вживати. Таким чином, терапія інфліксимабом зазвичай має бути продовжена, якщо тільки пацієнт не перейшов в інший протисаркоїдозний препарат.



Інші біологічні антагоністи TNF- $\alpha$  використовувалися для лікування саркоїдозу зі змішаними результатами. Є дані, що **адаліумаб** може бути корисним при лікуванні саркоїдозу. Він має переваги перед інфліксимабом у тому, що він є повністю гуманізованим антитілом і алергічні реакції можуть бути менш частими. Крім того, оскільки адаліумаб вводиться підшкірно, а не внутрішньовенно, він менш складний у використанні. Хоча медичні дані обмежені, адаліумаб часто вимагає відносно високих доз (наприклад, 40 мг підшкірно щотижня)<sup>72</sup> і відносно тривалого періоду часу в порівнянні з інфліксимабом, щоб досягти максимальної ефективності. **Етанерцепт**, як свідчать дані, не особливо корисний для лікування саркоїдозу.<sup>73,74</sup> Пероральні антагоністи TNF- $\alpha$ , такі як **талідомід** і **апреміласт**, можуть мати деяку активність при саркоїдозі, хоча вони, здається, не дуже ефективні в цих умовах.<sup>59,79,80</sup>

#### **Коментар робочої групи:**

*Застосування анти-TNF-блокуючих агентів у хворих на саркоїдоз набуває все більше доказів їх ефективності, незважаючи на те, що при лікуванні ними інших захворювань в 0,04% випадків виникають саркоїд-подібні гранульоматози або гострий саркоїдоз [54,55,56].*

*У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у 138 хворих на хронічний саркоїдоз підтверджена ефективність антагоністу TNF, а також в інших дослідженнях – його позитивна дія при різних формах захворювання [57,58] навідміну від розчинної форми рецепторів до TNF, ефект від застосування яких у більшості хворих на саркоїдоз не був позитивним. [59,60].*

*Інфліксимаб – химерні мишачо-людські моноклональні антитіла IgG1, є антагоністом до TNF- $\alpha$ .*

*Адаліумаб – рекомбінантне моноклональне антитіло, яке ідентичне IgG1 людини, антагоніст TNF- $\alpha$ .*

*Етанерцепт – рекомбінантний людський димерний білок, який містить ланцюг розчинного людського рецептора до TNF- $\alpha$ , яка з'єднана з Fc-компонентом людського IgG1 та імітує дію розчинних рецепторів TNF- $\alpha$ , будучи конкурентним інгібітором зв'язування TNF- $\alpha$  з його рецепторами на поверхні клітини. Є антагоністом TNF- $\alpha$ , утворює стійкий комплекс як з розчинною, так з мембран-асоційованою формами людського TNF- $\alpha$ , але навідміну від антитіл проти TNF- $\alpha$ , етанерцепт не блокує молекул TNF- $\alpha$ , які вже зв'язані з рецепторами, а також не зв'язує комплекс і не спроможний до лізису клітин.*

*Талідомід – снодійний та заспокійливий лікарський засіб із встановленою тератогенною активністю. Має протизапальну, імуномодулюючу та антиангіогенну дію, проте її механізм остаточно не встановлений. Імунологічні ефекти талідоміду можуть істотно варіювати в різних умовах, і, можливо, пов'язані з супресією надмірного вироблення TNF- $\alpha$ , що дозволяє застосовувати його для лікування хворих на червоний вовчак, множинну мієлому.*

*Апреміласт – інгібує фосфодіестеразу 4, а також спонтанну продукцію TNF- $\alpha$ . FDA (США) дозволило його застосування у пацієнтів з активним псоріатичним артритом.*

*Апреміласт не зареєстрований в Україні станом на 01.05.2014р.*

#### **Лікування супутніх станів і ускладнень**

У хворих з фіброзним захворюванням частим ускладненням є бронхоектази. У цих випадках може знадобитися лікування антибіотиками. При саркоїдозі заслугове увагу таке ускладнення бронхоектазів, як формування аспергіллеми. У багатьох випадках це призводило до фатального легеневої кровотечі. Відоме застосування протигрибкового засобу ітраконазолу, але немає контрольованих випробувань, які доводять його ефективність. У деяких випадках ефективними були хірургічна резекція і емболізація бронхіальних артерій.

Найбільш частим ускладненням є остеопороз. Глюкокортикоїди збільшують ризик остеопорозу. Проте, після припинення кортикостероїдної терапії остеопороз може бути оборотним, особливо у осіб у віці до 50 років (326). При лікуванні саркоїдозу дефлазакортом (deflazacort), новим, зберігаючим кістки зкортикостероїдом, відзначений клінічний ефект і мінімальні прояви остеопорозу (326, 327). Серед засобів попередження розвитку остеопорозу запропоновані

вітамін D або додаткове застосування кальцію, назальний кальцитонін і біфосфонати. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні вітаміну D і кальційвмісних препаратів і добавок при саркоїдозі, оскільки саме захворювання викликає гіперкальціємію і гіперкальційурію внаслідок підвищення ендogenous вітаміну D. Хоча гіперкальціємія й гіперкальційурія можуть зникати під час лікування саркоїдозу, при проведенні кальцій замісної терапії потрібен ретельний контроль рівня кальцію в крові та сечі. Зустрічаються роботи, в яких при призначенні кальцитоніну й біфосфонатів показана оборотність остеопорозу, викликаного терапією саркоїдозу стероїдами (328).

Хворі на саркоїдоз повинні ретельно обстежуватися щодо таких системних симптомів, як міалгія і втома. Цим хворим та пацієнтам з вираженою дихальною недостатністю може допомогти легенева реабілітація. Гіпоксемія в спокої або при навантаженні може потребувати додаткової оксигенотерапії.

Відомо, що в термінальних стадіях саркоїдозу успішно проводилися трансплантація легенів та інших органів (329). На жаль, в донорській легені описано розвитку саркоїдозу (330). Проте схоже, що посттрансплантаційна імуносупресивна терапія дозволяє утримати саркоїдоз під контролем (331).

***Коментар робочої групи:***

*Є нечисельні дані про позитивну терапевтичну дію імідазолних антифунгальних засобів (кетоконазолу, ітраконазолу) у хворих при саркоїдозній гіперкальціурії. Супресія ними рівня сироваткового фермент-Р450-залежного 1,25-дигідрокси-вітаміну D супроводжується зниженням вмісту кальцію в крові та зменшенням легеневої інфільтрації в рефрактерних до терапії хворих [61,62,63].*

*Дефлазакорт не зареєстрований в Україні станом на 01.05.2014р.*

**Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. A. U. Wells et al., 2008**

**Трансплантація легенів при саркоїдозі**

Респіраторне захворювання кінцевої стадії з фіброзом легенів і IV стадією рентгенологічних змін трапляється в невеликій кількості пацієнтів. Загальна смертність від саркоїдозу становить 1-5% через ураження легенів, інфаркт або ураження ЦНС. Трансплантація легенів використовується у пацієнтів з саркоїдозом, і такі пацієнти представляють 2,8% від усіх реципієнтів легенів у США.<sup>620</sup> Короткостроковий результат показав більш високий ступінь відторгнення трансплантата з 83% виживанням при саркоїдозі в порівнянні з 91% виживання при трансплантації з інших причин, при чому інфекція значно важливіша в інших трансплантатах.<sup>620</sup> Оцінка виживаності з досліджень з невеликою кількістю пацієнтів виявила 1-річну виживаність на рівні 62-72% і 4-5-річну виживаність на рівні 46-56%.<sup>621-623</sup> Короткострокова виживаність залежить від раси, будучи нижчою у донора або реципієнта афро-американця.<sup>620</sup> Результати свідчать про те, що виникнення облітеруючого бронхіоліту подібне до трансплантації при інших запальних захворюваннях.<sup>622</sup> Немає єдиної думки з приводу того, чи слід виконувати трансплантацію одного або обох легенів. Саркоїдоз є найбільш поширеним основним захворюванням, що повторно виникає в пересаженій легені в 35-62,5% випадків,<sup>622,624</sup> однак повторне виникнення зазвичай протікає безсимптомно і часто виліковується протягом періоду спостереження.

