

Є. О. Меренкова СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ АНТИЦИТОКІНОВОЇ ТЕРАПІЇ САРКОЇДОЗУ

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ АНТИЦИТОКІНОВОЇ ТЕРАПІЇ САРКОЇДОЗУ

Є. О. Меренкова

Резюме

Саркоїдоз є системним гранульоматозним захворюванням, яке може вражати будь-який орган, хоча найчастіше уражаються легені, лімфатична система, шкіра або їх поєднання.

Перебіг захворювання дуже варіабельний: може бути спонтанна регресія або регресія після лікування, але приблизно у 25 % пацієнтів спостерігається хронічний перебіг. За результатами багаторічного спостереження за 452 пацієнтами з саркоїдозом легень, смертність від саркоїдозу склала 3,9 % та 9 % через 5 та 10 років, відповідно. Смертність, у хворих на саркоїдоз, зазвичай пов'язана з прогресуючим фіброзом легень, або наявністю легеневої гіпертензії, або з ураженням серця.

У середньому у 10 % хворих на саркоїдоз захворювання набуває рефрактерного характеру до сучасної стандартної терапії, пов'язаного з ризиком смерті або стійкої втрати працездатності.

У представленому огляді розкрито основні механізми саркоїдозу, показано значення ряду цитокінів у формуванні гранульоматозного запалення та подано основні засади антицитокінової терапії саркоїдозу.

Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(3):16–20.

Меренкова Євгенія Олександрівна
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Відділення інтерстиційних захворювань легень
Провідний науковий співробітник
Доктор мед. наук
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел./факс: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

CURRENT PRINCIPLES OF ANTI-CYTOKINE THERAPY OF SARCOIDOSIS

Ie. O. Merenkova

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease, which may affect any organ, but lungs, lymphatic system and skin either alone or in combination are involved most.

Natural course of diseases is quite variable: spontaneous regression may occur, but in approximately 25 % of patients a chronic disease is registered. Based on long term follow-up of 452 sarcoidosis patients, overall mortality was 3,9 and 9 % in 5 and 10 years, respectively. Mortality in sarcoidosis is closely related with progressive pulmonary fibrosis, presence of pulmonary hypertension or concomitant cardio-vascular disease.

In 10 % of the patients in average sarcoidosis may become refractory to the standard therapy, which increases the risk of death or disability.

Current review uncovers major mechanisms of sarcoidosis, emphasizing the role of several cytokines in development of sarcoid granulomatous inflammation and presents leading principles of anti-cytokine therapy of sarcoidosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;31(3):16–20.

Ieugenia O. Merenkova
SO "National Institute of phthisiology and pulmonology named after
F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine"
Department of interstitial lung diseases
Leading research associate
Doctor of medicine
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine
Tel/fax: 380 44 270 90 44, merenkova1@gmail.com

Саркоїдоз є системним гранульоматозним захворюванням, яке може вражати будь-який орган, хоча найчастіше уражаються легені, лімфатична система, шкіра або їх поєднання [1].

Перебіг захворювання дуже варіабельний: може бути спонтанна регресія або регресія після лікування, але приблизно у 25 % пацієнтів спостерігається хронічний перебіг [2]. За результатами багаторічного спостереження за 452 пацієнтами з саркоїдозом легень, смертність від саркоїдозу склала 3,9 % та 9 % через 5 та 10 років, відповідно [3]. Смертність, у хворих на саркоїдоз, зазвичай пов'язана з прогресуючим фіброзом легень або наявністю легеневої гіпертензії [3] або з ураженням серця.

