

**В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Н. Д. Морська, Н. В. Пендальчук,  
А. І. Ячник, Н. А. Власова, О. В. Страфун, О. В. Биченко**  
**РЕФРАКТЕРНИЙ САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ:  
ВИЗНАЧЕННЯ, КРИТЕРІЇ ДІАГНОЗУ, ПОШИРЕНІСТЬ**

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

**РЕФРАКТЕРНИЙ САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ:  
ВИЗНАЧЕННЯ, КРИТЕРІЇ ДІАГНОЗУ, ПОШИРЕНІСТЬ**

**В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Н. Д. Морська,  
Н. В. Пендальчук, А. І. Ячник, Н. А. Власова, О. В. Страфун, О. В. Биченко**

Резюме

Рефрактерний саркоїдоз легень — це варіант перебігу саркоїдозу, в лікуванні якого глюкокортикостероїди (ГКС) в підтримуючій дозі не менше 10 мг на добу (у розрахунок на преднізолон) і метотрексат (MTX), включаючи їх комбіноване застосування, недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії.

*Мета роботи* — ретроспективна оцінка частоти рефрактерного саркоїдозу легень на основі аналізу результатів глюкокортикостероїдної та імуносупресивної терапії у пацієнтів із вперше виявленим захворюванням.

*Матеріали та методи.* Обстежено 250 хворих на саркоїдоз легень (загальна група), серед яких — 106 чоловіків (42,4 %) та 144 жінки (57,6 %), середній вік — 44 роки (22–74). II стадія була встановлена у 237 (94,8 %) хворих, III — у 13 (5,2 %). ГКС-терапія проводилась з використанням метилпреднізолону (МП) у 190 хворих (група 1 — ГКС) згідно положенням національного клінічного протоколу «Саркоїдоз» (2014). Початкова доза МП становила 0,4 мг/кг щоденно протягом 4-х тижнів, потім дозу поступово знижували до 0,1 мг/кг (підтримуюча доза) — до кінця 6-го місяця. Монотерапія MTX (15 мг 1 раз на тиждень) була проведена у 60 пацієнтів з протипоказаннями та серйозними побічними ефектами МП (група 2 — MTX). При прогресуванні захворювання або відсутності позитивного ефекту ГКС (покращення) через 6 місяців лікування, пацієнтам була призначена комбінована терапія: МП в дозі 12 мг на добу щоденно та MTX в дозі 10 мг щотижня. Групі хворих без протипоказань та серйозних побічних ефектів MTX, які отримували МП, при неефективності ініціальної терапії також призначали комбіновану терапію. Пацієнтам, у яких спостерігалось прогресування або стабілізація захворювання, незважаючи на проведену комбіновану терапію протягом 6 місяців, перебіг саркоїдозу легень розцінювали як рефрактерний. Для порівняння даних категоріальних змінних, представлених у вигляді числа та відсотка, використовувався  $\chi^2$ -тест Пірсона. Усі вимірювання були двосторонніми з рівнем значущості  $p < 0,05$ .

*Результати.* Резистентність до ГКС-терапії (прогресування або стабілізація на фоні лікування) відзначалася у 55 (28,9 %) пацієнтів, випадки неуспішної MTX-терапії спостерігалися достовірно рідше (7 пацієнтів — 11,7 %; критерій  $\chi^2=7,302$ ;  $p=0,007$ ), переважно у хворих з макровузликотими ураженнями паренхіми. За результатами комбінованої терапії, а також з урахуванням випадків неуспішної MTX-терапії у пацієнтів із протипоказаннями та серйозними побічними ефектами ГКС-терапії, рефрактерний саркоїдоз легень був констатований у 27 (10,8 %) пацієнтів.

*Висновок.* Результати ГКС- та MTX-терапії пацієнтів з вперше діагностованим саркоїдозом легень, проведеної відповідно до міжнародних та національних стандартів, свідчать про рефрактерний перебіг саркоїдозу у 10,8 % хворих, що узгоджується з даними зарубіжної літератури.

**Ключові слова:** рефрактерний саркоїдоз легень, діагноз, поширеність, метилпреднізолон, метотрексат.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(2–3):23–30.

Гаврисюк Володимир Костянтинівич

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

Завідувач відділенням інтерстиціальних захворювань легень

Член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор

10, вул. Н. Амосова, Київ, 03680, Україна

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

**REFRACTORY SARCOIDOSIS:  
DEFINITION, DIAGNOSTIC CRITERIA, PREVALENCE**

**V. K. Gavrysyuk, E. O. Merenkova, Y. O. Dziublyk, N. D. Morska,  
N. V. Pendalchuk, A. I. Yachnik, N. A. Vlasova, O. V. Strafun, O. V. Bychenko**

Abstract

Refractory pulmonary sarcoidosis is a variant of sarcoidosis defined as a condition in which glucocorticosteroids (GCS) in maintenance dose less than 10 mg daily (prednisolone equivalent) and methotrexate (MTX) including their combination are not sufficient to achieve clinical remission of the disease.