## Литература:

1. Yamamoto, M., O. P. Sharma, and Y. Hosoda. 1992. Special report: the 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9:33–34.
2. James, D. G. 1997. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 18:663–679.
3. Hosoda, Y., and M. Odaka. 1992. History of sarcoidosis. *Semin. Respir. Med.* 13:359–367.
4. Hutchinson, J. 1877. Case of livid papillary psoriasis. In *Illustrations of Clinical Surgery*, Vol. 1. J&A Churchill, London. 42–43.
5. Hutchinson, J. 1898. On eruptions which occur in connection with gout: case of Mortimer's malady. *Arch. Surg.* 9:307–314.
6. Boeck, C. 1899. Multiple benign hud-sarkoid. *Norsk Laegevidensk* 60: 1321.
7. Boeck, C. 1899. Multiple benign sarkoid of the skin. *J. Cutan. Genitourinary Dis.* 17:543–550.
8. Besnier, M. 1899. Lupus pernio de la face: synovites funguesues (scrofulo-tuberculeuses) symetriques des extremités superieures. *Ann. Dermatol. Syphiligr.* 10:33–36.
9. Tenneson, M. 1892. Lupus pernio (Lupus pernio). *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.* 3:417–419.
10. Kreibich, K. 1904. Ueber lupus pernio. *Arch. Derm. Syph. (Wien)* 71:13–16.
11. Jüngling, O. 1920. Otitis tuberculosa multiplex cystica. *Fortschr. Geb. Roentgenstr.* 27:375–383.
12. Heerfordt, C. 1909. Uber eine Febris uveo-parotidea subchronica. *Von Graefe's Arch. Ophthalmol.* 70:254–273.
13. Kuznitsky, E., and A. Bittorf. 1915. Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. *Münch. Med. Wochenschr.* 1349–1353.
14. Schaumann, J. 1916–1917. Etude sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose. *Ann. Dermatol. Syphiligr.* 357–363.
15. Schaumann, J. 1934. Etude anatomo pathologique et histologique sur les localisations viscerales de la lymphogranulomatose benigne. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.* 1167–1322.
16. Harrell, G., and S. Fisher. 1939. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium, and phosphatise values. *J. Clin. Invest.* 18:687–693.
17. Kveim, A. 1941. En ny og spesifikk kutan-reaksjon ved Boecks sarcoid. *Nord. Med.* 9:169–172.
18. Williams, R., and D. Nickerson. 1935. Skin reactions in sarcoid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 33:403–405.
19. Siltzbach, L. 1961. The Kveim test in sarcoidosis: a study of 750 patients. *J.A.M.A.* 178:476–482.
20. Löfgren, S. 1946. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med. Scand.* 124:1–197.
21. Longscope, W., and D. Frieman. 1952. A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopies from the Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine* 31:1–142.
22. Maycock, R. I., P. Bertrand, C. E. Morrison, and J. H. Scott. 1963. Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients with review of nine series selected from the literature. *Am. J. Med.* 35:67–89.
23. Scadding, J. 1961. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after 5 years' observations. *Br. Med. J.* 2:1165–1172.
24. Siltzbach, L. 1967. Sarcoidosis: clinical features and management. *Med. Clin. North Am.* 51:483–502.
25. Siltzbach, L. E., D. G. James, E. Neville, J. Turiaf, J. P. Battesti, O. P. Sharma, Y. Hosoda, R. Mikami, and M. Odaka. 1974. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am. J. Med.* 57:847–852.
26. James, D. G., E. Neville, and L. E. Siltzbach. 1976. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 278:321–334.
27. Israel, H., and M. Sones. 1958. Sarcoidosis: clinical observation on 161 cases. *Ann. Intern. Med.* 102:766–775.
28. Neville, E., A. N. Walker, and D. G. James. 1983. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q. J. Med.* 52:525–533.
29. Romer, F. K. 1982. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan. Bull. Med.* 29:27–32.
30. Hillerdal, G., E. Nou, K. Osterman, and B. Schmekel. 1984. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:29–32.
31. Sones, M., H. L. Israel, M. B. Dratman, and J. H. Frank. 1951. Effect of cortisone in sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 244:209–213.
32. Siltzbach, L. E. 1952. Effects of cortisone in sarcoidosis: a study of 13 patients. *Am. J. Med.* 12:139–160.
33. Smellie, H., G. H. Apthorp, and R. Marshal. 1961. The effect of corticosteroid treatment on pulmonary function in sarcoidosis. *Thorax* 16: 87–90.
34. Sharma, O. P., C. Colp, and M. H. Williams, Jr. 1966. Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies. *Am. J. Med.* 41:541–551.
35. Johns, C. J., J. B. Zachary, and W. C. Ball, Jr. 1974. A ten-year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Johns Hopkins*
36. Johns, C. J., S. A. Schonfeld, P. P. Scott, J. B. Zachary, and M. I. MacGregor. 1986. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:702–712.
37. Emergil, C., B. J. Sobol, and M. H. Williams. 1969. Long-term study of pulmonary sarcoidosis: the effects of steroid therapy as evaluated by pulmonary function studies. *J. Chronic Dis.* 22:69–86.
38. Wurm, K., H. Reindell, and L. Heilmeyer. 1958. Der Lungenboeck in Röntgenbild. Thieme, Stuttgart, Germany.

39. Eule, H., A. Weinecke, I. Roth, and H. Wuthe. 1986. The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis: late results of a continuing clinical study. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:695–701.
40. Israel, H. L., D. W. Fouts, and R. A. Beggs. 1973. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 107:609–614.
41. Selroos, O., and T. L. Sellergren. 1979. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand. J. Respir. Dis.* 60:215–221.
42. Yamamoto, M., N. Saito, and T. Tachibana. 1980. Effects of an 18 month corticosteroid therapy to stage I and stage II sarcoidosis patients (control trial). In J. Chretien, J. Marsac, and J. Saltiel, editors. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Pergamon Press, Paris. 470–474.
43. Young, R. L., L. E. Harkleroad, R. E. Lordon, and J. G. Weg. 1970. Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. *Ann. Intern. Med.* 73:207–212.
44. Zaki, M. H., H. A. Lyons, L. Leilop, and C. T. Huang. 1987. Corticosteroid therapy in sarcoidosis: a five-year, controlled follow-up study. *N.Y. State J. Med.* 87:496–499.
45. Gibson, G. J., R. J. Prescott, M. F. Muers, W. G. Middleton, D. N. Mitchell, C. K. Connolly, and B. D. Harrison. 1996. British Thoracic Society Sarcoidosis Study: effects of long term corticosteroid treatment [see comments]. *Thorax* 51:238–247.
46. James, D. G., L. S. Carstairs, J. Trowell, and O. P. Sharma. 1967. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 2:526–528.
47. Koerner, S. K., A. J. Sakowitz, R. I. Appelman, N. H. Becker, and S. W. Schoenbaum. 1975. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 293:268–270.
48. Koontz, C. H., R. J. Lee, and R. A. Nelson. 1976. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 85:64–66.
49. Roethe, R. A., P. B. Fuller, R. B. Byrd, and D. R. Hafermann. 1980. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis: optimal number and sites for diagnosis. *Chest* 77:400–402.
50. Hunninghake, G. W., and R. G. Crystal. 1981. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N. Engl. J. Med.* 305:429–434.
51. Thomas, P. D., and G. W. Hunninghake. 1987. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135:747–760.
52. James, D. G., E. Neville, and A. Walker. 1975. Immunology of sarcoidosis. *Am. J. Med.* 59:388–394.
53. Lieberman, J. 1975. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 59:365–372.
54. Crystal, R. G., R. C. Roberts, G. W. Hunninghake, J. E. Gadek, J. D. Fulmer, and B. R. Line. 1981. Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann. Intern. Med.* 94:73–94.
55. Daniele, R. P., J. H. Dauber, and M. D. Rossman. 1980. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 92:406–416.
56. Line, B. R., G. W. Hunninghake, B. A. Keogh, A. E. Jones, G. S. Johnston, and R. G. Crystal. 1981. Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 123: 440–446.
57. Hennessy, T. W., D. J. Ballard, R. A. DeRemee, C. P. Chu, and L. J. D. Melton. 1988. The influence of diagnostic access bias on the epidemiology of sarcoidosis: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *J. Clin. Epidemiol.* 41:565–570.
58. Gordis, L. 1973. *Sarcoidosis: Epidemiology of Chronic Lung Diseases in Children*. The John Hopkins University Press, Baltimore. 53–78.
59. Alsbirk, P. H. 1964. Epidemiologic studies on sarcoidosis in Denmark based on a nationwide central register: a preliminary report. *Acta Med. Scand.* 176:106–109.
60. Iwai, K., M. Sekiguti, Y. Hosoda, R. A. DeRemee, H. D. Tazelaar, O. P. Sharma, A. Maheshwari, and T. I. Noguchi. 1994. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 11:26–31.
61. Milman, N., and O. Selroos. 1990. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982: epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 7:50–57.
62. Henke, C. E., G. Henke, L. R. Elveback, C. M. Beard, D. J. Ballard, and L. T. Kurland. 1986. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am. J. Epidemiol.* 123:840–845.
63. Rybicki, B. A., M. Major, J. Popovich, Jr., M. J. Maliarik, and M. C. Iannuzzi. 1997. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am. J. Epidemiol.* 145:234–241.
64. Bresnitz, E. A., and B. L. Strom. 1983. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol. Rev.* 5:124–156.
65. James, G. D. 1994. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, New York.
66. Mana, J., F. Badrinas, J. Morera, E. Fite, F. Manresa, and F. Fernandez-Nogues. 1992. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis* 9:118–122.
67. Keller, A. Z. 1971. Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. *Am. J. Epidemiol.* 94:222–230.
68. Mitchell, D. N., and J. G. Scadding. 1974. Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110:774–802.
69. McNicol, M. W., and P. J. Luce. 1985. Sarcoidosis in a racially mixed community. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 19:179–183.

