

## Н. А. Власова ЭФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВІВ САРКОІДОЗУ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фізичної і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

### ЭФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ

Н. А. Власова

Резюме

Одной из наиболее серьезных проблем в ведении больных саркоидозом легких являются рецидивы. Установлена связь частоты рецидивов саркоидоза с фактом предшествующей длительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС), что ставит под сомнение целесообразность их применения в лечении рецидивов саркоидоза у больных, длительно принимавших препараты этой группы в основном курсе терапии. Сведения литературы и результаты собственных исследований, свидетельствующие о значительном меньшем количестве рецидивов саркоидоза после иммуносупрессивной терапии метотрексатом (MTX), составили основу для проведения данной работы.

**Цель исследования:** изучение эффективности применения метотрексата в лечении больных с рецидивами саркоидоза легких.

**Материал и методы.** Обследовано 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин в возрасте от 36 до 54 лет) с рецидивами саркоидоза, выявленными в течение 12 месяцев после завершения основного курса лечения метилпреднизолоном (МП) с достижением клинического излечения. MTX назначали в дозе 15 мг/нед под еженедельным контролем количества лейкоцитов, тромбоцитов и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) крови. Лечение проводили до достижения клинического излечения, верифицированного результатами компьютерной томографии (КТ) легких. В качестве основного критерия оценки эффективности терапии были использованы отдаленные результаты применения MTX, а именно — частота повторных рецидивов в течение 12 мес диспансерного наблюдения после окончания терапии MTX. Группу сравнения составили 33 пациента (мужчин — 14, женщин — 19 в возрасте от 30 до 58 лет) с рецидивами саркоидоза после проведения ГКС-терапии, которым в качестве лечения было назначено традиционное лечение МП в стартовой дозе 24 мг/сут. Лечение продолжали до достижения клинического излечения с верификацией данными КТ. После этого изучали отдаленные результаты лечения с оценкой частоты повторных рецидивов через 6 и 12 мес наблюдения. Наряду с этим проводили сравнение частоты побочных эффектов лечения МП и MTX. Уровень статистической значимости отличий сравниваемых величин определяли с помощью точного критерия Фишера.

**Результаты.** Группы больных достоверно не отличались по частоте побочных эффектов терапии (16,7 % после лечения MTX и 21,2 % после терапии МП). Вместе с тем частота повторных рецидивов саркоидоза после лечения MTX (25,0 %) была достоверно меньше аналогичного показателя в группе больных с лечением МП (57,6 %;  $p = 0,01993$ ).

**Вывод.** Применение метотрексата в дозе 15 мг/нед в лечении больных с рецидивами саркоидоза легких позволяет уменьшить частоту повторных рецидивов более чем в два раза по сравнению с аналогичным показателем у больных с традиционным лечением метилпреднизолоном в стартовой дозе 24 мг/сут.

**Ключевые слова:** саркоидоз легких, рецидивы, метотрексат, метилпреднизолон.

Укр. пульмонол. журнал. 2021;29(4):24–29.

Власова Наталія Анатоліївна

ДУ «Національний інститут фізичної і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Завідувачка відділення

диференційної діагностики туберкульозу та НЗЛ

Вул. М. Амосова, 10, 03038, м. Київ

Тел.: +380975516615, vlasovanatalia2016@gmail.com

### EFFECTIVENESS OF METHOTREXATE IN MANAGEMENT OF PULMONARY SARCOIDOSIS RELAPSES

N. A. Vlasova

Abstract

Relapses are one of most urgent problems of treatment in pulmonary sarcoidosis patients. There have been demonstrated the correlation between the rate of pulmonary sarcoidosis relapses and previous long-term glucocorticosteroid (GCS) therapy. This makes a feasibility of GCS administration in patients with relapsing disease doubtful. Literature data and author's clinical experience considering lower incidence of sarcoidosis relapses after the use of immunosuppressive drugs such as methotrexate (MTX) were the rationale for this study.