Перший опис саркоїдозу був зроблений Джонатаном Хатчинсоном, хірургом та дерматологом, який практикував в Лондоні наприкінці 1800-х років, та ідентифікував пацієнтів із незвичайними ураженнями шкіри (вузловата еритема). Системні прояви хвороби були поступово вивчені протягом наступних десятиліть. Незважаючи на зусилля кількох поколінь дослідників, наше розуміння

механізмів хвороби та загальної епідеміології саркоїдозу залишається обмеженим. В теперішній час, відомо, що порушення регуляції імунної відповіді проти певних антигенів навколишнього середовища призводить до стійкого гранульоматозного запалення і неможливості видалення антигенів-порушників [4, 5]. Тригерний антиген може бути різним в залежності від раси або етнічної групи, географічного положення та індивідуального генетичного фону [4]. Важкість захворювання та якість життя залежать від соціального статусу, раси чи етнічної групи, статі та доходу [6, 7]. Етіологія саркоїдозу залишається невідомою, але встановлено, що захворювання розвивається у людей, що мають генетичну схильність під впливом факторів навколишнього середовища. Роль генетичних факторів при саркоїдозі підтверджена випадками сімейної кластеризації та варіаціями в проявах і перебігу захворювання через расові та етнічні групи. Важливість взаємозв'язку між факторами навколишнього середовища і генетичними особливостями підтверджується дослідженням, в якому визначили, що особи, які мають певний варіант генів на хромосомі 6 та мали контакт з інсектицидами, значно частіше хворіли на саркоїдоз, порівняно з особами з тією ж генетичною аномалією, які не мали контакту з інсектицидами [8]. Генетичні фактори впливають не тільки на ризик розвит-

© Меренкова Є. О., 2023

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-3-16-20

ку саркоїдозу, але й на перебіг захворювання, який дуже варіабельний та важко передбачуваний [4].

Як згадувалося раніше, гістологічна ознака саркоїдозу — гранульоматозне запалення — вважається дисрегульованою антигенною відповіддю на невідомий фактор навколишнього середовища у генетично схильної людини. Інгаляційний антиген вступає в контакт із клітинами епітеліального шару. Активація як макрофагів, так і дендритних клітин відбувається через толл-подібний рецептор-2 (TLR-2). Дендритні клітини (клітини Лангерганса) транспортують антиген через епітелій до лімфатичного вузла, де активують Т-хелпери (Th1 та Th17). Антиген також стимулює макрофаги на поверхні епітелію і призводить до вивільнення фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та ряду інших прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-23. TNF- α проникає через епітеліальний шар, де активує тканинні макрофаги та природні клітини-кілери (NK). Активовані NK вивільняють γ -інтерферон (IFN- γ), який діє спільно з TNF- α , посилюючи запальну реакцію, залучаючи CD4+ клітини, моноцити та Т-регуляторні клітини (Treg, Т-супресори) до вогнища запалення. TNF- α поряд з іншими прозапальними цитокінами також активує клітини CD4+ (Т-хелпери) і змушує їх далі диференціюватися ефекторними шляхами у Т-хелпери 1 та 17 (Th1 і Th17). Активовані макрофаги та клональні клітини Th1/Th17 утворюють ядро гранульоми [9]. Крім того, в гранулому входять Т-регуляторні клітини (Treg) та В-клітини. Частіше гранульоми спонтанно розсмоктуються, але у деяких випадках вони зберігаються, або фіброзуються [11]. Порушення функції FoxP3-експресуючих Treg-клітин призводить до неможливості розсмоктування гранульоми [10]. В той же час, активовані альвеолярні макрофаги через вивільнення стимулюючих фіброз цитокінів TGF- β та інтерлейкін-10 стимулюють проліферацію фібробластів і продукцію колагену, що призводить до прогресуючого фіброзу [12, 13].

Системні глюкокортикостероїди (ГКС) і досі залишаються основними препаратами в лікуванні саркоїдозу [14, 15]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [16, 17], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції та дифузії під впливом кортикостероїдів. Разом з тим вивчення віддалених результатів ГКС терапії показало високу частоту рецидивів захворювання, які в даний час є однією з найбільш гострих проблем у веденні хворих на саркоїдоз легень [18]. Частота рецидивів саркоїдозу коливається від 13 до 75 % залежно від досліджуваної популяції [19–22], за нашими даними — у 51,8 % випадків [23].