70. Edmondstone, W. M., and A. G. Wilson. 1985. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br. J. Dis. Chest* 79:27–36.
71. Pietinalho, A., M. Ohmichi, Y. Hiraga, A. B. Lofroos, and O. Selroos. 1996. The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 13:159–166.
72. Iwai, K., T. Tachibana, T. Takemura, Y. Matsui, M. Kitaichi, and Y. Kawabata. 1993. Pathological studies on sarcoidosis autopsy: I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol. Jpn.* 43: 372–376.
73. Iwai, K., T. Takemura, M. Kitaichi, Y. Kawabata, and Y. Matsui. 1993. Pathological studies on sarcoidosis autopsy: II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol. Jpn.* 43:377–385.
74. Gideon, N. M., and D. M. Mannino. 1996. Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am. J. Med.* 100:423–427.
75. Parkes, S. A., S. B. Baker, R. E. Bourdillon, C. R. Murray, and M. Rakshit. 1987. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man: 1. A case controlled study. *Thorax* 42:420–426.
76. Hills, S. E., S. A. Parkes, and S. B. Baker. 1987. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man: 2. Evidence for space–time clustering. *Thorax* 42:427–430.
77. Bardinas, F., J. Morera, E. Fite, and A. Plasencia. 1989. Seasonal clustering of sarcoidosis [Letter]. *Lancet* 2:455–456.
78. Glennas, A., T. K. Kvien, K. Melby, O. K. Refvem, O. Andrup, B. Karstensen, and J. E. Thoen. 1995. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br. J. Rheumatol.* 34:45–50.
79. Gentry, J. T., H. M. Nitowsky, and M. Michael. 1955. Studies on the epidemiology of sarcoidosis in the United States: the relationship to soil areas and to urban-rural residence. *J. Clin. Invest.* 34:1839–1856.
80. Cummings, M. M., E. Dunner, and J. H. William. 1959. Epidemiologic and clinical observations in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 50:879–890.
81. Comstock, G. W., H. Keltz, and D. J. Spencer. 1961. Clay eating and sarcoidosis: a controlled study in the state of Georgia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 84:S130–S134.
82. Buck, A. A. 1961. Epidemiologic investigations of sarcoidosis: I. Introduction— material and methods. *Am. J. Hyg.* 74:137–151.
83. Buck, A. A., and P. E. Sartwell. 1961. Epidemiologic investigations of sarcoidosis: II. Skin sensitivity and environmental factors. *Am. J. Hyg.* 74:152–173.
84. Buck, A. A., and V. A. McKusick. 1961. Epidemiologic investigations of sarcoidosis: III. Serum proteins; syphilis; association with tuberculosis; familial aggregation. *Am. J. Hyg.* 74:174–188.
85. Buck, A. A. 1961. Epidemiologic investigations of sarcoidosis: IV. Discussion and summary. *Am. J. Hyg.* 74:189–202.
86. Horwitz, O. 1961. Geographic epidemiology of sarcoidosis in Denmark. *Am. Rev. Respir. Dis.* 84:S135–S142.
87. Douglas, A. C. 1961. Sarcoidosis in Scotland. *Am. Rev. Respir. Dis.* 84: S143–S147.
88. Redline, S., B. P. Barna, J. F. Tomashefski, Jr., and J. L. Abraham. 1986. Granulomatous disease associated with pulmonary deposition of titanium. *Br. J. Indian. Med.* 43:652–656.
89. De Vuyst, P., P. Dumortier, L. Schandene, M. Estenne, A. Verhest, and J. C. Yernault. 1987. Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminium dusts. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135:493–497.
90. Skelton, H. G. D., K. J. Smith, F. B. Johnson, C. R. Cooper, W. F. Tyler, and G. P. Lupton. 1993. Zirconium granuloma resulting from an aluminum zirconium complex: a previously unrecognized agent in the development of hypersensitivity granulomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 28:874–876.
91. Parkes, S. A., S. B. Baker, R. E. Bourdillon, C. R. Murray, M. Rakshit, J. W. Sarkies, J. P. Travers, and E. W. Williams. 1985. Incidence of sarcoidosis in the Isle of Man. *Thorax* 40:284–287.
92. Bresnitz, E. A., P. D. Stolley, H. L. Israel, and K. Soper. 1986. Possible risk factors for sarcoidosis: a case-control study. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:632–642.
93. Edmondstone, W. M. 1988. Sarcoidosis in nurses: is there an association? *Thorax* 43:342–343.
94. Kern, D. G., M. A. Neill, D. S. Wrenn, and J. C. Varone. 1993. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148:974–980.
95. 1997. Sarcoidosis among U.S. Navy enlisted men, 1965–1993. *M.M.W.R.* 46:539–543.
96. Douglas, J. G., W. G. Middleton, J. Gaddie, G. R. Petrie, Y. F. Choo-Kang, R. J. Prescott, and G. K. Crompton. 1986. Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers? *Thorax* 41:787–791.
97. Revsbech, P. 1992. Is sarcoidosis related to exposure to pets or the housing conditions? A case-referent study. *Sarcoidosis* 9:101–103.
98. Valeyre, D., P. Soler, C. Clerici, J. Pre, J. P. Battesti, R. Georges, and A. J. Hance. 1988. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 43:516–524.
99. Harrington, D. W., M. Major, B. Rybicki, J. Popovich, M. Maliarik, and M. C. Iannuzzi. 1994. Familial sarcoidosis: analysis of 91 families. *Sarcoidosis* 11:240–243.
100. Brennan, N. J., P. Crean, J. P. Long, and M. X. Fitzgerald. 1984. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax* 39: 14–18.

101. Hiraga, Y., Y. Hosoda, and I. Zenda. 1977. A local outbreak of sarcoidosis in northern Japan. *Z. Erkr. Atmungsorgane* 149:38–43.
102. Pasturenzi, L., M. Martinetti, M. Cuccia, A. Cipriani, G. Semenzato, and M. Luisetti. 1993. HLA class I, II, and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis: The Pavia-Padova Sarcoidosis Study Group. *Chest* 104:1170–1175.
103. Gardner, J., H. G. Kennedy, A. Hamblin, and E. Jones. 1984. HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 39:19–22.
104. Lenhart, K., V. Kolek, and A. Bartova. 1990. HLA antigens associated with sarcoidosis. *Dis. Markers* 8:23–29.
105. Heyll, A., G. Meckenstock, C. Aul, D. Sohngen, F. Borchard, U. Hadding, U. Modder, M. Leschke, and W. Schneider. 1994. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 14:161–164.
106. Semenzato, G., A. Pezzutto, M. Chilosi, and G. Pizzolo. 1982. Redistribution of T lymphocytes in the lymph nodes of patients with sarcoidosis [Letter]. *N. Engl. J. Med.* 306:48–49.
107. Konishi, K., D. R. Moller, C. Saltini, M. Kirby, and R. G. Crystal. 1988. Spontaneous expression of the interleukin 2 receptor gene and presence of functional interleukin 2 receptors on T lymphocytes in the blood of individuals with active pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 82:775–781.
108. Robinson, R. B. W., T. L. McLemore, and R. G. Crystal. 1988. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 75:1488–1505.
109. Baughman, R. P., S. A. Strohofer, J. Buchsbaum, and E. E. Lower. 1990. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J. Lab. Clin. Med.* 115:36–42.
110. Moller, D. R., J. D. Forman, M. C. Liu, P. W. Noble, B. M. Greenlee, P. Vyas, D. A. Holden, J. M. Forrester, A. Lazarus, M. Wysocka, G. Trinchieri, and C. Karp. 1996. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J. Immunol.* 156:4952–4960.
111. Agostini, C., L. Trentin, M. Facco, R. Sancetta, A. Cerutti, C. Tassinari, L. Cimarosto, F. Adami, A. Cipriani, R. Zambello, and G. Semenzato. 1996. Role of IL-15, IL-2, and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *J. Immunol.* 157: 910–918.
112. Moller, D. R., K. Konishi, M. Kirby, B. Balbi, and R. G. Crystal. 1988. Bias toward use of a specific T cell receptor beta-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 82: 1183–1191.
113. Grunewald, J., O. Olerup, U. Persson, M. B. Ohrn, H. Wigzell, and A. Eklund. 1994. T-cell receptor variable region gene usage by CD41 and CD81 T cells in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:4965–4969.
114. Forman, J. D., J. T. Klein, R. F. Silver, M. C. Liu, B. M. Greenlee, and D. R. Moller. 1994. Selective activation and accumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 94:1533–1542.
115. Trentin, L., R. Zambello, M. Facco, C. Tassinari, R. Sancetta, M. Siviero, A. Cerutti, A. Cipriani, G. Marcer, M. Majori, A. Pesci, C. Agostini, and G. Semenzato. 1997. Selection of T lymphocytes bearing limited TCR-Vbeta regions in the lung of hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:587–596.
116. Grunewald, J., T. Hultman, A. Bucht, A. Eklund, and H. Wigzell. 1995. Restricted usage of T cell receptor V alpha/J alpha gene segments with different nucleotide but identical amino acid sequences in HLA-DR31 sarcoidosis patients. *Mol. Med.* 1:287–296.
117. DuBois, R. M., M. Kirby, B. Balbi, C. Saltini, and R. G. Crystal. 1983. T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of recent stimulation of T-cell antigen receptor. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145:1205–1211.
118. Semenzato, G. 1997. Bias toward use of T-cell receptor variable regions in the lung: research tool or clinically useful technique? *Eur. Respir. J.* 10:767–769.
119. Perez, R. L., J. Roman, G. W. Staton, Jr., and R. L. Hunter. 1994. Extravascular coagulation and fibrinolysis in murine lung inflammation induced by the mycobacterial cord factor trehalose-6,6'-dimycolate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149:510–518.
120. Martinetti, M., C. Tinelli, V. Kolek, M. Cuccia, L. Salvaneschi, L. Pasturenzi, G. Semenzato, A. Cipriani, A. Bartova, and M. Luisetti. 1995. "The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:557–564.
121. Berlin, M., A. Fogdell-Hahn, O. Olerup, A. Eklund, and J. Grunewald. 1997. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156:1601–1605.
122. Kunikane, H., S. Abe, E. Yamaguchi, J. M. Aparicio, A. Wakisaka, T. Yoshiki, and Y. Kawakami. 1994. Analysis of restriction fragment length polymorphism for the HLA-DR gene in Japanese patients with sarcoidosis. *Thorax* 49:573–576.
123. Abe, S., E. Yamaguchi, S. Makimura, N. Okazaki, H. Kunikane, and Y. Kawakami. 1987. Association of HLA-DR with sarcoidosis: correlation with clinical course. *Chest* 92:488–490.
124. Mitchell, D. N., and R. J. Rees. 1969. A transmissible agent from sarcoid tissue. *Lancet* 2:81–84.
125. Newman, L. S. 1995. Beryllium disease and sarcoidosis: clinical and laboratory links. *Sarcoidosis* 12:7–19.
126. Mangiapan, G., and A. J. Hance. 1995. Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 12:20–37.
127. Milman, N., and A. B. Andersen. 1993. Detection of antibodies in serum against *M. tuberculosis* using Western blot technique: comparison between sarcoidosis patients and healthy subjects. *Sarcoidosis* 10:29–31.

