

Трудности на пути диагностики и лечения саркоидоза.

По материалам Конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита Пульмонологов

Саркоидоз представляет собой системное воспалительное заболевание, проявляющееся мультисистемным поражением различных органов. Заболеваемость в России составляет 27–47 человек на 100 тыс. человек. Диагноз саркоидоза ставится на основании 3 критериев: соответствующая клиническая и радиологическая картина; гистологически подтвержденная неказеифицирующаяся гранулема; отсутствие альтернативного диагноза. Терапия назначается в соответствии со стадией заболевания. У бессимптомных больных с I или II стадией саркоидоза лечение не показано ввиду высокой частоты спонтанной ремиссии. У больных с прогрессирующим течением болезни II и III стадии, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа, препаратами выбора являются глюкокортикостероиды. В качестве терапии второй линии используется метотрексат.

Ключевые слова: саркоидоз, гранулема, синдром Лефгрена, синдром Хеерфордта–Вальденстрема, ангиотензинпревращающий фермент, глюкокортикостероиды, метотрексат.

Difficulties in Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis. Based on Materials from the "Man and Medicine" Congress and the III Summit of Pulmonologists

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease, manifested by a multisystem lesion of various organs. The incidence in Russia is 27–47 people per 100 000 people. The diagnosis of sarcoidosis is based on 3 criteria: the corresponding clinical and radiological picture; histologically confirmed noncaseating granuloma; lack of an alternative diagnosis. Therapy is prescribed in accordance with the stage of the disease. In asymptomatic patients with stage I or II sarcoidosis, treatment is not indicated due to the high frequency of spontaneous remission. In patients with a progressive course of the disease (stage II and III), with severe symptoms or extrapulmonary manifestations that affect the function of the organ, the drugs of choice are glucocorticosteroids. Methotrexate is used as a second-line treatment option.

Keywords: sarcoidosis, granuloma, Löfgren syndrome, Heerfordt–Waldenström syndrome, angiotensin-converting enzyme, glucocorticosteroids, methotrexate.

В апреле 2019 г. в Москве состоялся XXVI Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство» и III Саммит Пульмонологов. Обсуждение последних новостей в области диагностики и лечения саркоидоза привлекло большое внимание специалистов в области терапии и пульмонологии.

Эпидемиология и факторы риска саркоидоза

Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО- α) [1].

Саркоидоз встречается во всем мире, поражает представителей как мужского, так и женского пола, всех рас и возрастов. По данным исследования 2012 г., в Москве соотношение мужчин и женщин составило 1:3, средний возраст мужчин составлял 42 года, а женщин – 53 года [2]. Результаты российских исследований демонстрируют, что заболеваемость саркоидозом в нашей стране составляет 27–47 человек на 100 тыс. человек. Выделяют 2 пика заболеваемости: в 20–39 лет и в 45–59 лет.

В рамках Конгресса «Человек и лекарство» были представлены результаты российского лонгитюдного исследования, свидетельствующие, что частота хронических форм саркоидоза увеличилась с 33% в 1968–1997 гг. до 72% в 1999–2017 гг., формирование дыхательной недостаточности I степени увеличилось с 35 до 52% за эти годы, а частота формирования дыхательной недостаточности II степени с 16 до 28%. Обращает на себя внимание также повышение частоты внелегочных проявлений с 31 до 48%. Эти данные свидетельствуют о важности своевременного выявления и лечения саркоидоза.

Факторы риска развития заболевания точно не установлены. По имеющимся данным, наибольшее значение в развитии саркоидоза принадлежит факторам внешней среды и генетической предрасположенности. Исследования геномных ассоциаций позволили выявить гены-кандидаты, в первую очередь связанные с иммунным ответом. Любопытно, что уже определены гены, ассоциированные с тяжестью течения саркоидоза и развитием саркоидоза в детском возрасте. Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза. Данная форма заболевания встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6 до 16,1%) с наибольшей частотой среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [3]. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляет 3,1% [4].

Потенциальными внешними факторами саркоидоза являются различные бактерии, микобактерии туберкулеза с измененными свойствами, которые при этом не вызывают развитие туберкулеза, пропионовокислые бактерии (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*), *Borrelia burgdorferi*. По имеющимся данным, фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза также может быть применение интерферонов и индукторов интерфероногенеза.