*Aim of study* — retrospective evaluation of the prevalence of refractory pulmonary sarcoidosis based on assessment of outcomes of GCS and immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed disease.

*Materials and methods.* We examined 250 patients with pulmonary sarcoidosis (main group), 106 male (42,4 %) and 144 female (57,6 %), mean age 44 years (22–74). Stage II was diagnosed in 237 (94,8 %) patients, stage III — in 13 (5,2 %). GCS therapy was conducted using methylprednisolone (MP) in 190 patients (Group 1 - GCS) according to statements of National clinical recommendations "Sarcoidosis" (2014). Initial dose of MP was 0,4 mg/kg daily during 4 weeks with subsequent tapering to maintenance dose of 0,1 mg/kg by the end of 6<sup>th</sup> month. MTX monotherapy (15 mg once a week) was conducted in 60 patients with contraindications or serious side effects of MP (Group 2 - MTX). In case of progression or lack of positive response to GCS (improvement) after 6 months of treatment, patients were switched to combination therapy: MP 12 mg daily plus MTX 10 mg weekly. Patients without contraindications or serious adverse effects of MP, failed on initially prescribed MTX, were also switched to combination therapy. Those cases, in which the progression or stabilization of disease was observed despite 6 months of combined therapy, were considered as refractory. For comparison of categorical data, presented as absolute value and percentage,  $\chi^2$  Pearson's test was used. All measurements were bilateral with the level of significance  $p < 0,05$ .

*Results.* Resistance to GCS therapy (progression or stabilization on therapy) were observed in 55 (28,9 %) patients; cases of treatment failure were observed much more rarely (7 patients — 11,7 %;  $\chi^2=7,302$ ;  $p=0,007$ ), mainly in cases with macronodular parenchyma lesions. Considering combination therapy outcomes and MTX monotherapy treatment failure among patients with contraindications and serious adverse effects of GCS therapy, a refractory pulmonary sarcoidosis was registered in 27 (10,8 %) patients.

*Conclusion.* Outcomes of GCS and MTX therapy in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis, conducted according to the international and national standards, confirmed the refractory pulmonary sarcoidosis in 10,8 % of cases, which corresponded to foreign literature data.

**Key words:** refractory pulmonary sarcoidosis, diagnosis, prevalence, methylprednisolone, methotrexate.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(2–3):23–30.

Volodymyr K. Gavrysyuk

National institute of phthysiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department

Corresponding member of NAMS of Ukraine

Doctor of medicine, professor

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

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

Саркоїдоз — полісистемне захворювання невідомої етіології, що характеризується утворенням в уражених органах епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозного некрозу.

Саркоїдоз легень у більшості країн світу посідає перше місце у структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). За узагальненими статистичними даними захворюваність на саркоїдоз у світі становить від 2,3 до 11 випадків на 100 000 осіб на рік [1]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертність хворих [2–4]. В Україні захворюваність на саркоїдоз легень становить у 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 [5].

Саркоїдоз зустрічається по всьому світу, вражаючи всі раси та етнічні групи та обидві статі, з невеликим переважанням серед жінок. Захворювання може бути у людей різного віку, але найчастіше розвивається у людей молодого та середнього віку. Близько 70 % випадків припадає на пацієнтів віком від 25 до 40 років, а другий пік захворюваності спостерігається у жінок віком понад 50 років [6].

Зазвичай саркоїдоз проявляється двобічною лімфаденопатією коренів легень, дисемінацією паренхіми легень, ураженням очей і шкіри. Також можуть бути залучені печінка, селезінка, інші групи лімфатичних вузлів, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки і інші органи. Бронхолегенева система уражається при саркоїдозі в 90–95 % випадків [7].

Причина виникнення саркоїдозу залишається невідомою, незважаючи на численні дослідження, що тривають більше 100 років. В даний час, відомо, що саркоїдоз викликають зовнішні агенти, які є тригерами характерної імунної відповіді у генетично схильних людей [8, 9]. Імунопатогенез захворювання добре вивчений, що дало можливість застосування імуносупресивної та антицитокінової терапії [10, 11].

Саркоїдоз відрізняється непередбачуваністю характеру перебігу хвороби, який може бути або обмеженим у часі або хронічним (10–30 % пацієнтів захворювання потребує тривалого лікування) [12].

Не всі пацієнти потребують системної терапії [13].

У 2021 році опубліковано звіт цільової групи (Task force report) ERS "ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis" [14], в якому визначено абсолютно нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз.

Основним принципом лікування хворих на легеневий саркоїдоз є досягнення балансу між: а) мінімізацією ризику інвалідності, смерті через ураження легень або зниження якості життя; і б) ризиком супутньої патології та зниженням якості життя внаслідок дії глюкокортикостероїдів та інших видів терапії [13, 14].

Ураження легень саме собою не є показанням до лікування. Для того, щоб прийняти рішення про лікування конкретного пацієнта, необхідно визначити, чи належить він до групи високого ризику інвалідності, смертності від саркоїдозу або оцінити рівень зниження якості його життя.