**Aim:** to study the efficacy of MTX in treatment of patients with the relapses of pulmonary sarcoidosis.

**Material and methods.** We examined 12 patients (5 males and 7 females, 36-54 years of age) with relapses of pulmonary sarcoidosis, revealed within 12 months after successful completion of main course of methylprednisolone (MP) therapy (clinical cure). MTX was prescribed in dose of 15 mg/week under monthly control of white blood cells and platelets count and alanine aminotransferase (ALT) serum level. Therapy has been stopped after the complete cure, confirmed by lung computed tomography (CT). The primary endpoint was the long-term outcomes of MTX use – the rate of repeated relapses during 12 months follow-up period following MTX discontinuation. The control group was comprised of 33 patients (males 14, females 19, 30-58 years of age) with relapses of pulmonary sarcoidosis after completion of GCS therapy, treated with MP at initial dose of 24 mg/day. Therapy has been stopped after the complete cure, confirmed by lung CT. The long-term outcomes were assessed at 6 and 12 months of follow-up. Additionally, incidence of adverse reactions was compared between groups. Exact Fisher's test was used to determine the differences between studied variables.

**Results.** No significant differences were found in rate of adverse reactions between study groups (16,7 % in MTX vs 21,2 % in MP group). At the same time the rate of repeated relapses was lower in MTX than in MP group (25 % vs 57,6 %, respectively,  $p=0,01993$ ).

**Conclusion.** Use of MTX 15 mg/week in patients with relapses of pulmonary sarcoidosis was associated with less frequent repeated relapses in comparison with conventional use of MP at starting dose 24 mg/day.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, relapse, methotrexate, methylprednisolone.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(4):24–29.

Natalia A. Vlasova

SO "National Institute of pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine"

Chief of department of differential diagnosis

of tuberculosis and non-specific lung diseases

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel.: +380975516615, vlasovanatalia2016@gmail.com

Саркоїдоз належить до достатньо розповсюджених захворювань — у Франції, Німеччині та Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз [1, 2]. За узагальненими статистичними даними, частота саркоїдозу у світі становить 20 випадків на 100 тис. населення (в США і Європі в середньому від 10 до 40 випадків). Захворюваність коливається від 1 до 7 випадків на 100 тис. населення [3].

В Україні щорічно реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу органів дихання, а кількість хворих з активною формою захворювання досягає 2500 [4].

Однією з найбільш серйозних проблем у веденні хворих на саркоїдоз легень є рецидиви. За даними різних авторів, рецидиви спостерігаються у 15–68 % хворих з хронічною формою захворювання [5]. Настільки значний розкид показників пов'язаний з багатьма факторами: формою і стадією процесу, режимом і методом лікування, супутніми фоновими захворюваннями і т.д. Не останню роль відіграє тривалість спостереження – чим довше спостереження, тим частіше вдається зареєструвати рецидив [6].

Дані літератури про зв'язок частоти рецидивів саркоїдозу з фактом попередньої тривалої глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії [7–10] ставлять під сумнів доцільність застосування ГКС у лікуванні рецидивів саркоїдозу у хворих, які тривало приймали препарати цієї групи в основному курсі терапії.

Проблема незадовільних віддалених результатів ГКС-терапії є основною причиною підвищеної уваги до препаратів альтернативної терапії, перш за все — до метотрексату (MTX).

Результати ретроспективного вивчення ефективності та переносимості MTX у хворих на саркоїдоз легень, проведеного Fang C. et al. [12], показали гарну клінічну відповідь на терапію MTX у 80 % пацієнтів при низькій частоті рецидивів (4,1 %) після закінчення лікування.