В настоящее время выделяют несколько видов саркоидоза: саркоидоз легких, саркоидоз лимфатических узлов, саркоидоз кожи, саркоидная артропатия, саркоидный миозит, саркоидный миокардит. Классификация внутригрудного саркоидоза основана на данных лучевого обследования. На стадии 0 отсутствуют изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, на стадии I происходит увеличение внутригрудных лимфатических узлов, однако паренхима

легких не изменена, на II стадии к увеличению внутригрудных лимфатических узлов присоединяются патологические изменения паренхимы легких, на III стадии развивается патология легочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов и для IV стадии характерен выраженный фиброз легких [1].

Диагностический путь при саркоидозе

В рамках пульмонологической сессии на Конгрессе «Человек и лекарство» обсуждались трудности диагностики саркоидоза. Саркоидоз следует предполагать у взрослых молодого или среднего возраста с необъяснимым кашлем, одышкой и конституциональными симптомами (слабость, снижение массы тела, лихорадка) [5]. Заметим, что у части пациентов саркоидоз имеет асимптомное течение и диагноз устанавливается только по результатам рентгенологического исследования. Говоря о клинической картине, необходимо отметить, что конституциональные симптомы встречаются у трети пациентов, примерно 50% пациентов отмечают респираторные симптомы – одышку, сухой кашель и боль в груди. Острый дебют узловой эритемы, ассоциированный с двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, полиартритом и лихорадкой, и в некоторых случаях, увеитом, известен как синдром Лефгрена. Другим классическим синдромом саркоидоза является синдром Хеерфордта–Вальденстрема – вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой и периодически параличом лицевого нерва [6].

Дифференциальный диагноз у больных саркоидозом очень обширный, учитывая отсутствие патогномичных симптомов и разнообразие клинических симптомов [1, 5]. Дифференциально-диагностический поиск предполагает исключение внешних факторов и токсинов (лекарственно-индуцированная гиперчувствительность, гранулема вокруг инородного тела, гиперсенситивная пневмония, пневмокоциоз), иммунодефицита (хроническая гранулематозная болезнь, общий вариабельный некласифицируемый иммунодефицит), инфекций (бактериальные (туберкулез, нетуберкулезная микобактериальная инфекция, бруцеллез), грибковые (аспергиллез, бластомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, *Pneumocystis jiroveci*), паразитарные (эхинококкоз, лейшманиоз, шистозоматоз, токсоплазмоз), вирусные (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), воспаления (бронхоцентрический гранулематоз, эозинофильный гранулематоз, лимфоцитарный интерстициальный пневмонит), злокачественных новообразований (лимфома, лимфоматоидный гранулематоз, гранулемы, подобные саркоидозу, обусловленные первичными опухолями или поражением региональных лимфатических узлов), васкулита (синдром Чарга–Стросса, гранулематоз с полиангиитом).

При подозрении на саркоидоз необходимо определить ряд лабораторных показателей: клинический анализ крови, креатинин, кальций, печеночные тесты, провести анализ на ВИЧ и туберкулез. Волнообразные изменения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или умеренное повышение наблюдается в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения глюкокортикостероидов (ГКС). Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам

(индекс Кребса). Тромбоцитопении при саркоидозе может свидетельствовать о поражении печени, селезенки и костного мозга, но требует проведения дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой. Гиперкальциемия при саркоидозе рассматривается как проявление активного саркоидоза, но встречается только у 5% пациентов, а вот гиперкальциурия встречается гораздо чаще (25%) и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция. Важно помнить, что кожная реактивность у пациентов с саркоидозом обычно снижена, поэтому тест на высвобождение интерферона-гамма *in vitro* более чувствителен, чем туберкулиновый кожный тест для поиска латентного туберкулеза [7, 8]. Из инструментальных методов обследования рекомендовано проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, спирометрии (определение ФЖЕЛ, ОФВ₁ и их соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ% и объемных скоростей), электрокардиографии (при выявлении нарушений ритма проводится мониторинг по Холтеру). Дополнительные тесты выполняются в зависимости от органов, вовлеченных в патологический процесс. Надежным методом оценки степени поражения легких является измерение диффузионной способности легких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DLco).