У рекомендаціях представлені основні критерії високого ризику (поширений інтерстиціальний процес, виражений фіброз легень, легенева гіпертензія, клінічні симптоми, порушення легеневої вентиляції та дифузії) та перераховані інструменти оцінки — рентгенографія та комп'ютерна томографія легень, легеневі функціональні тести, DLCO; SaO<sub>2</sub>, 6-хвилинний тест з ходьбою — показник 6MWD, різні шкали оцінки якості життя, задишки, втоми.

Згідно практичних рекомендацій ERS 2021 року, препаратами першої лінії терапії хворих на саркоїдоз легень залишаються глюкокортикостероїди (ГКС). Для нелікованих пацієнтів саркоїдозом з великим залученням легень, схильних до високого ризику майбутньої смертності або постійної інвалідності від саркоїдозу, рекомендоване лікування ГКС для поліпшення та/або збереження функціональної життєвої ємності легень (FVC) та якості життя [14].

В лікуванні саркоїдозу легень без ураження серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються в середніх дозах (зазвичай 0,5 мг/кг маси тіла на добу в розрахунок на преднізолон).

У національному клінічному протоколі «Саркоїдоз» представлена схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунок 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.

Однак у частини хворих можуть бути протипоказання до ГКС, крім того ГКС-терапія може бути неефективною або привести до розвитку неприйнятних побічних ефектів. В таких випадках рекомендується лікування препаратом другої лінії терапії — метотрексатом [14].

За нашими даними, в середньому у кожного восьмого хворого на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії (12,4 %) потрібно призначення альтернативної імуносупресивної терапії в якості стартової в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. В ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також внаслідок резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначення імуносупресантів.

Якщо ж незважаючи на терапію ГКС та метотрексатом, пацієнти мають продовження захворювання, пропонується лікування препаратом третьої лінії інфліксимабом [14].

Близько 5 % пацієнтів із саркоїдозом помирають від хвороби [66, 68–70], при цьому основною причиною смертності є рефрактерність (несприйнятливність) до лікування.

У зв'язку з цим виникає питання, який перебіг саркоїдозу вважати рефрактерним?

Загально прийнятого визначення рефрактерного саркоїдозу не існує, а також не існує рекомендацій з його лікування.

В 2016 році P. Korsten et al. запропонував наступне визначення рефрактерного саркоїдозу легень.

Рефрактерний саркоїдоз легень — прогресуюче захворювання легень, яке незважаючи на призначення адекватної ГКС-терапії, вимагає застосування додаткових препаратів через недостатню ефективність ГКС або через розвиток серйозних побічних ефектів. Адекватною ГКС-терапією вважається, якщо пацієнту був призначений преднізолон у ініціальній дозі 20–40 мг на добу протягом 1–3 місяців та як не менше 10 мг преднізолону на добу тривалістю не менше 3 місяців. При цьому, лікування було розпочато з приводу погіршення якості життя на фоні прогресуючих легеневих симптомів або в зв'язку з появою додаткових проявів захворювання (таких як нейросаркоїдоз та ін.) [15].

В проспективному дослідженні з ефективності ритуксимабу у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень, N. J. Sweiss та співавт. запропонували вважати рефрактерним саркоїдоз легень у пацієнтів із наявними симптомами захворювання незважаючи на лікування кортикостероїдами в дозі більше 10 мг/добу або у пацієнтів із симптомами захворювання, що лікуються ГКС разом із ГКС-зберігаючими препаратом [16].

T. El Jammal та співавт. пропонують вважати саркоїдоз рефрактерним, якщо ГКС та препарати другої лінії (метотрексат, азатіоприн, лефлуномід, протималярійні препарати або мікофенолата мофетил) недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії при дозі ГКС більше за 10 мг/добу [12].

Враховуючи рекомендації ERS 2021 року, що передбачають лише метотрексат як препарат другої лінії, а також беручи до уваги необхідність етапу комбінованого лікування у випадках неефективності монотерапії, визначення T. El Jammal та співавт., на наш погляд, можна викласти у більш точній редакції:

**Саркоїдоз легень слід вважати рефрактерним, якщо глюкокортикостероїди в підтримуючій дозі не менше 10 мг на добу (у розрахунку на преднізолон) і метотрексат, включаючи їх комбіноване застосування, недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії.**

Нижче представлені основні варіанти неуспішної терапії, які слід вважати рефрактерним саркоїдозом легень.

1. Недостатня ефективність комбінованої терапії метилпреднізолоном (МП) та метотрексатом (МТХ), призначеною у зв'язку з резистентністю до ГКС.

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну. Абсолютна резистентність (спостерігається рідко) означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії. Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

*Приклад.* Пацієнт з вперше діагностованим саркоїдозом легень (ВДСЛ), II стадія, з респіраторними симптомами та порушеннями вентиляційної функції легень. Ініціальна доза МП — 24 мг на добу — 4 тижні, потім поступове зниження дози до 8 мг на добу до кінця 6-го міс. На контрольній КТ — прогресування. Призначена комбінована терапія МП (12 мг на добу) та МТХ (10 мг на тиждень). Через 3 місяці терапії темпи прогресування зменшилися, однак відзначаються початкові ознаки інтерстиціального фіброзу легень.