В великому ретроспективному дослідженні Vaughn R. P. et al. [13] було проведено вивчення гематологічної та гепатотоксичної дії MTX в дозі 10 мг на тиждень у 607 хворих на саркоїдоз за більш ніж 6-річний період. Лейкопенія і підвищення трансаміназ печінки виявлялися приблизно в 10 % випадків. Важка лейкопенія виявлена тільки в одного пацієнта. Підвищення трансаміназ більш ніж в три рази від верхньої межі норми спостерігалася тільки у дев'яти пацієнтів. Застосування MTX було досить ефективним не тільки в оцінці найближчих, а й віддалених результатів — частота рецидивів не перевищувала 20 %.

У 2021 році в журналі «Diagnostics» (Basel) були опубліковані результати порівняльного дослідження ефективності та безпеки метотрексату і метилпреднізолону в оцінці найближчих і віддалених результатів у 143 хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень, що проведено в Національному інституті фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України (Київ) за участю авторки статті [11]. Аналіз результатів показав, що імуносупресивна терапія MTX (10–15 мг/тиждень) достовірно не відрізняється від ГКС-терапії метилпреднізолоном за частотою випадків успішного завершення лікування. Однак при використанні MTX значно знижується частота

резистентності до лікування, а також частота рецидивів (з 43,3 % до 8,3 %; Chi square = 9,450, p = 0,003).

Дані літератури та результати власних досліджень, які свідчать про значно меншу кількість рецидивів саркоїдозу після імуносупресивної терапії, стали основою для проведення даної роботи, метою якої було вивчення ефективності застосування метотрексату в лікуванні хворих з рецидивами саркоїдозу легень.

### Матеріали та методи

Обстежено 12 пацієнтів (5 чоловіків і 7 жінок у віці від 36 до 54 років) з рецидивами саркоїдозу, виявленими протягом 12 місяців після завершення основного курсу лікування метилпреднізолоном з досягненням клінічного вилікування.

Клінічні прояви рецидиву саркоїдозу у вигляді респіраторних симптомів спостерігалися тільки в 4 (33,3 %) випадках, в зв'язку з цим діагностика активізації процесу проводилася при диспансерному обстеженні за даними комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини — КТ ОГП: (виникнення нових ділянок дисемінації паренхіми легень та збільшення прикореневих або медіастинальних лімфатичних вузлів).

Результати раніше проведених досліджень [13] свідчили про те, що збільшення дози MTX з 10 до 15 мг/тиждень обумовлює прискорення темпів регресії саркоїдозу, поліпшення показників ефективності лікування і не надає достовірного впливу на частоту серйозних побічних ефектів.

В зв'язку з цим MTX призначали в дозі 15 мг/тиждень під щомісячним контролем кількості лейкоцитів, тромбоцитів і аланінамінотрансферази (АЛТ) крові. Лікування проводили до досягнення клінічного вилікування, верифікованого за результатами КТ (рис. 1).

В якості основного критерію оцінки ефективності терапії були використані віддалені результати застосування метотрексату, а саме: частота повторних рецидивів протягом 12 міс диспансерного спостереження після закінчення терапії метотрексатом.

Групу порівняння склали 33 пацієнта (чоловіків — 14, жінок — 19 у віці від 30 до 58 років) з рецидивами саркоїдозу після проведення ГКС-терапії метилпреднізолоном, яким в якості лікування було призначено традиційне лікування метилпреднізолоном в дозі 24 мг/добу протягом 4 тижнів з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 10 днів до підтримуючої — 6 мг / сут.

Лікування продовжували до досягнення клінічного вилікування з верифікацією даними КТ. Після цього вивчали віддалені результати лікування з оцінкою частоти повторних рецидивів через 6 і 12 міс спостереження. Поряд з цим проводили порівняння частоти побічних ефектів лікування метилпреднізолоном і метотрексатом.

Рівень статистичної значущості відмінностей порівнюваних величин визначали за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact test).