Согласно российским и международным рекомендациям, диагноз саркоидоза устанавливается при наличии 3 критериев: соответствующая клиническая и радиологическая картина; гистологически подтвержденная неказеифицирующаяся гранулема; отсутствие альтернативного диагноза. При этом у пациентов с типичными синдромами саркоидоза (синдром Лефгрена или синдром Хеерфордта–Вальденстрема) нет необходимости в выполнении биопсии, так как клиническая картина весьма специфична. У асимптомных пациентов с I стадией саркоидоза (двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов) без подозрения на инфекции или злокачественное новообразование не требуется проведение инвазивной биопсии, так как результаты данного исследования не повлияют на ведение пациента (пациенты нуждаются в наблюдении). В настоящее время рутинное определение специфических маркеров не показано в силу их недостаточной чувствительности и специфичности. Так, уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) может быть повышен у 75% пациентов, которые не получают терапии. Однако специфичность этого показателя невысокая, существует высокая межиндивидуальная вариабельность и уровень АПФ не коррелирует с тяжестью заболевания, что ограничивает его клиническую значимость [9].

Диагностика саркоидоза нередко представляет большую сложность для клиницистов. Так, при рентгенологическом обследовании встречается неспецифическая лимфаденопатия, чаще внутригрудная, признаки фиброза можно обнаружить только при поражении >15% площади легких. В условиях российской реальной клинической практики морфологическое исследование выполняется только у 20–75 больных и относительно редко проводится иммуногистохимическое исследование. В условиях клинической практики не всегда удается оценить функцию и состояние миокарда и редко оценивается функция легких при помощи DLco. Помимо этого, лабораторные показатели имеют низкую чувствительность и специфичность (так, например, СОЭ, С-реактивный белок, фибриноген, гамма-глобулины могут повышаться при сопутствующих заболеваниях).

Выбор оптимальной терапии у больных саркоидозом

Лекарственная терапия саркоидоза направлена на предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. В рамках Конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита Пульмонологов были подробно обсуждены принципы рациональной фармакотерапии саркоидоза у разных групп пациентов. Важно понимать, что выбор терапии во многом определяется стадией заболевания. Так, бессимптомным больным с I или II стадией саркоидоза лечение не показано ввиду высокой частоты спонтанной ремиссии [1]. У больных с прогрессирующим течением болезни II и III стадии, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии *lupus pernio*, терапией первой линии являются системные ГКС.

Результаты метаанализа, включавшего 13 исследований и 1066 пациентов, получавших системные кортикостероиды на протяжении от 6 до 24 мес. демонстрируют улучшение рентгенологической картины, однако глобальное улучшение, определяемое симптомами и легочной функцией, у больных с II или III стадией болезни, было не таким явным [10]. На настоящий момент не получено убедительных доказательств, что пероральная терапия ГКС уменьшает смертность, имеет долгосрочный эффект в отношении симптомов, легочной функции, рентгенологических признаков или прогрессии заболевания. Тем не менее, кортикостероиды остаются основными препаратами у больных с прогрессирующим саркоидозом II или III стадии и тяжелыми внелегочными проявлениями, на основании экспертного мнения и данных клинической практики [1]. Следует помнить, что у больных, получавших ГКС и закончивших их прием, чаще развиваются обострения (30–80%), чем у не получавших стероидную терапию. У бессимптомных больных при применении ГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать качество жизни пациента, чем проявления саркоидоза. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что терапия преднизолоном ассоциирована с высоким риском нежелательных явлений. Так, при продолжительности терапии менее 30 дней, значительно повышается риск развития сепсиса (относительный риск 5) венозной тромбоэмболии (относительный риск 3) и переломов (относительный риск 2) [11]. В недавно опубликованном исследовании продемонстрировано, что терапия преднизолоном ассоциирована с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений [12].

По имеющимся данным, ингаляционные ГКС в лечении саркоидоза не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии ввиду того, что саркоидоз представляет собой системное, а не только легочное заболевание. Сочетание ингаляционных ГКС и бронхолитиков применяют только при доказанном по данным спирометрии бронхообструктивном синдроме.