2. Недостатня ефективність монотерапії метотрексатом, призначеної у зв'язку із серйозними побічними ефектами ГКС.

*Приклад.* Пацієнт із ВДСЛ, II стадія, з респіраторними симптомами, скаргами на виражену загальну слабкість, підвищену стомлюваність. Призначений МП в ініціальній дозі 24 мг на добу — 4 тижні, з наступним поступовим зниженням дози. На 2-му тижні лікування у пацієнта з'явилася безсоння, потім психічні розлади, які вимагали консультації психіатра. Психічні порушення було розцінено як серйозний побічний ефект МП. ГКС-терапія була відмінена, призначений МТХ у дозі 15 мг/тиждень. Через 6 міс терапії незначно зменшилися суб'єктивні симптоми, на контрольній КТ — стабілізація процесу.

3. Недостатня ефективність монотерапії метотрексатом, призначеної в якості стартової у зв'язку з протипоказаннями до ГКС.

*Приклад.* Пацієнт із ВДСЛ, II стадія, з клінічними проявами та порушеннями функції зовнішнього дихання. Має супутнє захворювання — некомпенсований цукровий діабет — протипоказання до ГКС-терапії, у зв'язку з чим на першому візиті був призначений метотрексат у дозі 15 мг/тиждень. Через 6 місяців лікування клінічні симптоми зменшилися, але зберігаються КТ-ознаки дисемінації у легенях.

МТХ може бути призначений як ініціальна терапія хворих з незадовільним комплаєнсом щодо тривалої системної ГКС-терапії, коли альтернативна терапія є особистим вибором пацієнта.

Можливі й інші, більш рідкісні варіанти, пов'язані з непереносимістю МТХ внаслідок його гепатотоксичності, лейкоцитопенії за умови протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС.

*Метою нашої роботи* була ретроспективна оцінка частоти рефрактерного саркоїдозу легень на основі аналізу результатів глюкокортикостероїдної та імуносупресивної терапії у пацієнтів із вперше виявленим захворюванням.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилось у відділенні інтерстиціальних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН України).

Обстежено 250 хворих на саркоїдоз легень (загальна група), серед яких — 106 чоловіків (42,4 %) та 144 жінки (57,6 %), середній вік — 44 роки (22–74). II рентгенологічна стадія була встановлена у 237 (94,8 %) хворих, III — у 13 (5,2 %). Всі пацієнти обстежені методом комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності на

мультифазному КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Оцінку результатів комп'ютерної томографії проводили за допомогою критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters [17].

Головним критерієм включення пацієнтів у дослідження був діагноз вперше виявленого саркоїдозу легень без будь-якої попередньої специфічної терапії. Другим важливим критерієм включення була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень, що дозволяє з максимальною можливістю виключити хворих з тривалим захворюванням.

Екстрапульмональні прояви саркоїдозу спостерігалися у 14,8 % хворих. При цьому найчастіше спостерігалися ураження шкіри (6,8 %). Загальна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

**Загальна характеристика пацієнтів (n = 250)**

Характеристика пацієнтів	Абс. (%)
Середній вік (діапазон)	44 (22–74)
Чоловіки	106 (42,4 %)
Жінки	144 (57,6 %)
Рентгенологічна стадія:	
II	237 (94,8 %)
III	13 (5,2 %)
Екстрапульмональні ураження	37 (14,8 %)
В тому числі:	
Шкіра	17 (6,8 %)
Печінка	5 (2,0 %)
Периферичні лімфатичні вузли	4 (1,6 %)
Суглоби	3 (1,2 %)
Серце	3 (1,2 %)
Кістки	3 (1,2 %)
ЦНС	1 (0,4 %)
Очі	1 (0,4 %)

Лікування хворих на саркоїдоз легень призначалось згідно рекомендацій, викладених в Положенні ATS, ERS та WASOG «Statement on Sarcoidosis» 1999 року [18] та національному клінічному протоколі «Саркоїдоз» (2014) [19]. А саме: пацієнтам з вперше виявленим саркоїдозом легень призначають препарати першої лінії терапії — глюкокортикостероїди — в наступних випадках:

- При всіх стадіях саркоїдозу з екстрапульмональними проявами — ураження серця, ЦНС, очей.
- При II стадії саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, біль у грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання.
- Прогресування процесу за даними КТ ОГП (збільшення лімфовузлів, збільшення ділянок паренхіматозного ураження) після 3-місячного періоду спостереження у розрахунок на спонтанну ремісію.
- При III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10–20 % випадків). Крім того, у більшості хворих на саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легень.

ГКС-терапія проводилась з використанням метилпреднізолону (МП) у 190 хворих (група 1 — ГКС). Початкова доза МП становила 0,4 мг/кг щоденно протягом 4-х

тижнів, потім дозу поступово знижували до 0,2 мг/кг — до кінця 3-го місяця, до 0,1 мг/кг (підтримуюча доза) — до кінця 6-го місяця. Після досягнення фази клінічного вилікування ГКС-терапія МП в дозі 0,1 мг/кг/добу повинна тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає зазвичай на 3-му візиті (через 6 міс лікування), загальна тривалість ГКС-терапії становила не менше одного року.