### Результати

Результати дослідження, представлені в таблиці, свідчать про те, що групи хворих достовірно не відрізнялися по частоті побічних ефектів терапії. Разом з тим

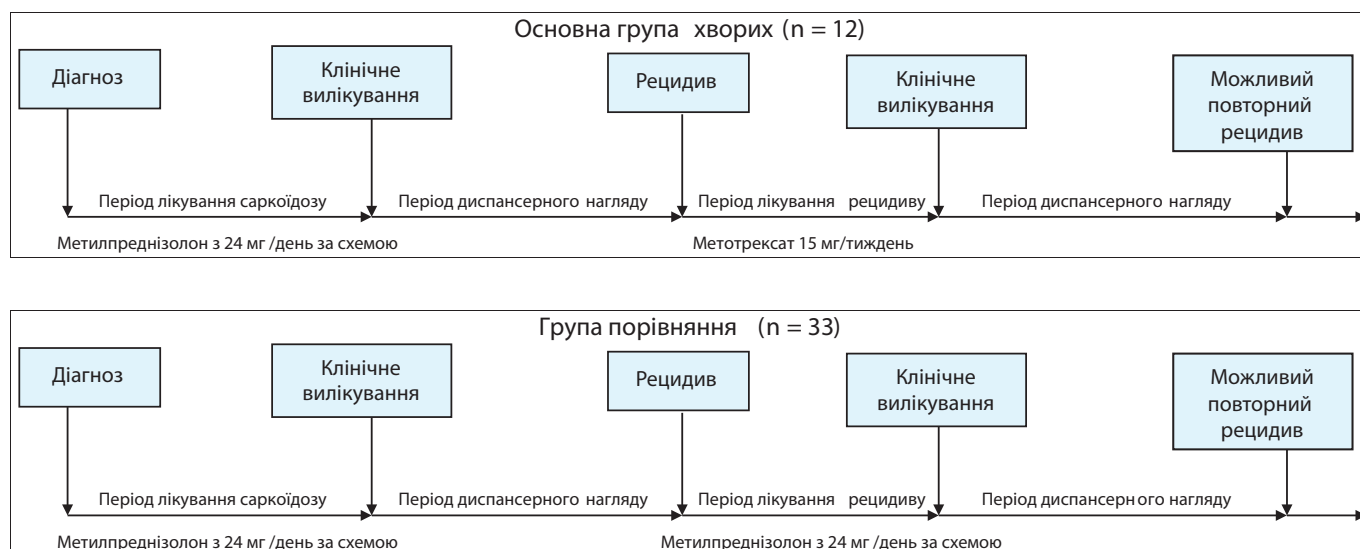


Рис. 1. Дизайн дослідження

аналіз віддалених результатів показав безсумнівні переваги лікування рецидивів з використанням метотрексату — частота повторних рецидивів захворювання зменшилася більш ніж в два рази в порівнянні з аналогічним показником в групі хворих з традиційним лікуванням метилпреднізолоном.

Таблиця

#### Переносимість та ефективність застосування метотрексату в лікуванні рецидивів саркоїдозу легень

Показник	Групи хворих				p
	Основна (метотрексат) n = 12		Група порівняння (метилпреднізолон) n = 33		
	абс.	%	абс.	%	
Побічні ефекти терапії	2	16,7	7	21,2	> 0,05
Повторні рецидиви протягом 12 місяців після закінчення лікування	3	25,0	19	57,6	0,01993*

Примітка: \* — відмінність статистично достовірна

Результати ілюструє опис двох клінічних випадків.

#### Клінічний випадок 1

Пацієнт Б., 1989 року народження (амб. карта № 9872, ІХ № 5418), 26.01.2015 р. звернувся в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» на консультацію з Івано-Франківської обласної лікарні для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

Скарг не пред'являв.

Анамнез захворювання. У грудні 2014 року під час профілактичного огляду були виявлені зміни на флюорограмі. В Івано-Франківській обласній лікарні був дообстежений – на оглядовій рентгенограмі та комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини було виявлено збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, наявність дрібновузликової дисемінації.

Анамнез життя. У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Зазначає часті бронхіти в анамнезі. Ніколи не

палив. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання — кіфосколіоз.

Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла — 36,6 °С. ЧДР — 17 в хв. ЧСС — 72 в хв. АТ — 120/75 мм рт. ст. Аускультация – дихання жорстке, хрипи не вислуховуються. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

КТ ОГП від 23.01.15 (рис. 2, зліва): білатерально в легенях, переважно в середніх легеневицях, визначається дрібновузликова дисемінація. Збільшені бронхопультмональні лімфатичні вузли з обох сторін до 2,2–2,3 см в діаметрі, паратрахеальні справа — до 2,0 см в діаметрі. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, II стадія.

Бодіплетизмографія від 30.01.15: TLC — 108,2 % від належного, RV — 111,2 %, RV/TLC — 101,2 %, VC — 106,6 %, FEV<sub>1</sub> — 107,8 %, FVC — 109,3 %, FEV<sub>1</sub>/FVC — 81,4 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

Дифузійна здатність легень від 30.01.15: DLCO — 72,0 %. Показник в межах норми.

Вміст іонізованого кальцію в крові — 1,31 ммоль/л (показник незначно підвищений).

Газовий склад крові від 27.01.15: PaCO<sub>2</sub> — 34 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> — 70 мм рт. ст., SaO<sub>2</sub> — 94 %.

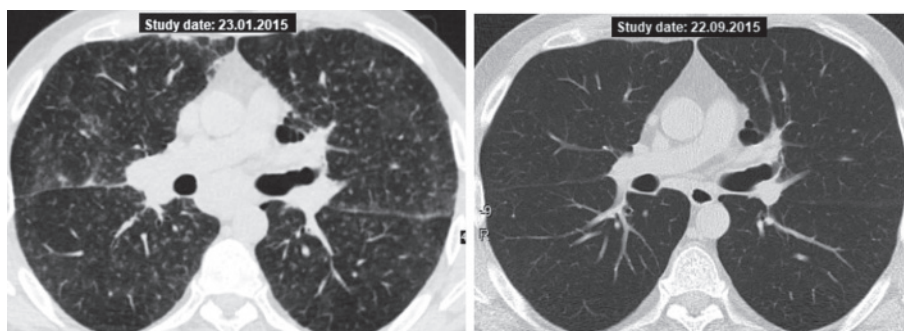
Хворому встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, вперше виявлений.

Призначено ГКС терапія: метилпреднізолон по 24 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 6 мг на добу. Повторні візити в НІФП кожні 3 місяці.

На наступних візитах відзначалася регресія саркоїдозу зі зменшенням щільності легеневої дисемінації і розмірів прикореневицх і медіастинальних лімфатичних вузлів, а через 8 міс ГКС-терапії — повна нормалізація КТ-даних (рис. 2 праворуч).

22.09.2015 р. (8 місяців ГКС-терапії).

На момент огляду скарг не має.



**Рис. 2.** – КТ хворого Б., 26 років. Зліва – до лікування, праворуч – через 9 міс ГКС-терапії: нормалізація КТ-даних

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 3 приймав метилпреднізолон в дозі 6 мг /добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла — 36,7 °С. ЧДР — 17 в хв. ЧСС — 70 в хв. АТ — 123/71 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 22.09.2015 (рис. 2, праворуч): легеневі поля прозорі, без вогнищево-інфільтративних змін. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце — в межах норми. Висновок: КТ-ознак вогнищево-інфільтративних і об'ємних утворень легенів і середостіння не виявлено.

Клінічний діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічного вилікування.

Пацієнту рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до повної відміни. Диспансерні візити — через 6, 12 і 24 міс.

23.08.2016 Візит D2 (11 міс після завершення ГКС-терапії).

Пацієнт звернувся в клініку дещо раніше призначеного терміну в зв'язку з появою скарг на кашель, сухий або з виділенням незначної кількості слизистого харкотиння, відчуття дискомфорту в грудній клітині.