Правила диспансерного наблюдения пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе саркоидозом, стали важной темой для обсуждения на Конгрессе «Человек и лекарство». Больные с впервые выявленным саркоидозом нуждаются в наблюдении каждые 3 мес., во 2-й год – каждые 6 мес., в последующие годы в случае стабилизации процесса – 1 раз в год. При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 мес. в течение 2 лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год [1]. У пациентов следует оценивать клинический ответ

на терапию и возможное прогрессирование заболевания на основе симптомов, легочной функции и рентгенографии грудной клетки. Следует отметить, что надежных биомаркеров (включая, сывороточный уровень АПФ), позволяющих оценить ответ на терапию, не существует. При каждом визите, врачу необходимо оценить наличие побочных эффектов ГКС, в частности, повышение массы тела, остеопороз, сахарный диабет, артериальную гипертензию, миопатию, оппортунистические инфекции. Рецидивы на фоне терапии встречаются достаточно редко и обычно происходят через 2–6 мес. после отмены ГКС, но редко после 3 лет саркоидоза без симптомов.

В качестве терапии второй и третьей линии у больных с легочным саркоидозом используют метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, биологические препараты (инфликсимаб и адалимумаб) и кортикотропин. Данные препараты используют у пациентов, рефрактерных к стероидам, при развитии выраженных нежелательных явлений на фоне стероидов, у пациентов, которые отказываются от стероидной терапии.

Саркоидоз рассматривается как рефрактерный к ГКС, если отмечается прогрессирование болезни несмотря на умеренные дозы преднизолона (10–15 мг/сут) или частые обострения. Препараты второй линии обычно используются в комбинации с преднизолоном, хотя рекомендации по времени начала терапии, дозам и длительности терапии весьма ограничены. Результаты Кокрейновского обзора, оценивающего эффективность иммуносупрессивной и цитотоксической терапии у больных с легочным саркоидозом, говорят об ограниченной эффективности препаратов [13]. Согласно экспертному мнению, метотрексат является препаратом выбора для второй линии. При назначении метотрексата также стоит помнить о потенциальных побочных эффектах. Так, в недавно опубликованном исследовании было показано, что применение метотрексата ассоциировано с нарушением целостности ДНК в сперме. Данные результаты поддерживают текущие клинические рекомендации, согласно которым метотрексат не следует назначать мужчинам до наступления отцовства [14]. По данным другого исследования, метотрексат фигурирует в качестве препаратов, ассоциированных с высокой частотой развития лекарственно-индуцированных интерстициальных поражений легких [15].

Частота и прогностическая значимость внелегочных проявлений при хроническом саркоидозе варьирует в зависимости от поражаемого органа или системы. Так, частота поражения сердца составляет 2–18%, поражения центральной и периферической нервной системы составляют 5–10% и 7–12%, соответственно, поражения органа зрения – 25–36%, почек – 15–30%, кожи, если речь идет о специфических поражениях, то 12–36%, если о неспецифических, то 18–46%. У 3–5% с хроническим саркоидозом поражается щитовидная железа, у 66–80% – печень, у 20–40% – селезенка, у 24–30% – периферические лимфатические узлы, в 12–26% случаев встречается поражение внутрибрюшных лимфатических узлов и в 10–15% случаев – поражение лимфатических узлов забрюшинного пространства. Следует отметить, что в большинстве случаев прогностическая значимость такого поражения негативная, за исключением неспецифических поражений кожи и поражения печени и селезенки.

Прогноз у пациентов с саркоидозом

Примерно у 2/3 пациентов происходит спонтанная ремиссия саркоидоза, однако у 10–30% пациен-

тов саркоидоз имеет хроническое или прогрессирующее течение. На ранних стадиях заболевания частота развития ремиссии высокая и достигает 50–90% в течение двух первых лет. Например, у пациентов с синдромом Лефгрена прогноз очень благоприятный, частота спонтанной ремиссии достигает 80% обычно в течение нескольких месяцев. Отмечено, что у африканцев заболевание протекает тяжелее и хроническое течение встречается чаще, чем у представителей белой расы. Обращает на себя внимание, что у радиологическая стадия саркоидоза обратно коррелирует с вероятностью спонтанного разрешения. Так, на стадии I частота спонтанной ремиссии достигает 55–90%, на II стадии – 40–70%, на III стадии – от 10 до 20%, на IV стадии, когда речь идет о легочном фиброзе, – от 0 до 5%.

Смертность от саркоидоза составляет менее 5%. В США смерть по большей части обусловлена прогрессирующей легочной или сердечной недостаточностью, тогда как в Швеции или Японии лидирующей причиной смерти является поражение миокарда [16, 17].