128. Chapman, J. S., and M. Speight. 1964. Further studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients. *Acta Med. Scand. Suppl.* 425:61–67.
129. Hanngren, A., G. Odham, A. Eklund, S. Hoffner, N. Stjernberg, and G. Westerdahl. 1987. Tuberculostearic acid in lymph nodes from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 4:101–104.
130. Eishi, Y., N. Ando, T. Takemura, and Y. Matui. 1992. Pathogenesis of granuloma formation in lymph nodes with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9:669.
131. Almenoff, P. L., A. Johnson, M. Lesser, and L. H. Mattman. 1996. Growth of acid fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 51:530–533.
132. Saboor, S. A., N. M. Johnson, and J. McFadden. 1992. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 339:1012–1015.
133. Mitchell, I. C., J. L. Turk, and D. N. Mitchell. 1992. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridisation [see comments]. *Lancet* 339:1015–1017.
134. Agostini, C., L. Trentin, R. Zambello, P. Bulian, F. Siviero, M. Masciarelli, G. Festi, A. Cipriani, and G. Semenzato. 1993. CD8 alveolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics, and clinical features. *Am. J. Med.* 95:466–472.
135. Kreipe, H., H. J. Radzun, K. Heidorn, J. Barth, J. Kiemle-Kallee, W. Petermann, J. Gerdes, and M. R. Parwaresch. 1990. Proliferation, macrophage colony-stimulating factor, and macrophage colony-stimulating factor-receptor expression of alveolar macrophages in active sarcoidosis. *Lab. Invest.* 62:697–703.
136. Crystal, R. G., P. B. Bitterman, S. I. Rennard, A. J. Hance, and B. A. Keogh. 1984. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N. Engl. J. Med.* 310:235–244.
137. Crystal, R. G., P. B. Bitterman, S. I. Rennard, A. J. Hance, and B. A. Keogh. 1984. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract [first of two parts]. *N. Engl. J. Med.* 310:154–166.
138. Semenzato, G., and C. Agostini. 1998. Immunologic events in the development of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis. In M. I. Schwarz and T. E. King, Jr., editors. *Interstitial Lung Disease*, 3rd ed. Marcel Dekker, Hamilton, ON, Canada. 229–250.
139. Agostini, C., R. Zambello, R. Sancetta, A. Cerutti, A. Milani, C. Tassinari, M. Facco, A. Cipriani, L. Trentin, and G. Semenzato. 1996. Expression of tumor necrosis factor-receptor superfamily members by lung T lymphocytes in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:1359–1367.
140. Devergne, O., A. Marfaing-Koka, T. J. Schall, M. B. Leger-Ravet, M. Sadick, M. Peuchmaur, M. C. Crevon, K. J. Kim, T. T. Schall, T. Kim, *et al.* 1994. Production of the RANTES chemokine in delayed-type hypersensitivity reactions: involvement of macrophages and endothelial cells. *J. Exp. Med.* 179:1689–1694. [Published erratum appears in *J. Exp. Med.* 1994;180(2): 775.]
141. Taub, D. D., M. Anver, J. J. Oppenheim, D. L. Longo, and W. J. Murphy. 1996. T lymphocyte recruitment by interleukin-8 (IL-8): IL-8-induced degranulation of neutrophils releases potent chemoattractants for human T lymphocytes both in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.* 97:1931–1941.
142. Saltini, C., J. R. Spurzem, J. J. Lee, P. Pinkston, and R. G. Crystal. 1986. Spontaneous release of interleukin 2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu31DR1T cell subset. *J. Clin. Invest.* 77:1962–1970.
143. Semenzato, G., C. Agostini, L. Trentin, R. Zambello, M. Chilosi, A. Cipriani, E. Ossi, M. R. Angi, L. Morittu, and G. Pizzolo. 1984. Evidence of cells bearing interleukin-2 receptor at sites of disease activity in sarcoid patients. *Clin. Exp. Immunol.* 57:331–337.
144. Pinkston, P., P. B. Bitterman, and R. G. Crystal. 1983. Spontaneous release of interleukin-2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 308:793–800.
145. Hunninghake, G. W., G. N. Bedell, D. C. Zavala, M. Monick, and M. Brady. 1983. Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128:634–638.
146. Kunkel, S. L., N. W. Lukacs, R. M. Strieter, and S. W. Chensue. 1996. Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 13:120–128.
147. Kitaichi, M. 1986. Pathology of pulmonary sarcoidosis. *Clin. Dermatol.* 4:108–115.
148. Rosen, Y. 1994. Sarcoidosis. In D. H. Dail and S. P. Hammer, editors. *Pulmonary Pathology*, 2nd ed. Springer-Verlag, New York. 13–645.
149. Sheffield, E. A., and W. J. Williams. 1994. Pathology. In D. G. James, editor. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, New York. 45–67.
150. Colby, T. V. 1995. Interstitial lung diseases. In W. Thurlbeck and A. Churg, editors. *Pathology of the Lung*, 2nd ed. Thieme Medical Publishers, New York. 589–737.
151. Churg, A., C. B. Carrington, and R. Gupta. 1979. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest* 76:406–413.
152. Perry, A., and F. Vuitch. 1995. Causes of death in patients with sarcoidosis: a morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 119:167–172.
153. Lacronique, J., J. Bernaudin, P. Loler, F. Lange, O. Kawanami, G. Saumon, R. Geroges, and F. Basset. 1983. Alveolitis and granulomas: sequential course in pulmonary sarcoidosis. In J. Chretien, J. Marsac, and J. Saltiel, editors. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Pergamon Press, Paris. 36–42.
154. Takemura, T., Y. Matsui, S. Saiki, and R. Mikami. 1992. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 23:1216–1223.