Тривале застосування ГКС утруднене через погіршення якості життя пов'язане із розвитком побічних ефектів. В таких випадках, а також при неефективності ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії терапії — імуносупресанти метотрексат, азатиоприн, лефлуномід [24, 25]. В даний час у клінічній практиці найбільш широко застосовується метотрексат (MTX) як препарат з прийнятним профілем безпеки і рівнем ефективності в оцінці найближчих результатів [26, 27]. В останні роки

опубліковані дані про невисоку частоту рецидивів саркоїдозу легень після терапії MTX [28, 29].

При неефективності ГКС і / або цитостатиків наступним етапом терапії саркоїдозу є антицитокінові препарати, які пригнічують TNF- α , серед яких головне місце посідають моноклональні антитіла.

Протягом останніх десятиліть рекомбінантні терапевтичні білки (біологічні препарати) зробили революцію в лікуванні найрізноманітніших захворювань. В 1985 році FDA (Food and Drug Administration) затвердило перший препарат моноклональних антитіл Muromonab-CD3, що був імуносупресантом і який рекомендували для зниження гострого відторгнення тканин у пацієнтів з трансплантацією органів [30]. З того часу розвиток цих лікарських засобів розширювався експоненціально. В даний час рекомбінантні терапевтичні білки є найбільш швидкозростаючим напрямом у секторі фармацевтичної промисловості. Наразі, у галузі ревматології відомо сім моноклональних антитіл, два гібридних білка та один імітатор цитокіну для лікування резистентних до емпіричної терапії (наприклад, метотрексатом) випадків захворювань. П'ять із цих біопрепаратів належать до групи інгібіторів TNF- α : адалімумаб, інфліксимаб, голімумаб, цертолізумаб і етанерцепт.

Перший крок до розвитку терапевтичних моноклональних антитіл був зроблений в 1975 році Kohler і Millstein, які відкрили спосіб створення моноклональних антитіл в пробірці [31]. Спочатку були створені моноклональні терапевтичні антитіла мишачого походження, які мали значні недоліки, такі як: вироблення антитіл проти ліків (ADA), відносно короткий період напівжиття через слабе зв'язування з Fc-рецептором, і низька ефективність [32]. Щоб подолати ці недоліки, створене наступне покоління терапевтичних моноклональних антитіл — химерні антитіла, в яких мишачі константні домени були замінені їх людським аналогом. Хоч такі химерні антитіла, як інфліксимаб і ритуксимаб (анти-CD20), менш імуногенні, вони все ще можуть індукувати утворення ADA. З подальшим прогресом у інженерії антитіл стали доступними гуманізовані та повністю людські моноклональні антитіла, які менш імуногенні та мають кращі фармакологічні властивості порівняно з попередніми антитілами, але вони все ще індукують формування ADA [33]. Частота виявлення ADA і титри ADA відрізняються в різних дослідженнях, що можна пояснити як індивідуальними особливостями пацієнта, такими як генетика, тип імунної відповіді так й схемами терапії (властивості інгібітору TNF- α , режим дозування та супутня терапія) [34].

Вимірювання за допомогою тестів на толерантність до ліків показало, що у більшості пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами TNF- α розвивається ADA [35]. Однак ефективність лікування може залишатися високою: навіть за наявності ADA, рівень препарату може бути досить високим і сприяти клінічній ремісії. Нещодавно опубліковані дані свідчать, що концентрації приблизно 0,1–0,5 мг/л можуть бути достатніми для контролю TNF- α [36].

На даний момент існує п'ять інгібіторів TNF- α схвалені FDA і EMA — це інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб, голімумаб і цертолізумаб пегол. З них для лікування сар-

коїдозу рекомендують інфліксимаб та адаліумаб.