Спираючись на дані численних досліджень з вивчення ефективності та безпеки метотрексату у хворих на саркоїдоз легень [20–23], в тому числі великих ретроспективних [22], при наявності протипоказань до ГКС-терапії, призначали МТХ. Протипоказаннями до призначення ГКС були: цукровий діабет, остеопороз, тяжка артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, тромбоемболія, психічні захворювання. МТХ у вигляді монотерапії призначали також у випадках розвитку серйозних побічних ефектів ГКС (неконтрольована гіперглікемія, психічні розлади, остеопороз). 18 пацієнтів з ВДСЛ мали негативне відношення до тривалої системної гормональної терапії, і у зв'язку з цим віддали перевагу альтернативному лікуванню МТХ. Усього монотерапія МТХ була проведена у 60 пацієнтів (група 2 — МТХ).

МТХ призначали в дозі 15 мг 1 раз на тиждень. Перед початком терапії і щомісяця в процесі лікування проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АЛТ, креатиніну, кількість лейкоцитів та тромбоцитів у крові.

Результати лікування оцінювали на підставі даних клінічного обстеження і КТ через 3, 6 і 12 місяців терапії й до досягнення стану клінічного вилікування. При прогресуванні захворювання або відсутності позитивного ефекту ГКС (покращення) через 6 місяців лікування, пацієнтам була призначена комбінована терапія: МП в дозі 12 мг на добу щоденно та МТХ в дозі 10 мг щотижня. Групі хворих без протипоказань та серйозних побічних ефектів МП, які отримували МТХ, при неефективності ініціальної терапії також призначали комбіновану терапію.

Пацієнтам, у яких спостерігалось прогресування або стабілізація захворювання, незважаючи на проведену комбіновану терапію протягом 6 місяців, перебіг саркоїдозу легень розцінювали як рефрактерний. Крім того, рефрактерним саркоїдозом вважали і нечисленні випадки неуспішної монотерапії МТХ хворих з протипоказаннями або серйозними побічними ефектами ГКС.

**Статистичні методи**

Для порівняння даних категоріальних змінних, представлених у вигляді числа та відсотка, використовувався  $\chi^2$ -тест Пірсона. Усі вимірювання були двосторонніми з рівнем значущості  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення**

Аналіз результатів лікування хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень показав, що імуносупресивна терапія є ефективною у 188 (75,2 %) осіб. При цьому МТХ суттєво не відрізняється від ГКС-терапії МП щодо частоти випадків успішного завершення лікування (таблиця 2).

Результати лікування

Таблиця 2

Результати лікування	Загальна група (n = 250)	Група 1 — ГКС (n = 190)	Група 2 — МТХ (n = 60)
Клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних	188 (75,2 %)	135 (71,1 %)	53 (88,3 %)
Прогресування або стабілізація захворювання	62 (24,8 %)	55 (28,9 %)	7 (11,7 %)

Резистентність до ГКС-терапії (прогресування або стабілізація на фоні лікування) відзначалася у 55 (28,9 %) пацієнтів, випадки неуспішної МТХ-терапії спостерігалися достовірно рідше (7 пацієнтів — 11,7 %; критерій  $\chi^2 = 7,302$ ;  $p = 0,007$ ), переважно у хворих з макровузликними ураженнями паренхіми.

Комбінована терапія МП та МТХ проводилася у зв'язку з недостатньою ефективністю ГКС-терапії, а також у пацієнтів із групи 2 — МТХ, які не мали протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС, які вимагали відміни МП.

За результатами комбінованої терапії, а також з урахуванням випадків неуспішної МТХ-терапії у пацієнтів із протипоказаннями та серйозними побічними ефектами ГКС-терапії, рефрактерний саркоїдоз легень був констатований у 27 (10,8 %) пацієнтів, що узгоджується з даними зарубіжної літератури [15].

В таблиці 3 представлена характеристика хворих на рефрактерний саркоїдоз легень.

Таблиця 3

#### Характеристика хворих на рефрактерний саркоїдоз легень

Характеристика хворих	Успішна терапія n = 223	Рефрактерний перебіг саркоїдозу n = 27	$\chi^2$ -тест
Середній вік (діапазон)	44 (22–74)	46 (25–74)	—
Чоловіки	97 (43,5 %)	9 (33,3 %)	1,019 $p = 0,313$
Жінки	126 (56,5 %)	18 (66,7 %)	1,019 $p = 0,313$
Рентгенологічна стадія II	214 (96 %)	23 (85,2 %)	5,766 $p = 0,018^*$
III	9 (4 %)	4 (14,8 %)	5,766 $p = 0,018^*$
Екстрапульмональні ураження	25 (11,2 %)	7 (25,9 %)	4,672 $p = 0,031^*$
В тому числі: шкіра	15 (6,7 %)	2 (7,4 %)	0,018 $p = 0,895$
печінка	4 (1,8 %)	1 (3,7 %)	0,448 $p = 0,504$
суглоби	2 (0,9 %)	1 (3,7 %)	1,600 $p = 0,206$
серце	2 (0,9 %)	1 (3,7 %)	1,600 $p = 0,206$
кістки	2 (0,9 %)	1 (3,7 %)	1,600 $p = 0,206$
ЦНС	0	1 (3,7 %)	8,292 $p = 0,004^*$

