

**В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк, Н. Д. Морська,
Н. В. Пендальчук, А. І. Ячник, Н. А. Власова, О. В. Страфун, О. В. Биченко**
НОВІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

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

**НОВІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ
НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ**

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

Резюме

Саркоїдоз є запальним мультисистемним захворюванням невідомого походження з широким спектром клінічних проявів. Саркоїдоз може вражати практично будь-який орган — переважно легені, лімфатичну систему, шкіру, очі — і характеризується утворенням неказеозних гранулом.

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) та Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) було прийнято міжнародну угоду з діагностики та лікування саркоїдозу «Statement on Sarcoidosis».

На основі Положення ATS, ERS та WASOG 1999 року в Україні за участю авторів було розроблено національні документи «Адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах, «Саркоїдоз» та «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», затверджені наказом МОЗ України № 634 від 08.09.2014.

У 2020 році експертами ATS було опубліковано офіційне оновлене керівництво ATS «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline», згідно з яким діагноз саркоїдозу ґрунтується на трьох основних критеріях: сумісні клінічні прояви, наявність ненекротичного гранульоматозного запалення в одному або більше зразків тканин (не завжди потрібно) та виключення альтернативних причин гранульоматозного процесу.

І, нарешті, в 2021 році опубліковано звіт цільової групи ERS «ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis», де визначено абсолютно нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз. Згідно з цим документом, рішення про те, кого з пацієнтів і коли необхідно лікувати від саркоїдозу, залежить від двох основних факторів: ризику смерті або органної недостатності та погіршення якості життя. При цьому основним принципом лікування пацієнтів з легеневим саркоїдозом є досягнення балансу між: а) мінімізацією ризику інвалідності, смерті через ураження легень або зниження якості життя; та б) ризиком супутньої патології та зниженням якості життя внаслідок глюкокортикостероїдів та інших видів терапії.

У статті наведено огляд основних положень цих документів, розглянуто дискусійні питання вибору препарату ініціальної терапії хворих на саркоїдоз легень.

Ключові слова: саркоїдоз легень, діагностика, лікування, глюкокортикостероїди, імуносупресанти, інгібітори цитокінів.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(2-3):48–62.

Гаврисюк Володимир Костянтинович
ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Заведувач відділення інтерстиціальних захворювань легень
Член-корр. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, ул. Н. Амосова, Київ, 03680, Україна
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

**NOVEL APPROACHES TO MANAGEMENT OF PATIENTS
WITH PULMONARY SARCOIDOSIS**

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

Abstract

Sarcoidosis is an inflammatory multi-systemic disease of unknown origin with wide spectrum of clinical manifestations. Sarcoidosis may affect practically any organ — predominantly lungs, lymphatic system, skin, eyes alone or in combination. The disease is characterized by formation of non-caseous granuloma.

In 1999 American Thoracic society (ATS), European Respiratory society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous diseases (WASOG) adopted an international consensus statement on diagnosis and treatment of sarcoidosis «Statement on Sarcoidosis».

Based on ATS, ERS and WASOG 1999 Statement the national documents such as “Evidence-based adapted clinical guideline on sarcoidosis” and “Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly-specialized) medical care for sarcoidosis” approved by MOH of Ukraine (decree # 634 dated 08 Sep 2014) were developed by current authors in Ukraine.

In 2020 ATS experts published an updated «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline», according to which the diagnosis of sarcoidosis was based on 3 criteria: compatible clinical symptoms, presence of non-necrotizing granulomatous inflammation in one or more tissue samples (not always required) and exclusion of alternative causes of granulomatous disorder.

Finally, in 2021 ERS task force report was published “ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis”, which outlined completely new approaches to management of sarcoidosis patients. According to this document, a decision about treatment of patient depends on 2 major factors: risk of death or organ failure and deterioration of quality of life of a patient. In addition, main principle of management of sarcoidosis patients is a balance between: a) minimization of risk of disability or death due to lung injury and decrease of quality of life, and b) risk of comorbidity and reduction of quality of life due to corticosteroid or other therapies.

Current review focuses on analysis of major statements of these documents, disputable questions of initial therapy choice in patients with pulmonary sarcoidosis.

Key words: pulmonary sarcoidosis, diagnosis, treatment, glucocorticosteroids, immunosuppressants, cytokine inhibitors.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(2-3):48–62.

Volodymyr K. Gavrysyuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of Department of Interstitial lung Diseases
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

© Гаврисюк В. К., Меренкова Є. О., Дзюблик Я. О., Гуменюк Г. Л., Морська Н. Д., Пендальчук Н. В., Ячник А. І., Власова Н. А., Страфун О. В., Биченко О. В., 2022

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-48-62

Саркоїдоз є запальним мультисистемним захворюванням невідомого походження з широким спектром клінічних проявів. Саркоїдоз може вражати практично будь-який орган — переважно легені, лімфатичну систему, шкіру, очі або їх поєднання — і характеризується утворенням неказеозних гранулом [1].

Терміни «Саркоїдоз легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів» та «Саркоїдоз органів дихання» у позначенні ураження паренхіми легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів не відповідають загальноприйнятому міжнародному терміну «Pulmonary sarcoidosis». Крім того, бронхопальмональні та медіастинальні лімфатичні вузли є частиною лімфатичної системи легень як парного органу. У зв'язку з цим ураження бронхопальмональних та медіастинальних (паратрахеальних та трахеобронхіальних) вузлів доцільно називати саркоїдозом легень незалежно від того, залучена в процес паренхіма чи ні.