Інфліксимаб володіє високим афінитетом до TNF- α : препарат швидко зв'язується й утворює стабільне з'єднання з TNF- α , при цьому відбувається зниження його функціональної активності [37–39].

Ефективність інфліксимабу доведена в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [38, 39].

Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв. протягом не менше 2 годин. Разова доза — 3–5 мг/кг. Потім препарат вводять в тій же самій дозі через 2 та 6 тижнів після першого введення (фаза індукції) і в подальшому кожні 8 тижнів (підтримуюча фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювання [40].

Ефективність моноклональних анти-TNF α антитіл при ревматоїдному артриті і хворобі Крона доведена в рандомізованих дослідженнях. Однак дані наукової літератури про використання цих препаратів при саркоїдозі нечисленні. Найкращі результати були зафіксовані при застосуванні інфліксимаба і адаліумаба. Інші інгібітори TNF α , такі як етанерсепт і голіумаб, не показали позитивних результатів у хворих на саркоїдоз [41, 42]. До теперішнього часу проведено лише два рандомізованих контрольованих дослідження із застосування інфліксимаба у хворих на саркоїдоз [43, 44]. Проведене Vaughman і колегами [43] дослідження у 148 хворих на хронічний саркоїдоз легень показало поліпшення FVC на 2,5 % після шести інфузій інфліксимаба протягом 24 тижнів. У дослідженні Россмана і його колег [44] у 19 хворих на саркоїдоз не спостерігалось поліпшення ФЗД легень. У відкритому дослідженні, проведеному у Нідерландах, було продемонстровано збільшення FVC в поєднанні зі значним поліпшенням показників якості життя після 26 тижнів прийому інфліксимабу у хворих на саркоїдоз [45]. У дослідженні були включені 56 хворих на важкий саркоїдоз, у яких ГКС-терапія та/або лікування антиметаболітами було неефективним. У всіх пацієнтів були ознаки персистуючої активності захворювання, підтверджені результатами ПЕТ КТ. Після восьми інфузій інфліксимабу (5 мг/кг) середнє збільшення FVC склало 6,6 %. Максимальне стандартизоване значення поглинання для F-FDG-PET в паренхімі легень при лікуванні корелювало з поліпшенням функції легень після анти-TNF α терапії. Отже, активність F-FDG-PET є прогностично важливим для оцінки ефективності лікування при важкому і рефрактерному саркоїдозі легень і може мати додаткову цінність в процесі вибору лікування.

Успішне застосування адаліумабу у хворих на саркоїдоз легень було продемонстровано в невеликому відкритому дослідженні [46]. Крім того, є дані про ефективність цього біологічного препарату при екстрапульмональному саркоїдозі, особливо при увеїтах і при ураженні шкіри [47]. При лікуванні адаліумабом може розвинути парадоксальна відповідь, так званий саркоїдоподібний гранульоматоз. Така ж патологічна реакція може бути і з іншими моноклональними антитілами проти TNF α , найбільш часто при використанні етанерсепту [48]. Тому, лікарі, що призначають ці препарати, повинні враховувати можливість парадоксального ефекту і припинити їх використання при виникненні сар-

коїдоподібного гранульоматозу. Слід брати до уваги і інші несприятливі ефекти інгібіторів TNF α : інфузійні та анафілактичні реакції, ризики інфекції, реактивація латентних інфекцій (наприклад, туберкульозу та грибкових інфекцій), аутоімунні та неврологічні ефекти, і можливі злоякісні новоутворення [49]. Тому перед призначенням антицитокінових препаратів пацієнтів слід обстежити на туберкульоз, аспергильоз та вірусні інфекції, а також слід проводити регулярні клінічні та лабораторні дослідження на наявність інфекції під час лікування. Крім того, в дослідженні Ramos-Casals et al. [50] повідомлялося про розвиток парадоксальних аутоімунних розладів, які можуть проявлятися утворенням антинуклеарних антитіл, вовчакоподібним синдромом і васкулітом. Рідкісним ускладненням антицитокінової терапії може бути демієлінізуючі захворювання, в тому числі розсіяний склероз [51].