Примітка: \* — відмінності статистично достовірні,  $p < 0,05$

Як видно з таблиці, серед хворих на рефрактерний саркоїдоз легень, переважають жінки (66,7 %), середній вік — 46 років (25–74), що істотно не відрізняється від загальної групи. У хворих з рефрактерним саркоїдозом легень достовірно частіше відзначалася III стадія захворювання, а також екстрапульмональні ураження.

За результатами дослідження COS, яке було виконане за дорученням Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших грануломатозних захворювань (WASOG), понад 10 % пацієнтів потребували збільшення кількості системних препаратів через 5 років після встановлення діагнозу [24]. Дані дослідження ACCESS показали, що серед усіх характеристик включених пацієнтів задишка та потреба у початковій системній терапії були пов'язані із необхідністю у системній терапії протягом двох років спостереження [25]. Крім того, ураження органів різняться залежно від раси, статі та віку. Наприклад, афроамериканці, як правило, частіше мають ураження шкіри (крім вузлуватої еритеми), гематологічні зміни, а також ураження лімфатичних вузлів, печінки та кісткового мозку [7]. Проте важливо зазначити, що ураження органів саме по собі необов'язково призводить до хронізації чи рефрактерності.

При рефрактерному саркоїдозі часто спостерігається виражений легеневи фіброз, який приводить до підвищення смертності [26, 27]. Пацієнти цієї групи помирають не тільки від прогресування запального захворювання, а й від ускладнень фіброзу, таких як легенева гіпертензія та інфекції [27]. Близько 10 % пацієнтів, які проходять лікування від саркоїдозу, продовжують мати активне захворювання [28]. Основною причиною смертності, пов'язаної з саркоїдозом є виражений фіброз легень з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ), рідше — ураження серця, центральної нервової системи (ЦНС) і печінки [29, 30]. В Японії, де ураження серця зустрічається частіше, ніж у інших країнах світу, кардіальний саркоїдоз залишається основною причиною смерті [31].

Як ілюстрацію нижче представлені КТ-зображення пацієнтів з легневим фіброзом внаслідок саркоїдозу легень з архіву клініки інтерстиціальних захворювань легень НІФП НАМН України.

На рис. 1 представлений аксіальний зріз КТ пацієнта з помірно вираженим інтерстиціальним фіброзом легень, який розвинувся внаслідок перенесеного саркоїдозу.

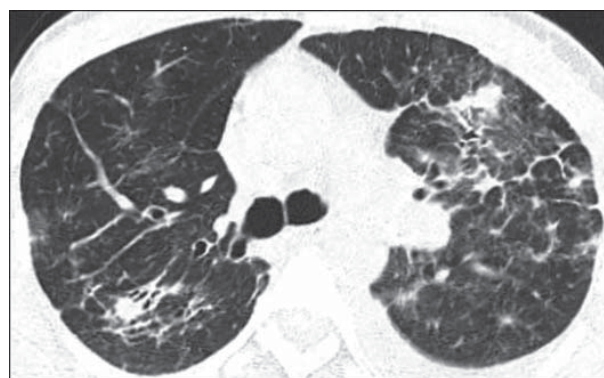


Рис. 1. Аксіальний зріз КТ легень на рівні біфуркації трахеї пацієнтки К., 50 років: помірно виражений інтерстиціальний фіброз легень

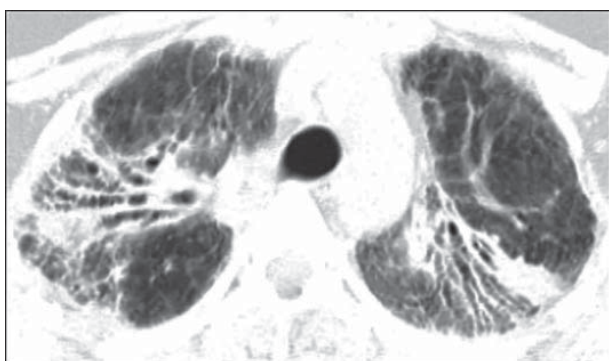
У частини хворих постсаркоїдозний фіброз легень може набувати прогресуючого характеру. Якщо протягом одного року спостереження відзначається присутність принаймні двох із трьох наведених нижче критеріїв, пацієнту повинен бути встановлений діагноз прогресуючого легеневого фіброзу, що вимагає проведення антифібротичної терапії [32].