Об'єктивно: шкіра звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла — 36,7 °С. ЧДР — 17 в хв. ЧСС — 76 в хв.

АТ — 124/70 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

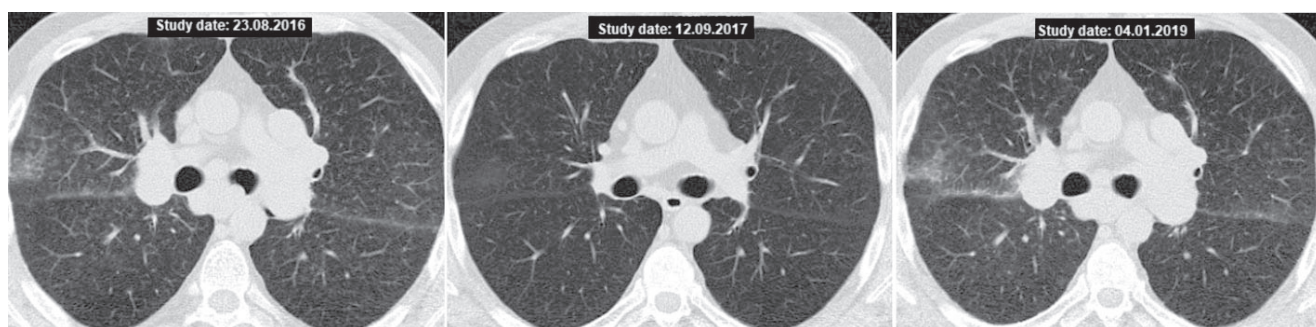
КТ ОГП від 23.08.16 (рис. 3, ліворуч): білатерально в легенях, переважно в середніх легеневицях, визначаються численні дрібні вузлики, розмірами 2–3 мм, які місцями мають зливний характер, на тлі посиленого, сітчасто-деформованого легеневого рисунку за рахунок ущільнення міжчасточкових перетинок. Збільшені бронхопультмональні лімфатичні вузли з обох сторін до 2,0–2,4 см в діаметрі. У середостінні лімфатичні вузли пара-трахеальної, парааортальної, бронхопультмональної груп мають розміри від 5 до 8 мм в діаметрі (не збільшені). Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, II стадія, рецидив.

Спірометрія: VC — 112,2 %, FEV<sub>1</sub> — 112,6 %, FVC — 117,4 %, FEV<sub>1</sub>/FVC — 81,1 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми, однак дещо погіршилися в порівнянні з попереднім візитом.

Клінічний діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, рецидив.

Пацієнту призначено повторний курс ГКС терапії: метилпреднізолон 24 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 6 мг на добу.

ГКС-терапія була успішною і через 12 місяців було досягнуто клінічне вилікування (рис. 3, в центрі), проте через 12 міс диспансерного спостереження стан хворого знову погіршився, при КТ-дослідженні діагностовано повторний рецидив (рис. 3, праворуч).



**Рис. 3.** КТ хворого Б., 26 років. Зліва – перший рецидив; в центрі – клінічне одужання після ГКС-терапії, праворуч – повторний рецидив через 1 рік.

### Клінічний випадок 2

Пацієнт Д., 1982 року народження (амб. карта АК002261-2015) звернувся в ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» на консультацію з Черкаської обласної лікарні для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

На момент надходження скарги на сухий кашель, задишку під час звичної фізичного навантаження, болі в суглобах.

Анамнез захворювання. Суб'єктивні прояви хвороби з'явилися 3 місяці тому, звернувся до дільничного лікаря, який направив на рентгенографію легенів. На знімку була виявлена прикоренева лімфаденопатія, для уточнення діагнозу пацієнт був направлений в Інститут.

Анамнез життя. Зазначає часті вірусні інфекції в анамнезі. Ніколи не палив, професійних шкідливих факторів не було. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає.