155. Tuder, R. M. 1996. A pathologist's approach to interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2:357–363.
156. Freiman, D. G., and H. L. Hardy. 1970. Beryllium disease: the relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the U.S. beryllium case registry. *Hum. Pathol.* 1:25–44.
157. Woodard, B. H., S. I. Rosenberg, R. Farnham, and D. O. Adams. 1982. Incidence and nature of primary granulomatous inflammation in surgically removed material. *Am. J. Surg. Pathol.* 6:119–129.
158. Miettinen, M. 1981. Histological differential diagnosis between lymph node toxoplasmosis and other benign lymph node hyperplasias. *Histopathology* 5:205–216.
159. Benjamin, D. R. 1987. Granulomatous lymphadenitis in children. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 111:750–753.
160. Symmans, P. J., K. Brady, and C. E. Keen. 1995. Calcium oxalate crystal deposition in epithelioid histiocytes of granulomatous lymphadenitis: analysis by light and electronmicroscopy. *Histopathology* 27: 423–429.
161. Schnitzer, B. 1995. Reactive lymphoid hyperplasias. In E. Jaffe, editor. *Surgical Pathology of Lymph Nodes and Related Organs*, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia. 98–132.
162. Mehregan, A., K. Hashimoto, D. Mehregan, and D. Mehregan. 1995. Granulomatous inflammation and proliferation. In *Pinkus' Guide to Dermatohistopathology*, 6th ed. Prentice-Hall International, London. 295–371.
163. Harrington, P. T., J. J. Gutierrez, C. H. Ramirez-Ronda, R. Quinones-Soto, R. H. Bermudez, and J. Chaffey. 1982. Granulomatous hepatitis. *Rev. Infect. Dis.* 4:638–655.
164. Satti, M. B., H. al-Freihi, E. M. Ibrahim, A. Abu-Melha, G. al-Ghassab, H. Y. al-Idrissi, and M. O. al-Sohaibani. 1990. Hepatic granuloma in Saudi Arabia: a clinicopathological study of 59 cases. *Am. J. Gastroenterol.* 85:669–674.
165. Bodem, C. R., B. H. Hamory, H. M. Taylor, and L. Kleopfer. 1983. Granulomatous bone marrow disease: a review of the literature and clinicopathologic analysis of 58 cases. *Medicine* 62:372–383.
166. Neiman, R. S. 1977. Incidence and importance of splenic sarcoid-like granulomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 101:518–521.
167. Brincker, H. 1986. Sarcoid reactions in malignant tumors. *Cancer Treat. Rev.* 13:147–156.
168. Romer, F. 1994. Sarcoidosis and Cancer. In J. James, editor. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, New York. 401–415.
169. Pickard, W. R., A. H. Clark, and B. J. Abel. 1983. Florid granulomatous reaction in a seminoma. *Postgrad. Med. J.* 59:334–335.
170. Dietl, J., H. P. Horny, P. Ruck, and E. Kaiserling. 1993. Dysgerminoma of the ovary: an immunohistochemical study of tumor-infiltrating lymphoreticular cells and tumor cells. *Cancer* 71:2562–2568.
171. Brincker, H. 1994. Granulomatous lesions of unknown significance: the GLUS syndrome. In D. James, editor. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, New York. 69–86.
172. Brincker, H., and N. T. Pedersen. 1991. Immunohistologic separation of B-cell-positive granulomas from B-cell-negative granulomas in paraffin-embedded tissues with special reference to tumor-related sarcoid reactions. *Apmis* 99:282–290.
173. Teirstein, A. S., M. L. Padilla, L. R. De Palo, and G. J. Schilero. 1996. Sarcoidosis mythology. *Mt. Sinai J. Med.* 63:335–341.
174. Nagai, S., and T. Izumi. 1995. Pulmonary sarcoidosis: population differences and pathophysiology. *South. Med. J.* 88:1001–1010.
175. Lynch, J. P., III, O. P. Sharma, and R. P. Baughman. 1998. Extrapulmonary sarcoidosis [In Process Citation]. *Semin. Respir. Infect.* 13:229–254.
176. Telenti, A., and P. E. Hermans. 1989. Idiopathic granulomatosis manifesting as fever of unknown origin. *Mayo Clin. Proc.* 64:44–50.
177. Hendrick, D. J., R. A. Blackwood, and J. M. Black. 1976. Chest pain in the presentation of sarcoidosis. *Br. J. Dis. Chest* 70:206–210.
178. Bechtel, J. J., T. D. Starr, D. R. Dantzker, and J. S. Bower. 1981. Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 124:759–761.
179. Lynch, J. P., III, E. A. Kazerooni, and S. E. Gay. 1997. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 18:755–785.
180. Salazar, A., J. Mana, X. Corbella, J. M. Albareda, and R. Pujol. 1995. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis* 12:131–134.
181. Fahy, G. J., T. Marwick, C. J. McCreery, P. J. Quigley, and B. J. Maurer. 1996. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 109: 62–66.
182. Kinney, E. L., and J. W. Caldwell. 1990. Do thallium myocardial perfusion scan abnormalities predict survival in sarcoid patients without cardiac symptoms? *Angiology* 41:573–576.
183. Maddrey, W. C., C. J. Johns, J. K. Boitnott, and F. L. Iber. 1970. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathologic study of 20 patients. *Medicine* 49:375–395.
184. Siltzbach, L. E. 1965. Sarcoidosis. In J. J. Rovinsky and A. F. C. Guttmacker, editors. *Medical, Surgical and Gynecologic Complications of Pregnancy*. William & Wilkins, Baltimore. 150.
185. Devaney, K., Z. D. Goodman, M. S. Epstein, H. J. Zimmerman, and K. G. Ishak. 1993. Hepatic sarcoidosis: clinicopathologic features in 100 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 17:1272–1280.
186. Lower, E. E., J. T. Smith, O. J. Martelo, and R. P. Baughman. 1988. The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 5:51–55.
187. Valla, D., H. Pessegueiro-Miranda, C. Degott, D. Lebec, B. Rueff, and J. P. Benhamou. 1987. Hepatic sarcoidosis with portal hypertension: a report of seven cases with a review of the literature. *Q. J. Med.* 63: 531–544.



188. Vatti, R., and O. P. Sharma. 1997. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 14:73–76.
189. Sharma, O. P. 1972. Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management. *Chest* 61:320–325.
190. James, D. 1992. Sarcoidosis of the skin. *Semin. Respir. Med.* 13:422–441.
191. Karma, A. 1979. Ophthalmic changes in sarcoidosis. *Acta Ophthalmol. Suppl.* 141:1–94.
192. Oksanen, V. E. 1994. Neurosarcoidosis. In D. G. James, editor. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, Vol. 73. Marcel Dekker, New York. 285–309.
193. Chapelon, C., J. M. Ziza, J. C. Piette, Y. Levy, G. Raguin, B. Wechsler, M. O. Bitker, O. Bletry, D. Laplane, M. G. Bousser, *et al.* 1990. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* 69:261–276.
194. Sharma, O. P. 1997. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 112:220–228.
195. Williams, D. W. D., A. D. Elster, and S. I. Kramer. 1990. Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 14:704–707.
196. Gran, J. T., and E. Bohmer. 1996. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand. J. Rheumatol.* 25:70–73.
197. Garcia, C., V. Kumar, and O. P. Sharma. 1996. Pancreatic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 13:28–32.
198. Sharma, O., J. Kadakia, and O. Sharma. 1992. Gastrointestinal sarcoidosis. *Semin. Respir. Med.* 13:442–449.
199. Browne, P. M., O. P. Sharma, and D. Salkin. 1978. Bone marrow sarcoidosis. *J.A.M.A.* 240:2654–2655.
200. Goldstein, R. A., H. L. Israel, K. L. Becker, and C. F. Moore. 1971. The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 51:21–30.
201. Sharma, O. P. 1996. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 109: 535–539.
202. Rizzato, G., and P. Colombo. 1996. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 13:167–172.
203. Papadopoulos, K. I., Y. Hornblad, H. Liljebladh, and B. Hallengren. 1996. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur. J. Endocrinol.* 134:331–336.
204. Carmody, J. P., and O. P. Sharma. 1996. Intrascrotal sarcoidosis: case reports and review. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 13:129–134.
205. Sato, A. 1996. Renal dysfunction in patients with sarcoidosis. *Intern. Med.* 35:523–524.
206. Cruzado, J. M., R. Poveda, J. Mana, L. Carreras, M. Carrera, J. M. Grinyo, and J. Alsina. 1995. Interstitial nephritis in sarcoidosis: simultaneous multiorgan involvement. *Am. J. Kidney Dis.* 26:947–951.
207. Kendig, E. L., Jr. 1974. The clinical picture of sarcoidosis in children. *Pediatrics* 54:289–292.
208. James, D. G., and E. L. Kendig, Jr. 1988. Childhood sarcoidosis. *Sarcoidosis* 5:57–59.
209. Given, F. R., and R. L. DiBenedetto. 1963. Sarcoidosis and pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 22:355.
210. Stadnyk, A. N., I. Rubinstein, R. F. Grossman, G. L. Baum, Y. Hiss, A. Solomon, and T. Rosenthal. 1988. Clinical features of sarcoidosis in elderly patients. *Sarcoidosis* 5:121–123.
211. Conant, E. F., M. F. Glickstein, P. Mahar, and W. T. Miller. 1988. Pulmonary sarcoidosis in the older patient: conventional radiographic features. *Radiology* 169:315–319.
212. Gilman, M. J., and K. P. Wang. 1980. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 122:721–724.
213. Israel, H. L., K. H. Albertine, C. H. Park, and H. Patrick. 1991. Wholebody gallium 67 scans: role in diagnosis of sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144:1182–1186.
214. Rizzato, G., and A. Blasi. 1986. A European survey on the usefulness of <sup>67</sup>Ga lung scans in assessing sarcoidosis: experience in 14 research centers in seven different countries. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:463–478.
215. Raghu, G. 1995. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151:909–914.
216. Gossot, D., L. Toledo, S. Fritsch, and M. Celerier. 1996. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy: results of a prospective nonrandomized study. *Chest* 110:1328–1331.
217. Hiraga, Y., and Y. Hosoda. 1981. Acceptability of epidemiological diagnostic criteria for sarcoidosis without histological confirmation. In R. Mikami and Y. Hosoda, editors. *Sarcoidosis*. University of Tokyo Press, Tokyo. 373–377.
218. Costabel, U. 1992. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9(Suppl. 1):211–214.
219. Winterbauer, R. H., J. Lammert, M. Selland, R. Wu, D. Corley, and S. C. Springmeyer. 1993. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 104:352–361.
220. Bjermer, L., M. Thunell, L. Rosenhall, and N. Stjernberg. 1991. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir. Med.* 85:229–324.
221. Stjernberg, N., H. Bjornstad-Petersen, and H. Truedsson. 1980. Flexible fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Acta Med. Scand.* 208: 397–399.
222. Armstrong, J. R., J. R. Radke, P. A. Kvale, M. S. Eichenhorn, and J. Popovich, Jr. 1981. Endoscopic findings in sarcoidosis: characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 90:339–343.
223. Sulavik, S. B., R. P. Spencer, D. A. Weed, H. R. Shapiro, S. T. Shiue, and R. J. Castriotta. 1990. Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J. Nucl. Med.* 31:1909–1914.
224. Siltzbach, L., and J. Ehrlich. 1954. The Nickerson–Kveim reaction in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 16:790–803.
225. James, D. G. 1991. Sarcoidosis today. *Sarcoidosis* 8:163–165.