*Критерії діагнозу прогресуючого легеневого фіброзу*

1. Погіршення респіраторних симптомів.
2. Фізіологічні ознаки прогресування захворювання: абсолютне зниження FVC  $\geq 5\%$ ; абсолютне зниження DLCO (з поправкою на гемоглобін)  $\geq 10\%$ .

3. Радіологічні ознаки прогресування захворювання: збільшення розміру фіброзних ознак на КТ з високою роздільною здатністю.

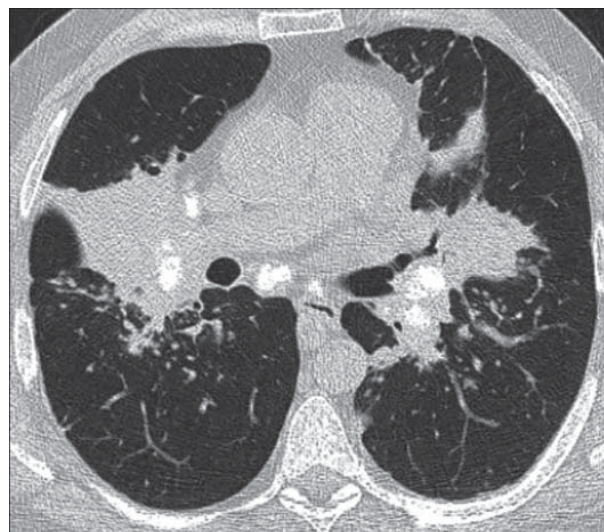
Прогресуючий легеневий фіброз у пізній стадії демонструють рис. 2 та 3.



**Рис. 2.** Аксіальний зріз КТ легень пацієнтки Р., 39 років: саркоїдоз легень IV стадії: прогресуючий легеневий фіброз

Формуванню легеневого фіброзу сприяють рецидиви саркоїдозу. При цьому необхідно врахувати, що рецидивуючий перебіг саркоїдозу та рефрактерний саркоїдоз — не тотожні поняття. Рецидиви частіше спостерігаються після тривалої, але успішної глюкокортикостероїдної терапії з розсмоктуванням активних гранулематозних змін.

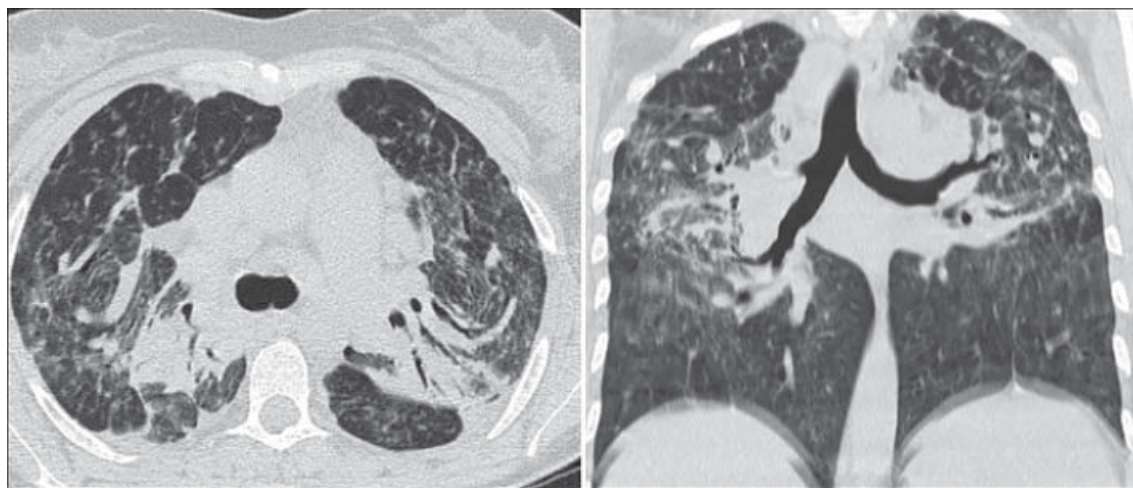
Хронічний рецидивуючий перебіг саркоїдозу у хворих з атипичним ураженням у вигляді вузлів, утворень та консолидацій може призвести до формування масивного осередкового фіброзу з ділянками кальцифікації (рис. 4), але водночас без істотних змін легеневої вентиляції та дифузії.



**Рис. 4.** Аксіальний зріз КТ легень пацієнта Ф., 40 років: саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічного вилікування, двосторонній осередковий фіброз: щільні консолидації з ділянками кальцифікації

Лікування рефрактерного саркоїдозу є серйозною проблемою в пульмонології, оскільки можливості основних препаратів першої та другої лінії терапії (ГКС і МТХ) повністю вичерпані. Керівництво ERS 2021 року у цих випадках рекомендує наступне.

«Для пацієнтів з симптоматичним саркоїдозом легень, ризиком смерті або постійної інвалідності від саркоїдозу в майбутньому, тих, хто лікувався глюкокортикостероїдами або іншими імунодепресантами та має продовження захворювання, ми пропонуємо лікування інфліксимабом для поліпшення та/або збереження FVC



**Рис. 3.** Аксіальний зріз та фронтальна реконструкція КТ легень пацієнтки Н., 49 років: саркоїдоз легень IV стадії: прогресуючий легеневий фіброз

та якості життя (умовна рекомендація, низька якість доказів)».