КТ ОГП від 26.11.2015 (рис. 4, ліворуч): Білатерально, переважно в середніх і верхніх зонах легеневої поліви визначаються ділянки дрібновузликаної дисемінації, іноді зливного характеру. Помірне симетричне збільшення прикореневої лімфатичної групи праворуч. Бронхи прохідні. Висновок: саркоїдоз легень, II стадія, вперше виявлений.

Спірографія та дифузійна здатність легенів від 28.11.15 – суттєвих порушень не виявлено: VC — 94,2 %, FVC — 91,9 %, FEV1 — 79,9 %, MEF 75–25 – 36,3 %, DLCO — 70,0 %; Va — 92,4 %.

Призначена ГКС терапія: метилпреднізолон по 24 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 6 мг на добу. Повторні візити в НІФП кожні 3 місяці.

На наступних візитах відзначалася регресія саркоїдозу зі зменшенням щільності легеневої дисемінації і розмірів прикореневої і медіастинальної лімфатичної вузлів, а через 12 міс ГКС-терапії — нормалізація КТ-даних (рис. 4, праворуч).

Диспансерне спостереження здійснювалося з КТ-контролем через 6 і 12 місяців після закінчення курсу ГКС-терапії — негативної динаміки клінічних і радіологічних даних не спостерігалось.

У грудні 2017 роки знову став відзначати сухий кашель, задишку, але активно звернувся за консультацією тільки в травні 2018 року.

На КТ від 16.05.2018 (рис. 5, зліва) відзначені ознаки рецидиву саркоїдозу легень — нові ділянки дисемінації паренхіми і двостороння прикоренева лімфаденопатія.

Хворому була призначена імуносупресивна терапія метотрексатом в дозі 15 мг/тиждень і через 7 міс лікування досягнуто клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних (рис. 5, в центрі).

На двох диспансерних візитах через 6 міс і 1 рік після закінчення курсу лікування метотрексатом (рис. 5, праворуч) ознак активізації процесу в легенях не встановлено.

### Висновок

Порівняльний аналіз віддалених результатів лікування хворих з рецидивами саркоїдозу легень метилпреднізолоном у стартовій дозі 24 мг на добу та метотрексатом по 15 мг на тиждень показав безсумнівні переваги лікування рецидивів з використанням метотрексату — частота повторних рецидивів захворювання зменшилася більш ніж в два рази ( $p = 0,01993$ ) в порівнянні з аналогічним показником в групі хворих з традиційним лікуванням метилпреднізолоном.

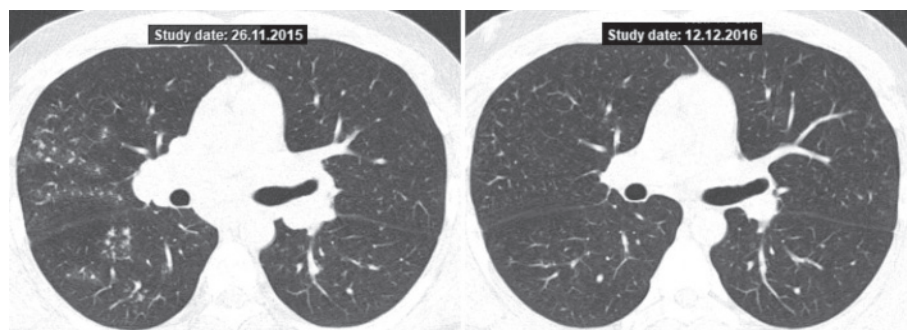


Рис. 4. КТ хворого Д., 33 роки. Зліва – до лікування, праворуч – через 12 міс ГКС-терапії: нормалізація КТ-даних