226. Allen, R. K. 1991. A review of angiotensin converting enzyme in health and disease. *Sarcoidosis* 8:95–100.
227. Keogh, B. A., G. W. Hunninghake, B. R. Line, and R. G. Crystal. 1983. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128:256–265.
228. Costabel, U., K. J. Bross, J. Guzman, A. Nilles, K. H. Ruhle, and H. Matthys. 1986. Predictive value of bronchoalveolar T cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:418–426.
229. Hunninghake, G. W., S. Gilbert, R. Pueringer, C. Dayton, C. Floerchinger, R. Helmers, R. Merchant, J. Wilson, J. Galvin, and D. Schwartz. 1994. Outcome of the treatment for sarcoidosis [see comments]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149:893–898.
230. Wells, A. 1998. High resolution computed tomography in sarcoidosis: a clinical perspective [In Process Citation]. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 15:140–146.
231. Costabel, U., R. D. Bois, and A. Eklund. 1994. Consensus conference: activity of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 11:27–33.
232. Semenzato, G. 1993. Assessment of disease activity in sarcoidosis: deeds and misdeeds [Editorial]. *Sarcoidosis* 10:100–103.
233. Sharma, O. P. 1993. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147:1598–1600.
234. Reich, J. M., and R. E. Johnson. 1985. Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting: analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am. J. Med.* 78:61–67.
235. Takada, K., Y. Ina, M. Noda, T. Sato, M. Yamamoto, and M. Morishita. 1993. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J. Clin. Epidemiol.* 46:359–366.
236. Ziegenhagen, M. W., U. K. Benner, G. Zissel, P. Zabel, M. Schlaak, and J. Muller-Quernheim. 1997. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156:1586–1592.
237. Gottlieb, J. E., H. L. Israel, R. M. Steiner, J. Triolo, and H. Patrick. 1997. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 111:623–631.
238. Viskum, K., and J. Vestbo. 1993. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur. Respir. J.* 6:349–353.
239. Vestbo, J., and K. Viskum. 1994. Respiratory symptoms at presentation and long-term vital prognosis in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 11:123–125.
240. Huang, C. T., A. E. Heurich, A. L. Sutton, and H. A. Lyons. 1981. Mortality in sarcoidosis: a changing pattern of the causes of death. *Eur. J. Respir. Dis.* 62:231–238.
241. Baughman, R. P., D. B. Winget, E. H. Bowen, and E. E. Lower. 1997. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 14:154–158.
242. Israel, H. L., P. Karlin, H. Menduke, and O. G. DeLisser. 1986. Factors affecting outcome of sarcoidosis. Influence of race, extrathoracic involvement, and initial radiologic lung lesions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:609–618.
243. Newman, L. S., C. S. Rose, and L. A. Maier. 1997. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 336:1224–1234. [Published erratum appears in *N. Engl. J. Med.* 1997;337(2):139.]
244. Honeybourne, D. 1980. Ethnic differences in the clinical features of sarcoidosis in south-east London. *Br. J. Dis. Chest* 74:63–69.
245. Ina, Y., K. Takada, M. Yamamoto, M. Morishita, Y. Senda, and Y. Torii. 1989. HLA and sarcoidosis in the Japanese. *Chest* 95:1257–1261.
246. Smith, M. J., C. W. Turton, D. N. Mitchell, M. Turner-Warwick, L. M. Morris, and S. D. Lawler. 1981. Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 36:296–298.
247. Kunikane, H., S. Abe, Y. Tsuneta, T. Nakayama, Y. Tajima, J. Misonou, A. Wakisaka, M. Aizawa, and Y. Kawakami. 1987. Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135:688–691.
248. Raphael, S. A., E. B. Blau, W. H. Zhang, and S. H. Hsu. 1993. Analysis of a large kindred with Blau syndrome for HLA, autoimmunity, and sarcoidosis. *Am. J. Dis. Child.* 147:842–848.
249. Rizzato, G., and L. Montemurro. 1994. The locomotor system. In D. James, editor. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Marcel Dekker, New York. 349–373.
250. Ward, K., C. O'Connor, C. Odium, and M. X. Fitzgerald. 1989. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 44:6–12.
251. Löfgren, S. 1967. The concept of erythema nodosum revised. *Scand. J. Respir. Dis.* 48:465–474.
252. Adams, J. 1992. Hypercalcemia and hypercalcuria. *Semin. Respir. Med.* 13:402–410.
253. Rizzato, G., P. Fraioli, and L. Montemurro. 1995. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 50:555–559.
254. Johnson, D., M. Yamakido, and O. Sharma. 1992. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *Semin. Respir. Med.* 13:415–419.
255. Rohatgi, P. 1992. Osseous sarcoidosis. *Semin. Respir. Med.* 13:468–488.
256. Sartoris, D. J., D. Resnick, C. Resnik, and I. Yaghamai. 1985. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin. Roentgenol.* 20:376–386.
257. Scott, T. F. 1993. Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. *Neurology* 43:8–12.
258. Agbogu, B. N., B. J. Stern, C. Sewell, and G. Yang. 1995. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch. Neurol.* 52:875–879.
259. Baughman, R., E. Lower, and J. Lynch. 1994. Treatment modalities for sarcoidosis. *Clin. Pulm. Med.* 1:223–231.