Необхідно відзначити, що інфліксимаб, шляхом пригнічення активності тумор-некротичного фактора- $\alpha$ , має антигранульоматозну дію, у тому числі гальмує утворення та організацію туберкульозних гранулом, що може сприяти активації туберкульозної інфекції. Враховуючи несприятливу епідеміологічну обстановку в Україні щодо туберкульозу, це накладає суттєві обмеження щодо використання інфліксимабу в нашій країні. Крім того, препарат є дуже дорогим.

У ревматології накопичений досвід застосування метотрексату в поєднанні з гідроксихлорохіном в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит, що свідчить про поліпшення результатів лікування [33]. Необхідно відзначити, що ці препарати відрізняються за механізмом фармакодинамічного ефекту і профілем безпеки, що дозволяє очікувати їх сумарну, а можливо і взаємопотенціюючу дію без

погіршення переносимості в лікуванні рефрактерного саркоїдозу легень. Певні перспективи має також вивчення комбінованого застосування ГКС або МТХ з препаратом із групи метилксантинів пентоксифіліном.

## Висновок

Саркоїдоз легень слід вважати рефрактерним, якщо глюкокортикостероїди в підтримуючій дозі не менше 10 мг на добу (у розрахунку на преднізолон) і метотрексат, включаючи їх комбіноване застосування, недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії.

Результати ГКС- та МТХ-терапії пацієнтів з вперше діагностованим саркоїдозом легень у вигляді монотерапії, так і при комбінованому застосуванні препаратів, проведеної відповідно до міжнародних та національних стандартів, свідчать про рефрактерний перебіг саркоїдозу у 10,8 % хворих, що узгоджується з даними зарубіжної літератури.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. doi:10.1177/2040622318790197
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
3. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
4. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
5. Гавришук ВК, та ін. Саркоїдоз органів дихання: епідеміологія, структура больних, результати лікування. *Укр. терапевтичний журнал.* 2014;(2):95–100.
6. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:527–534.
7. Baughman, Teirstein, Judson MA, et al. Sarcoidosis Presentation in a Case Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 2001;164:1885–1889. DOI: 10.1164/rccm.2104046
8. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:45.
9. Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med.* 2020;173:1061618.
10. Zissel G, Müller-Quernheim J. Cellular players in the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):549–560. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.016
11. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002;168(9):4620–4627. doi:10.4049/jimmunol.168.9.4620
12. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323–345.
13. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017;34:280–282.
14. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
15. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23(2):67–75. doi:10.1097/CPM.0000000000000136
16. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525–1528. doi:10.1183/09031936.00224513
17. Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>
18. Statement on Sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by ATS board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–755. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
19. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» // Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
20. Cremers JP, et al. 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. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):545–561. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642a7a>
21. 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.
22. 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.

## REFERENCES

1. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. doi:10.1177/2040622318790197
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
3. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
4. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
5. Gavryshuk VK, et al. Sarcoidosis of the respiratory organs: epidemiology, structure of patients, results of treatment. *Ukr. Terapevtychnyy zhurnal.* 2014;(2):95–100.
6. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:527–534.
7. Baughman, Teirstein, Judson MA, et al. Sarcoidosis Presentation in a Case Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 2001;164:1885–1889. DOI: 10.1164/rccm.2104046
8. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:45.
9. Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med.* 2020;173:1061618.
10. Zissel G, Müller-Quernheim J. Cellular players in the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):549–560. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.016
11. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002;168(9):4620–4627. doi:10.4049/jimmunol.168.9.4620
12. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323–345.
13. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017;34:280–282.
14. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
15. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23(2):67–75. doi:10.1097/CPM.0000000000000136
16. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525–1528. doi:10.1183/09031936.00224513
17. Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>
18. Statement on Sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by ATS board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–755. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
19. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» // Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care “Sarcoidosis” // Decree of the Ministry of Health of Ukraine № 634 from 08.09.2014).
20. Cremers JP, et al. 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. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):545–561. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642a7a>
21. 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.

23. 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.
24. Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2011;28(1):56–64.
25. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2006;99(5):307–315.
26. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. An integrated clinoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):123–30.
27. Nardi A, Brillet P-Y, Letoumelin P, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1368–73.
28. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):573–81.
29. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med*. 1996;100(4):423–7.
30. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest*. 2015;147(2):438–49.
31. Lynch JP, Hwang J, Bradfield J, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(3):372–390.
32. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2022;205(9):e18–e47.
33. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>
22. 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.
23. 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.
24. Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2011;28(1):56–64.
25. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2006;99(5):307–315.
26. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. An integrated clinoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):123–30.
27. Nardi A, Brillet P-Y, Letoumelin P, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1368–73.
28. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):573–81.
29. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med*. 1996;100(4):423–7.
30. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest*. 2015;147(2):438–49.
31. Lynch JP, Hwang J, Bradfield J, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(3):372–390.
32. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2022;205(9):e18–e47.
33. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>