Лікування анти-TNF α моноклональними антитілами також може бути ускладнене утворенням антитіл проти біологічного препарату (ADA). Тому, при застосуванні інфліксимабу при таких аутоімунних захворюваннях, як ревматоїдний артрит і хвороба Крона, рекомендують додавати низьку дозу метотрексату або іншого імунодепресанта для зниження ймовірності утворення антитіл до біологічного препарату [50].

Ще одним лікарським засобом, який відноситься до інгібіторів TNF- α є пентоксифілін. Цей препарат являє собою похідне ксантину, є неспецифічним інгібітором фосфодіестерази, який має протизапальні властивості та використовується для лікування захворювань периферичних судин. Пентоксифілін пригнічує експресію рецептора інтерлейкіну-2 (IL-2R) [52] і вироблення TNF [53], IL-2 та IFN γ моноцитами та Т-лімфоцитами периферичної крові людини [54].

Крім того, пентоксифілін пригнічує вивільнення TNF альвеолярними макрофагами, виділеними від пацієнтів із саркоїдозом [55, 56] та гіперсенситивним пневмонітом [57].

На даний час, в літературі представлено свідчення ефективності препарату в дозі 1200 мг/добу як у вперше виявлених хворих на саркоїдоз, так і у резистентних до ГКС-терапії [55]. Опубліковані результати рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з ефективності застосування пентоксифіліну в поєднанні з ГКС, результати якого показали позитивний клінічний ефект терапії, проте він не супроводжувався поліпшенням функції зовнішнього дихання [58]. Також визначили, що у пацієнтів, які отримували пентоксифілін, спостерігалось значно менше загострень та рецидивів захворювання. Отже, пентоксифілін рекомендований до застосування хворим на саркоїдоз легень разом з ГКС при недостатній ефективності ГКС-терапії.

Незважаючи на можливий розвиток серйозних побічних ефектів, антицитокінова терапія допомагає в лікуванні хворих із важким рефрактерним перебігом саркоїдозу та при наявності екстрапульмональних уражень. Оптимізація дози інгібіторів TNF α при лікуванні пацієнтів на саркоїдоз може привести до кращої ефективності цих відносно дорогих препаратів третьої лінії в порівнянні з існуючою практикою.

Перспективним у лікуванні саркоїдозу є новий про-тизапальний препарат ефзофітімод [59]. Ефзофітімод є препаратом, що модифікує захворювання у пацієнтів з тяжкими запальними захворюваннями легень. Ефзофітімод діє шляхом вибіркової модуляції нейропіліну-2 (NRP2), пригнічуючи вроджені та адаптивні імунні реакції при неконтрольованих запальних захворюваннях, щоб усунути запалення та запобігти подальшому фіброзу. В даний час препарат проходить клінічні випробування при легеневому саркоїдозі — основній формі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) — групи імунно-посередкованих захворювань, які можуть викликати прогресуючий фіброз легень.

Механізм дії ефзофітімоду націлений на клітинну патологію, що спостерігається при багатьох тяжких