Заключение

Саркоидоз представляет собой хроническое заболевание, при котором в воспалительный процесс вовлекаются легкие, внутригрудные лимфатические узлы и другие органы. Диагностика и лечение саркоидоза стали темой для научной дискуссии на Конгрессе «Человек и лекарство» и III Саммите Пульмонологов. Диагноз саркоидоза строится на 3 критериях: соответствующая клиническая и радиологическая картина; гистологически подтвержденная неказеифицирующаяся гранулема; отсутствие альтернативного диагноза. Терапия назначается в соответствии со стадией заболевания. У больных с прогрессирующим течением болезни II и III стадии, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа, препаратами выбора являются глюкокортикостероиды.

В рамках Конгресса «Человек и лекарство» проходила апробация клинических алгоритмов ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. В настоящее время одобрены и доступны для использования в клинической практике алгоритмы по диспепсии, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, стабильной ишемической болезни сердца, табачной зависимости, сахарному диабету 2 типа, острому и рецидивирующему циститу, острому среднему отиту, острому и рецидивирующему тонзиллофарингиту, острому бронхиту, острому и хроническому риносинуситу и вакцинапрофилактике.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации. Саркоидоз. 2019. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Sarkoidoz. 2019. [in Russian]
2. Русаков Н.В., Мухин Н.А., Брико Н.И. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. Гигиена и санитария. – 2012. – № 4. – С. 16–18. / Rusakov N.V., Mukhin N.A., Briko N.I.

- Osobennosti rasprostraneniya sarkoidoza v usloviyakh Moskvy. Gigena i sanitariya. 2012; 4: 16–18. [in Russian]
3. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review. *Respir Med.* 2019; 149: 36–41.
 4. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста. *PMЖ.* – 2018. – № 10 (1). – С. 16–20. / VizeI' I.Jyu., Shmelev E.I., VizeI' A.A., Ganibaeva G.S. Sravnenie vnov' vyavlennykh bol'nykh sarkoidozom molodogo i starshego vozrasta. *RMZh.* 2018; 10 (1): 16–20. [in Russian]
 5. Soto-Gomez N., Peters J.I., Nambiar A.M. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *Am Fam Physician.* 2016 May 15; 93 (10): 840–848.
 6. Dua A., Manadan A. Images in clinical medicine. Heerfordt's syndrome, or uveoparotid fever. *N Engl J Med.* 2013; 369 (5): 458.
 7. Gupta D., Kumar S., Aggarwal A.N., Verma I., Agarwal R. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011; 28 (2): 95–101.
 8. Milman N., Сььborg B., Svendsen C.B., Andersen A.B. Quantiferon test for tuberculosis screening in sarcoidosis patients. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43 (9): 728–735.
 9. Shorr A.F., Torrington K.G., Parker J.M. Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med.* 1997; 91 (7): 399–401.
 10. Paramothayan N.S., Lasserson T.J., Jones P.W. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2: CD001114.
 11. Waljee A.K., Rogers M.A., Lin P., Singal A.G., Stein J.D., Marks R.M., Ayanian J.Z., Nallamothu B.K. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017; 357: j1415.
 12. Lloyd M., Karahalios A., Janus E., Skinner E.H., Haines T., De Silva A., Lowe S., Shackell M., Ko S., Desmond L., Karunajeewa H. Improving Evidence-Based Treatment Gaps and Outcomes in Community-Acquired Pneumonia (IMPROVE-GAP) Implementation Team at Western Health. Effectiveness of a Bundled Intervention Including Adjunctive Corticosteroids on Outcomes of Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Stepped-Wedge Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2019; 179 (8): 1052–1060.
 13. Paramothayan S., Lasserson T.J., Walters E.H. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD003536.
 14. Ley D., Jones J., Parrish J., Salih S., Caldera F., Tirado E., Leader B., Saha S. Methotrexate Reduces DNA Integrity in Sperm From Men With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2018; 154 (8): 2064–2067.e3.
 15. Skeoch S., Weatherley N., Swift A.J., Oldroyd A., Johns C., Hayton C., Giollo A., Wild J.M., Waterton J.C., Buch M., Linton K., Bruce I.N., Leonard C., Bianchi S., Chaudhuri N. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2018; 7 (10): 356.
 16. Swigris J.J., Olson A.L., Huie T.J., Fernandez-Perez E.R., Solomon J., Sprunger D., Brown K.K. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (11): 1524–1530.
 17. Morimoto T., Azuma A., Abe S., Usuki J., Kudoh S., Sugisaki K., Oritsu M., Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008; 31 (2): 372–379.