260. Lynch, J. P., III, and W. J. McCune. 1997. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:395–420.
261. Baughman, R. P., R. Shipley, and C. E. Eisentrout. 1987. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung* 165:371–377.
262. Hosoda, Y., and R. Mikami. 1986. International controlled clinical trial of prednisone therapy in pulmonary sarcoidosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:692–694.
263. Harkleroad, L. E., R. L. Young, P. J. Savage, D. W. Jenkins, and R. E. Lordon. 1982. Pulmonary sarcoidosis: long-term follow-up of the effects of steroid therapy. *Chest* 82:84–87.
264. Erkkila, S., B. Froseth, P. E. Hellstrom, K. Kaltiokallio, E. Taskinen, A. Viljanen, B. Viljanen, and O. Selroos. 1988. Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 5:106–110.
265. Pietinalho, A., A. Lindholm, T. Haahtela, P. Tukiainen, and O. Selroos. 1996. Inhaled budesonide for treatment of pulmonary sarcoidosis: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Eur. Respir. J.* 9:406s.
266. Selroos, O. 1988. Inhaled corticosteroids and pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 5:104–105.
267. Spiteri, M. A., S. P. Newman, S. W. Clarke, and L. W. Poulter. 1989. Inhaled corticosteroids can modulate the immunopathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2:218–224.
268. Zych, D., L. Pawlicka, and J. Zielinski. 1993. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 10:56–61.
269. Milman, N., N. Graudal, G. Grode, and E. Munch. 1994. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Intern. Med.* 236:285–290.
270. Selroos, O. B. 1986. Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 465:713–721.
271. Alberts, C., T. W. van der Mark, and H. M. Jansen. 1995. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 8:682–688.
272. Henderson, C. A., A. Ilchyshyn, and A. R. Curry. 1994. Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *J. R. Soc. Med.* 87: 632–633.
273. Israel, H. L. 1970. The treatment of sarcoidosis. *Postgrad. Med. J.* 46: 537–540.
274. Kaye, O., E. Palazzo, M. Grossin, P. Bourgeois, M. F. Kahn, and M. G. Malaise. 1995. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br. J. Rheumatol.* 34:642–644.
275. Lacher, M. J. 1968. Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 69:1247–1248.
276. Lower, E. E., and R. P. Baughman. 1990. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 299:153–157.
277. Lower, E. E., and R. P. Baughman. 1995. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 155:846–851.
278. Rajendran, R., M. Theertham, R. Salgia, and P. Muthuswamy. 1994. Methotrexate in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Sarcoidosis* 11:S335–S338.
279. Webster, G. F., L. K. Razsi, M. Sanchez, and J. L. Shupack. 1991. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 24:451–454.
280. Gelwan, M. J., R. I. Kellen, R. M. Burde, and M. J. Kupersmith. 1988. Sarcoidosis of the anterior visual pathway: successes and failures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51:1473–1480.
281. Sharma, O., D. Hughes, D. James, and P. Naish. 1971. Immunosuppressive therapy with azathioprine in sarcoidosis. In L. Levinsky and F. Macholova, editors. Fifth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Universita Karlova, Prague. 635–637.
282. Hof, D., P. Hof, and W. Godfrey. 1996. Long-term use of azathioprine as a steroid-sparing treatment for chronic sarcoidosis (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:A870.
283. Pacheco, Y., C. Marechal, F. Marechal, N. Biot, and M. Perrin Fayolle. 1985. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 2:107–113.
284. Hughes, G. S., Jr., Y. P. Kataria, and T. F. O'Brien, Jr. 1983. Sarcoidosis presenting as biliary cirrhosis: treatment with chlorambucil. *South. Med. J.* 76:1440–1442.
285. Kataria, Y. P. 1980. Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest* 78:36–43.
286. Demeter, S. L. 1988. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 94:202–203.
287. Kwong, T., E. Valderrama, C. Paley, and N. Ilowite. 1994. Systemic necrotizing vasculitis associated with childhood sarcoidosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 23:388–395.
288. Zuber, M., G. Defer, P. Cesaro, and J. D. Degos. 1992. Efficacy of cyclophosphamide in sarcoid radiculomyelitis [Letter]. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55:166–167.
289. Lower, E. E., J. P. Broderick, T. G. Brott, and R. P. Baughman. 1997. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch. Intern. Med* [see comments]. 157:1864–1868.
290. Fries, J. F., C. A. Williams, D. Ramey, and D. A. Bloch. 1993. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis. Rheum.* 36:297–306.
291. Singh, G., J. F. Fries, C. A. Williams, E. Zatarain, P. Spitz, and D. A. Bloch. 1991. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 18:188–194.

292. Willkens, R. F., M. B. Urowitz, D. M. Stablein, R. J. McKendry, Jr., R. G. Berger, J. H. Box, J. J. Fiechtner, E. J. Fudman, N. P. Hudson, C. R. Marks, *et al.* 1992. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial [see comments]. *Arthritis Rheum.* 35:849–856.
293. Anderson, D., J. B. Bishop, R. C. Garner, P. Ostrosky-Wegman, and P. B. Selby. 1995. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutat. Res.* 330:115–181.
294. Ramsey-Goldman, R., J. M. Mientus, J. E. Kutzer, J. J. Mulvihill, and T. A. Medsger, Jr. 1993. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J. Rheumatol.* 20:1152–1157.
295. Bailin, P. L., J. P. Tindall, H. H. Roenigk, Jr., and M. D. Hogan. 1975. Is methotrexate therapy for psoriasis carcinogenic? A modified retrospective-prospective analysis. *J.A.M.A.* 232:359–362.
296. Nyfors, A., and H. Jensen. 1983. Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics: a preliminary study. *Dermatologica* 167:260–261.
297. Rustin, G., F. Rustin, J. Dent, M. Booth, and S. Salt. 1982. No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *N. Engl. J. Med.* 308:473–476.
298. Schnabel, A., C. Richter, S. Bauerfeind, and W. L. Gross. 1997. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 52:377–379.
299. Sostman, H. D., R. A. Matthay, C. E. Putman, and G. J. Smith. 1976. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine* 55:371–388.
300. Tolman, K. G., D. O. Clegg, R. G. Lee, and J. R. Ward. 1985. Methotrexate and the liver. *J. Rheumatol.* 12(Suppl. 12):29–34.
301. Kehinde, E. O., A. Petermann, J. D. Morgan, Z. A. Butt, P. K. Donnelly, P. S. Veitch, and P. R. Bell. 1994. Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant recipients. *Br. J. Surg.* 81:985–986.
302. Ritters, B., B. Grabensee, and P. Heering. 1994. Malignancy under immunosuppressive therapy including cyclosporine. *Transplant Proc.* 26: 2656–2657.
303. Taylor, A. E., and S. Shuster. 1992. Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm. Venereol.* 72:115–119.
304. Matteson, E. L., A. R. Hickey, L. Maguire, H. H. Tilson, and M. B. Urowitz. 1991. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry: Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee. *J. Rheumatol.* 18:809–814.
305. Baker, G. L., L. E. Kahl, B. C. Zee, B. L. Stolzer, A. K. Agarwal, and T. A. Medsger, Jr. 1987. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide: long-term case-control followup study. *Am. J. Med.* 83:1–9.
306. Talar-Williams, C., Y. M. Hijazi, M. M. Walther, W. M. Linehan, C. W. Hallahan, I. Lubensky, G. S. Kerr, G. S. Hoffman, A. S. Fauci, and M. C. Sneller. 1996. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis [see comments]. *Ann. Intern. Med.* 124:477–484.
307. Travis, L. B., R. E. Curtis, B. Glimelius, E. J. Holowaty, F. E. Van Leeuwen, C. F. Lynch, A. Hagenbeek, M. Stovall, P. M. Banks, J. Adami, *et al.* 1995. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 87:524–530.
308. Morgan, S. L., J. E. Baggott, W. H. Vaughn, J. S. Austin, T. A. Veitch, J. Y. Lee, W. J. Koopman, C. L. Krumdieck, and G. S. Alarcon. 1994. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial [see comments]. *Ann. Intern. Med.* 121:833–841.
309. Ben Ari, Z., A. Mehta, L. Lennard, and A. K. Burroughs. 1995. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 23:351–354.
310. Escousse, A., C. Mousson, L. Santona, G. Zanetta, J. Mounier, Y. Tanter, F. Duperray, G. Rifle, and D. Chevet. 1995. Azathioprine-induced pancytopenia in homozygous thiopurine methyltransferase-deficient renal transplant recipients: a family study. *Transplant. Proc.* 27:1739–1742.
311. Siltzbach, L. E., and A. S. Teirstein. 1964. Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. *Acta Med. Scand. Suppl.* 425:302–308.
312. Adams, J. S., M. M. Diz, and O. P. Sharma. 1989. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann. Intern. Med.* 111:437–438.
313. Association, B. T. 1967. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. *Tubercle* 47:252–257.
314. Zic, J. A., D. H. Horowitz, C. Arzubiaga, and L. E. King, Jr. 1991. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine: review of the literature. *Arch. Dermatol.* 127:1034–1040.
315. Quatraro, A., G. Consoli, M. Magno, F. Caretta, A. Nardoza, A. Ceriello, and D. Giugliano. 1990. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus: a new job for an old drug? *Ann. Intern. Med.* 112:678–681.
316. Adams, J. S., O. P. Sharma, M. M. Diz, and D. B. Endres. 1990. Ketoconazole decreases the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70:1090–1095.
317. Ejaz, A. A., R. I. Zabaneh, P. Tiwari, Z. M. Nawab, D. J. Leehey, and T. S. Ing. 1994. Ketoconazole in the treatment of recurrent nephrolithiasis associated with sarcoidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9:1492–1494.

318. Pia, G., L. Pascalis, G. Aresu, L. Rosetti, and M. A. Ledda. 1996. Evaluation of the efficacy and toxicity of the cyclosporine A-flucortolone-methotrexate combination in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 13:146–152.
319. Martinet, Y., P. Pinkston, C. Saltini, J. Spurzem, J. Muller-Quernheim, and R. G. Crystal. 1988. Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:1242–1248.
320. Wyser, C. P., E. M. van Schalkwyk, B. Alheit, P. G. Bardin, and J. R. Joubert. 1997. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:1371–1376.
321. Stern, B. J., S. A. Schonfeld, C. Sewell, A. Krumholz, P. Scott, and G. Belendiuk. 1992. The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch. Neurol.* 49:1065–1072.
322. Ahmad, K., Y. H. Kim, A. R. Spitzer, A. Gupta, I. H. Han, A. Herskovic, and W. A. Sakr. 1992. Total nodal radiation in progressive sarcoidosis: case report. *Am. J. Clin. Oncol.* 15:311–313.
323. Cagnoni, M. L., A. Lombardi, M. C. Cerinic, G. L. Dedola, and A. Pignone. 1995. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis [Letter]. *Lancet* 346:1229–1230.
324. Carlesimo, M., S. Giustini, A. Rossi, P. Bonaccorsi, and S. Calvieri. 1995. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32:866–869.
325. Zabel, P., P. Entzian, K. Dalhoff, and M. Schlaak. 1997. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:1665–1669.
326. Rizzato, G., and L. Montemurro. 1993. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur. Respir. J.* 6:116–119.
327. Rizzato, G., P. Fraioli, and L. Montemurro. 1991. Long-term therapy with deflazacort in chronic sarcoidosis. *Chest* 99:301–309.
328. Montemurro, L., G. Schiraldi, P. Fraioli, G. Tosi, A. Riboldi, and G. Rizzato. 1991. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcif. Tissue Int.* 49:71–76.
329. Padilla, M. L., G. J. Schilero, and A. S. Teirstein. 1997. Sarcoidosis and transplantation. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 14:16–22.
330. Martinez, F. J., J. B. Orens, M. Deeb, L. A. Brunsting, A. Flint, and J. P. Lynch, 3rd. 1994. Recurrence of sarcoidosis following bilateral allogeneic lung transplantation. *Chest* 106:1597–1599.
331. Casavilla, F. A., R. Gordon, H. I. Wright, J. S. Galaler, T. E. Starzl, and D. H. Van Thiel. 1993. Clinical course after liver transplantation in patients with sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 118:865–866.

### Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови:

1. American Thoracic Society. Statement on Sarcoidosis. (1999)
2. Cremers, J.P. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide [Text] / J.P. Cremers, M. Drent, A. Bast et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – Vol. 19. – P. 545–561
3. European Respiratory Society Monograph 2005
4. Илькович М.М. Саркоидоз органов дыхания [Текст] / М.М. Илькович // *Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей.* Под. Ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. – С. 288–289
5. Гаврисюк, В.К. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания: частота новых случаев в зависимости от географической широты [Текст] / В.К. Гаврисюк, Е.А. Меренкова, О.В. Шадрина, Е.А. Беренда, В.В. Куц // *Укр. пульмонолог. журнал.* – 2013. – № 2(80). – С. 36–40
6. Гаврисюк, В.К. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины в 2011 году [Текст] / В.К. Гаврисюк, Е.А. Меренкова, О.В. Шадрина, Е.А. Беренда // *Укр. пульмонолог. журнал.* – 2013. – № 3(80). – С. 41–45
7. Гаврисюк, В.К. Саркоидоз органов дыхания [Текст] / В.К. Гаврисюк // *Здоров'я України: Медична газета: Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія.* – 2010. – № 2. – С. 29–31
8. Miyara M, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *The Journal of Experimental Medicine.* 2006;203(2):359-70.
9. W.S.J. Loke, C. Herbert, P.S. Thomas. Sarcoidosis: Immunopathogenesis and Immunological Markers. *International Journal of Chronic Diseases.* 2013; Article ID 928601: 1-13.
10. Ziegenhagen MW, Muller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *Journal of Internal Medicine.* 2003;253:18-30.
11. Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of Inflammation in sarcoidosis: Blood, Urine, BAL, Sputum, and Exhaled Gas. *Clinics in Chest Medicine.* 2008;29(3):445- 58.
12. Ahmadzai H, Wakefield D, Thomas PS. The potential of the immunological markers of sarcoidosis in exhaled breath and peripheral blood as future diagnostic and monitoring techniques. *Inflammopharmacology.* 2011;19(2):55-68.
13. Mert A, et al. Results of Hepatitis B Vaccination in Sarcoidosis. *Respiration.* 2000;67(5):543-5.
14. Mathew S, et al. The Anergic State in Sarcoidosis is Associated with Diminished Dendritic Cell Function. *The Journal of Immunology.* 2008;181:746-55.
15. Grunewald J, Eklund A. Role of CD4+ T cells in Sarcoidosis. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007;4(5):461-4.
16. Seyhan EC, et al. Results of tetanus vaccination in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012;29(1):3-10.
17. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England Journal of Medicine.* 2007;357(21):2153-65.
18. Betelli E, et al. Induction and effector functions of TH17 cells. *Nature.* 2008;453:1051-57.
19. Facco M, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax.* 2010;66(2):144-50.
20. Henry, M. T. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J.* 2002;20:1220–27.
21. Zissel, G., Prasse, A. & Muller-Quernheim, J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010;31: 390-403.
22. Prasse, A. et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173: 781-92.
23. Kataria YP, Holter JF. Immunology of sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine.* 1997;18(4):719-39.
24. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 2010;31(4):404-8.
25. Grutters JC, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest.* 2003;124(1):186-95.
26. Prasse A, et al. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2008;177(3):330-6.
27. Tomita H, et al. Serum lysozyme levels and clinical features of sarcoidosis. *Lung.* 1999;177(3):161-7.
28. Miyoshi S HH, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2010;137(6):1391-7.

29. Bargagli E, Maggiorelli C, Rottoli P. Human Chitotriosidase: a potential new marker of sarcoidosis severity. *Respiration*. 2008;76(234-38.).
30. Boot RG, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18 as surrogate markers for granulomatous macrophages in sarcoidosis. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(1-2):31-6.
31. Verschakelen, J.A. Chapter 18. Sarcoidosis: imaging features [Text] / J.A. Verschakelen // *European Respiratory Society Monograph* 2005; 32 (Sarcoidosis):265-283
32. Gerke AK, Hunninghake G. The Immunology of Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2008;29(3):379-90.
33. Judson MA, et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16:75–86.
34. Stone RW, et al. Acquired functional asplenia in sarcoidosis. *J Natl Med Assoc*. 1985;77(930):935–6.
35. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
36. Cremers J, et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:17–24.
37. Ponce C, Gujral JS. Renal failure and hypercalcemia as initial manifestations of extrapulmonary sarcoidosis. *Southern Medical Journal*. 2004;97(6):590-2.
38. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(5):856-70.
39. Reichel H, Koeffler HP, Barbers R, Norman AW. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 production by cultured alveolar macrophages from normal human donors and from patients with pulmonary sarcoidosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987;65(6):1201-9.
40. Inui N, Murayama A, Sasaki S, Suda T, Chida K, Kato S, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *The American Journal of Medicine*. 2001;110(9): 687-93.
41. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy*. 2005;60(5):565-82.
42. Caldwell JW, et al. Hypercalcemia in patients with disseminated coccidioidomycosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2004;327(1):15-8.
43. Richmond BW, Drake WP. Vitamin D, innate immunity, and sarcoidosis granulomatous inflammation: insights from mycobacterial research. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010;16(5):461-4.
44. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis - its value in present clinical practice. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1989;26:13-8.
45. Pertschuk LP, Silverstein E, Friedland J. Immunohistologic diagnosis of sarcoidosis. Detection of angiotensin-converting enzyme in sarcoid granulomas. *American Journal of Clinical Pathology*. 1981;75(3):350-4.
46. Loddenkemper R, 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. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten. *Sarcoidosis, Vasculitis & Diffuse Lung Diseases*. 1998;15(2):178-82.
47. Bunting PS, Szalai JP, Katic M. Diagnostic aspects of angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis. *Clin Biochem*. 1987;20:213–9.
48. H. Ahmadzai, P.S. Thomas, D. Wakefield. Laboratory Investigations and Immunological Testing in Sarcoidosis. In Y. Eishi editors. *Sarcoidosis, Croatia*. 2013:201-38.
49. Allen RK, Pierce RJ, Barter CE. Angiotensin-converting enzyme in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1992;9(1):54-9.
50. Tahmoush AJ, et al. CSFACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasculitis & Diffuse Lung Diseases*. 2002;19(3):191-7.
51. 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] / *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – v1–v58 doi:10.1136/thx.2008.101691
52. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review / S. H Beegle // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2013. – Vol. 7. – P. 325–338
53. Marder, W. *Advances in Immunosuppressive Therapy* [Text] / W. Marder, J.W. McCune // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. – 2007. – Vol. 28(4). – P. 398–417
54. Daien CI, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):883-886.

55. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):313-319.
56. M. Akahoshi. The Role of Type I IFN and TNF- $\alpha$  in the Pathogenesis of Sarcoidosis. In Y. Eishi, editor. *Sarcoidosis.* Croatia, 2013:35-50.
57. Baughman RP, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795-802.
58. Baeten D, van Hagen PM. Use of TNF blockers and other targeted therapies in rare refractory immune-mediated inflammatory diseases: evidence-based or rational? *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2067-2073.
59. Utz JP, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124(1):177-85.
60. Baughman RP, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest.* 2005;128(2):1062-47.
61. Conron M, Beynon HLC. Ketoconazole for the treatment of refractory hypercalcemic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:277-80.
62. Antifungal treatment in sarcoidosis - a pilot intervention trial. Tercelj M, Rott T, Rylander R. *Respir Med.* 2007 Apr;101(4):774-8.
63. Antifungal Treatment in Sarcoidosis - A Follow-up // M. Tercelj, B. Salobir, M. Zupancic, R. Rylander // *Chest.* 2011;140(4 Meeting Abstracts):619A.
64. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review / S. H. Beegle // *Drug Design, Development and Therapy.* – 2013. – Vol. 7. – P. 325–338
65. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society / A. U. Wells [et al] // *Thorax.* – 2008. – P. 1–58