запальних захворюваннях легень, включаючи легеневий саркоїдоз, деякі інші ІЗЛ та тяжкі запальні захворювання легень, подібні до тих, які спостерігаються при COVID-19. Експресія NRP2 підвищується на імунних клітинах-мішенях під час запалення, у тому числі в саркоїдних гранульомах. Ефзофітімод запобігає запаленню та фіброзу на декількох тваринних моделях ІЗЛ і, як було показано, опосередковує Т-клітинні відповіді та запобігає утворенню гранульом *in vitro*. Клінічне підтвердження концепції ефзофітімоду було встановлено у дослідженні фази 1b/2a у пацієнтів із легенеvim саркоїдозом. Націлюючи NRP2 на усунення аберантних імунних реакцій, ефзофітімод є препаратом з новим механізмом дії і може виявитися ефективною терапевтичною альтернативою з меншою токсичністю порівняно з нинішніми стандартами лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(11):1019–1032.
- El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020;16:323–345.
- Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2018;153(1):105–113.
- Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5:45.
- Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med* 2020;173:106161.
- Saketkoo LA, Russell AM, Jensen K, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in sarcoidosis: diagnosis, management, and health outcomes. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1089.
- Harper LJ, Gerke AK, Wang X-F, et al. Income and other contributors to poor outcomes in U.S. patients with sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201:955–64.
- Chen Y, Adrianto I, Ianuzzi MC, et al. Extended methods for gene-environmentwide interaction scans in studies of admixed individuals with varying degrees of relationships. *Genet. Epidemiol.* 2019;43:414–426.
- Obi ON, Lower EE, Baughman RP. Biologic and advanced immunomodulating therapeutic options for sarcoidosis: a clinical update. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2021;14(2):179–210.
- Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2006;203:359–370.
- Bennett D, Bargagli E, Refini RM, et al. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019;13:981–991.
- Celada LJ, Kropski JA, Herazo-Maya JD, et al. PD-1 up-regulation on CD4+ T cells promotes pulmonary fibrosis through STAT3-mediated IL-17A and TGF- β 1 production. *Sci Transl Med.* 2018;10(460):eaar8356.
- Rutkowska E, Kwiecień I, Bednarek J, et al. Role of fibrocytes and endothelial progenitor cells among low-differentiated CD34+ cells in the progression of lung sarcoidosis. *BMC Pulm. Med.* 2020;20:306.
- Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Deiphy consensus study. *Respir. Med.* 2010;104:717–723.
- Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. Humana Press — brand of Springer, 2014:41–64.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996;51:238–247.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest.* 2002;121:24–31.
- Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur. Respir. J.* 2014;43:337–339.
- Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:65–111.
- Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:893–898.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1998;15:52–58.
- Gavrysyuk V, Merenkova I, Vlasova N, et al. Clinical factors associated with the risk of pulmonary sarcoidosis relapse. *Georgian medical news.* 2021;(4):84–88.
- Pande A, Culver DA. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020;14:285–298.
- Drent M, Proesmans VLJ, Elferich MDP, et al. Ranking self-reported gastrointestinal side effects of pharmacotherapy in sarcoidosis. *Lung* 2020;198:395–403.
- Creemers JP, Drent M, Bast A, 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):545–561.

REFERENCES

- Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(11):1019–1032.
- El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020;16:323–345.
- Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2018;153(1):105–113.
- Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5:45.
- Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med* 2020;173:106161.
- Saketkoo LA, Russell AM, Jensen K, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in sarcoidosis: diagnosis, management, and health outcomes. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1089.
- Harper LJ, Gerke AK, Wang X-F, et al. Income and other contributors to poor outcomes in U.S. patients with sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201:955–64.
- Chen Y, Adrianto I, Ianuzzi MC, et al. Extended methods for gene-environmentwide interaction scans in studies of admixed individuals with varying degrees of relationships. *Genet. Epidemiol.* 2019;43:414–426.
- Obi ON, Lower EE, Baughman RP. Biologic and advanced immunomodulating therapeutic options for sarcoidosis: a clinical update. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2021;14(2):179–210.
- Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2006;203:359–370.
- Bennett D, Bargagli E, Refini RM, et al. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019;13:981–991.
- Celada LJ, Kropski JA, Herazo-Maya JD, et al. PD-1 up-regulation on CD4+ T cells promotes pulmonary fibrosis through STAT3-mediated IL-17A and TGF- β 1 production. *Sci Transl Med.* 2018;10(460):eaar8356.
- Rutkowska E, Kwiecień I, Bednarek J, et al. Role of fibrocytes and endothelial progenitor cells among low-differentiated CD34+ cells in the progression of lung sarcoidosis. *BMC Pulm. Med.* 2020;20:306.
- Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Deiphy consensus study. *Respir. Med.* 2010;104:717–723.
- Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. Humana Press — brand of Springer, 2014:41–64.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996;51:238–247.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest.* 2002;121:24–31.
- Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur. Respir. J.* 2014;43:337–339.
- Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:65–111.
- Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:893–898.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1998;15:52–58.
- Gavrysyuk V, Merenkova I, Vlasova N, et al. Clinical factors associated with the risk of pulmonary sarcoidosis relapse. *Georgian medical news.* 2021;(4):84–88.
- Pande A, Culver DA. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020;14:285–298.
- Drent M, Proesmans VLJ, Elferich MDP, et al. Ranking self-reported gastrointestinal side effects of pharmacotherapy in sarcoidosis. *Lung* 2020;198:395–403.
- Creemers JP, Drent M, Bast A, 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):545–561.