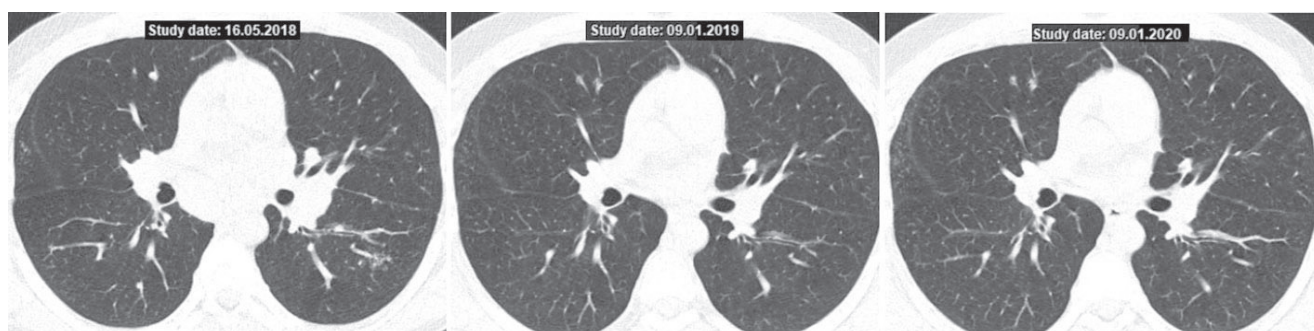


Рис. 5. КТ хворого Д., 33 роки. Зліва – до лікування, в центрі – клінічне одужання після терапії метотрексатом, праворуч – нормальна КТ-картина через 12 міс після закінчення імуносупресивної терапії на другому диспансерному візиті

## ЛІТЕРАТУРА

1. Valeyre D, Freynet O, Dion G. Epidemiology of interstitial lung diseases. *Presse Med.* 2010;39(1):53–59.
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16:38–42.
3. Erdal BS, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106:893–899.
4. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гуменюк ГЛ. Саркоидоз органів дихання: епідеміологія, структура больових, результати лікування. *Укр. терапевт. журн.* 2014;(2):95–100.
5. Wells AU, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63:v.1–v.58.
6. Визель АА. Саркоидоз : монографія. Москва: Издательский холдинг «Атмосфера». 2010;416с.
7. Johns CJ. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986;465:702–712.
8. Gottlieb JE, et al. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
9. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis.* 1998;15:52–58.
10. Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis : A Guide for the practicing clinician.* Humana Press, brand of Springer. 2014;65–78.
11. Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019;36:217–227.
12. Baughman RP, Cremers JP, Harmon M, et al. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020;37:1–10.
13. Gavrysyuk V, Merenkova I, Dziublyk Y, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate and Methylprednisolone in a Comparative Assessment of the Primary and Long-Term Outcomes in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Diagnostics.* 2021;11(7):1289.

## REFERENCES

1. Valeyre D, Freynet O, Dion G. Epidemiology of interstitial lung diseases. *Presse Med.* 2010;39(1):53–59.
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16:38–42.
3. Erdal BS, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106:893–899.
4. Gavrysyuk VK, Merenkova YeA, Gumenyuk GL. Sarkoidoz organov dykhaniya: epidemiologiya, struktura bolnykh, rezultaty lecheniya (Respiratory sarcoidosis: epidemiology, patient structure, treatment results). *Ukr. terapevt. zhurn.* 2014;(2):95–100.
5. Wells AU, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63:v.1–v.58.
6. Vazel AA. Sarkoidoz: monografiya (Sarcoidosis: monograph). Moskva: Izdatel'skiy kholding «Atmosfera». 2010;416p.
7. Johns CJ. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986;465:702–712.
8. Gottlieb JE, et al. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
9. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis.* 1998;15:52–58.
10. Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis : A Guide for the practicing clinician.* Humana Press, brand of Springer. 2014;65–78.
11. Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019;36:217–227.
12. Baughman RP, Cremers JP, Harmon M, et al. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020;37:1–10.
13. Gavrysyuk V, Merenkova I, Dziublyk Y, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate and Methylprednisolone in a Comparative Assessment of the Primary and Long-Term Outcomes in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Diagnostics.* 2021;11(7):1289.