27. 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.
28. 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.
29. Gavrysyuk VK, Merenkova IO, Vlasova NA, et al. Clinical factors associated with the risk of pulmonary sarcoidosis relapse. *Georgian medical news.* 2021;313(4):84–88.
30. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature reviews drug discovery.* 2010;9(10):767–774. PMID: 20811384. DOI:10.1038/nrd3229
31. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256:495–497. DOI: 10.1038/256495a0
32. Clark M, Cobbold S, Hale G, et al. Advantages of rat monoclonal antibodies. *Immunol. Today.* 1983;4:100–101. DOI: 10.1016/0167-5699(83)90013-0
33. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, et al. Immunogenicity of TNF-inhibitors. *Front. Immunol.* 2020;11:312. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00312
34. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs.* 2015;29:241–258. DOI: 10.1007/s40259-015-0134-5
35. van Schouwenburg PA, Kriekaert CL, Rispens T, et al. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72:1680–1686. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202407
36. Berkhout LC, l'AmiMJ, Ruwaard J, et al. SAT0189 Dynamics of circulating tnf during adalimumab treatment of rheumatoid arthritis using a novel drug-tolerant tnf assay. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(Suppl. 2):955–956. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3749
37. Hostettler K, et al. Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis — a retrospective follow-up study. *Eur. Resp. J.* 2008;32 (Suppl. 52): Ref. 3175.
38. Judson MA, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomised trial. *Eur. Respir. J.* 2008;31:1189–1196.
39. Rossman MD, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006;23:201–208.
40. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2019;13:1–15 DOI: 10.1177/1753466619868935.
41. Judson MA, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014;44:1296–1307.
42. Utz JP, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124:177–185.
43. Baughman RP, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:795–802.
44. Rossman MD, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006;23:201–208.
45. Vorselaars AD, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2015;46:175–185.
46. Sweiss NJ, et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014;31:46–54.
47. Pariser RJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;68:765–773.
48. Daïen CI, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:883–886.
49. Drent M, et al. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014;31:91–107.
50. Ramos-Casals M, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:242–251.
51. Schiff MH, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65:889–894.
52. Rao KM, Currie MS, McCachren SS, et al. Pentoxifylline and other methylxanthines inhibit interleukin-2 receptor expression in human lymphocytes. *Cell Immunol* 1991;135(2):314–325. PubMed: 1709825.
53. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factoralpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155(3):1230–1236. PubMed: 2460096.
54. Thanhauser A, Reiling N, Bohle A, et al. Pentoxifylline: a potent inhibitor of IL-2 and IFN-gamma biosynthesis and BCG-induced cytotoxicity. *Immunology* 1993;80(1):151–156. PubMed: 8244458.
55. Tong Z, Dai H, Chen B, et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. *Chest.* 2003; 124(4):1526–1532. PubMed: 14555589.
56. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159(2):508–511. PubMed: 9927365.
57. Tong Z, Chen B, Dai H, et al. Extrinsic allergic alveolitis: inhibitory effects of pentoxifylline on cytokine production by alveolar macrophages. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(2): 234–239. PubMed: 14989392.
58. Park MK, et al. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006;23:51–57.
59. Baughman RP, Niranjana V, Walker G, et al. Efozfitimod: a novel anti-inflammatory agent for sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases.* 2023;40(1); e2023002 DOI: 10.36141/svdlld.v40i1.13617.
27. 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.
28. 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.
29. Gavrysyuk VK, Merenkova IO, Vlasova NA, et al. Clinical factors associated with the risk of pulmonary sarcoidosis relapse. *Georgian medical news.* 2021;313(4):84–88.
30. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature reviews drug discovery.* 2010;9(10):767–774. PMID: 20811384. DOI:10.1038/nrd3229
31. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256:495–497. DOI: 10.1038/256495a0
32. Clark M, Cobbold S, Hale G, et al. Advantages of rat monoclonal antibodies. *Immunol. Today.* 1983;4:100–101. DOI: 10.1016/0167-5699(83)90013-0
33. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, et al. Immunogenicity of TNF-inhibitors. *Front. Immunol.* 2020;11:312. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00312
34. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs.* 2015;29:241–258. DOI: 10.1007/s40259-015-0134-5
35. van Schouwenburg PA, Kriekaert CL, Rispens T, et al. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72:1680–1686. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202407
36. Berkhout LC, l'AmiMJ, Ruwaard J, et al. SAT0189 Dynamics of circulating tnf during adalimumab treatment of rheumatoid arthritis using a novel drug-tolerant tnf assay. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(Suppl. 2):955–956. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3749
37. Hostettler K, et al. Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis — a retrospective follow-up study. *Eur. Resp. J.* 2008;32 (Suppl. 52): Ref. 3175.
38. Judson MA, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomised trial. *Eur. Respir. J.* 2008;31:1189–1196.
39. Rossman MD, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006;23:201–208.
40. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2019;13:1–15 DOI: 10.1177/1753466619868935.
41. Judson MA, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014;44:1296–1307.
42. Utz JP, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124:177–185.
43. Baughman RP, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:795–802.
44. Rossman MD, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006;23:201–208.
45. Vorselaars AD, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2015;46:175–185.
46. Sweiss NJ, et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014;31:46–54.
47. Pariser RJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;68:765–773.
48. Daïen CI, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:883–886.
49. Drent M, et al. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014;31:91–107.
50. Ramos-Casals M, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:242–251.
51. Schiff MH, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65:889–894.
52. Rao KM, Currie MS, McCachren SS, et al. Pentoxifylline and other methylxanthines inhibit interleukin-2 receptor expression in human lymphocytes. *Cell Immunol* 1991;135(2):314–325. PubMed: 1709825.
53. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factoralpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155(3):1230–1236. PubMed: 2460096.
54. Thanhauser A, Reiling N, Bohle A, et al. Pentoxifylline: a potent inhibitor of IL-2 and IFN-gamma biosynthesis and BCG-induced cytotoxicity. *Immunology* 1993;80(1):151–156. PubMed: 8244458.
55. Tong Z, Dai H, Chen B, et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. *Chest.* 2003; 124(4):1526–1532. PubMed: 14555589.
56. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159(2):508–511. PubMed: 9927365.
57. Tong Z, Chen B, Dai H, et al. Extrinsic allergic alveolitis: inhibitory effects of pentoxifylline on cytokine production by alveolar macrophages. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(2): 234–239. PubMed: 14989392.
58. Park MK, et al. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006;23:51–57.
59. Baughman RP, Niranjana V, Walker G, et al. Efozfitimod: a novel anti-inflammatory agent for sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases.* 2023;40(1); e2023002 DOI: 10.36141/svdlld.v40i1.13617.