Перший опис саркоїдозу належить Джонатану Хатчінсону (Jonathan Hutchinson), хірургу та дерматологу, що практикував у Лондоні наприкінці 1800-х років, який ідентифікував пацієнтів з незвичайними ураженнями шкіри. Пізніше було описано системні прояви хвороби.

Зазвичай саркоїдоз вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється двосторонньою лімфаденопатією коренів легень, дисемінацією паренхіми легень, ураженням очей та шкіри. Також можуть бути залучені печінка, селезінка, інші групи лімфатичних вузлів, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки та інші органи. [2].

Незважаючи на зусилля кількох поколінь дослідників, наше розуміння механізмів хвороби та загальної епідеміології саркоїдозу залишається обмеженим [3].

Вважається, що порушення регуляції імунної відповіді на певні антигени навколишнього середовища призводить до стійкого грануломатозного запалення та нездатності елімінувати ушкоджуючі антигени [3, 4].

Саркоїдоз легень у більшості країн світу посідає перше місце у структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). У Бельгії саркоїдоз становить 27 % всіх випадків ІЗЛ [5], в Греції — 34,1 % [6], в Італії — 33,7 % [7]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертність хворих [8–11].

Достовірний вплив на захворюваність на саркоїдоз надає кліматичний фактор - у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах з помірним і холодним кліматом - найвищі. Захворюваність, що перевищує 10 випадків на 100 000 населення на рік, спостерігається у північноєвропейських країнах — Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0) [12–14]. Отримано статистичне підтвердження прямої залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах від їх географічної широти [15].

Максимальний рівень захворюваності на саркоїдоз спостерігається у віці від 35 до 55 років, особи віком до 25 і старше 75 років хворіють рідко [16]. У чоловіків пік захворюваності відзначається у віці 30–35 років, у жінок реєструється два вікові піки — 35–40 років і приблизно

55 років [17]. Практично у всіх епідеміологічних дослідженнях зазначено, що серед хворих на саркоїдоз переважають жінки (приблизно 65 %).

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 [18].

Клінічні прояви саркоїдозу дуже варіабельні, пацієнти мають безліч клінічних фенотипів. Хоча практично будь-який орган може бути залучений, зазвичай уражаються легені з такими симптомами, як кашель, задишка, біль у грудях і найчастіше виражена стомлюваність [2, 3].

Прогноз захворювання також дуже варіабельний від спонтанної регресії до хронічного запалення, ускладненого фіброзом або незворотною органною недостатністю. Саркоїдоз негативно впливає на життя пацієнтів та їх сімей. Тяжкість захворювання, супутні стани та якість життя залежать від соціального статусу, раси або етнічної групи, статі та розмірів доходу [19, 20].

Причина залишається неясною, а патогномонічні маркери та специфічні методи лікування відсутні. Враховуючи непередбачуваний клінічний перебіг та невизначеність щодо адекватних підходів до лікування, ведення саркоїдозу залишається складним завданням [21, 22].

ДІАГНОСТИКА

В 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу й інших грануломатозних уражень (WASOG) була прийнята міжнародна угода з діагностики та лікування саркоїдозу «**Statement on Sarcoidosis**» [23].

Відповідно до Положення, діагноз саркоїдозу вимагає сумісної клінічної картини, гістологічних доказів наявності неказеозних гранулом і виключення інших захворювань, здатних створювати подібну клінічну або гістологічну картину. Діагностичний процес при саркоїдозі передбачає досягнення чотирьох цілей: 1) забезпечити гістологічне підтвердження наявності захворювання, 2) визначити поширеність і тяжкість захворювання; 3) оцінити перебіг захворювання — стабільний або прогресуючий; 4) оцінити доцільність проведення лікування.

Таким чином, біопсія та гістологічне дослідження уражених тканин було обов'язковою умовою встановлення діагнозу саркоїдозу. Необхідно відзначити, що наприкінці 90-х років, коли проводилася підготовка цього документа, ще не були розроблені надійні критерії радіологічної діагностики саркоїдозу, оскільки технічні можливості комп'ютерних томографів були обмежені.

Таблиця 1
Класифікація саркоїдозу за даними рентгенографії органів грудної порожнини (ATS/ERS/WASOG, 1999)

Стадії	Характер змін
0	Зміни на рентгенограмах відсутні
I	Двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ)
II	ДПЛ, зміни у легеневій паренхімі
III	Зміни у легеневій паренхімі без ДПЛ
IV	Поширений фіброз легень

Положенням ATS, ERS і WASOG Statement on Sarcoidosis (1999) було прийнято класифікацію саркоїдозу, засновану на даних рентгенографії органів грудної порожнини (таблиця 1).

До 0 стадії віднесені пацієнти, у яких відсутні зміни на рентгенограмах органів грудної порожнини, однак є

екстраторакальні прояви саркоїдозу. Тим не менш, у значної частини цих хворих можуть бути виявлені гранульоми у біопсійному матеріалі легені. За узагальненими статистичними даними, кількість пацієнтів з 0 стадією становить 5–10 % від загальної кількості хворих на саркоїдоз, пацієнтів з I стадією — 40–50 %, II стадією —

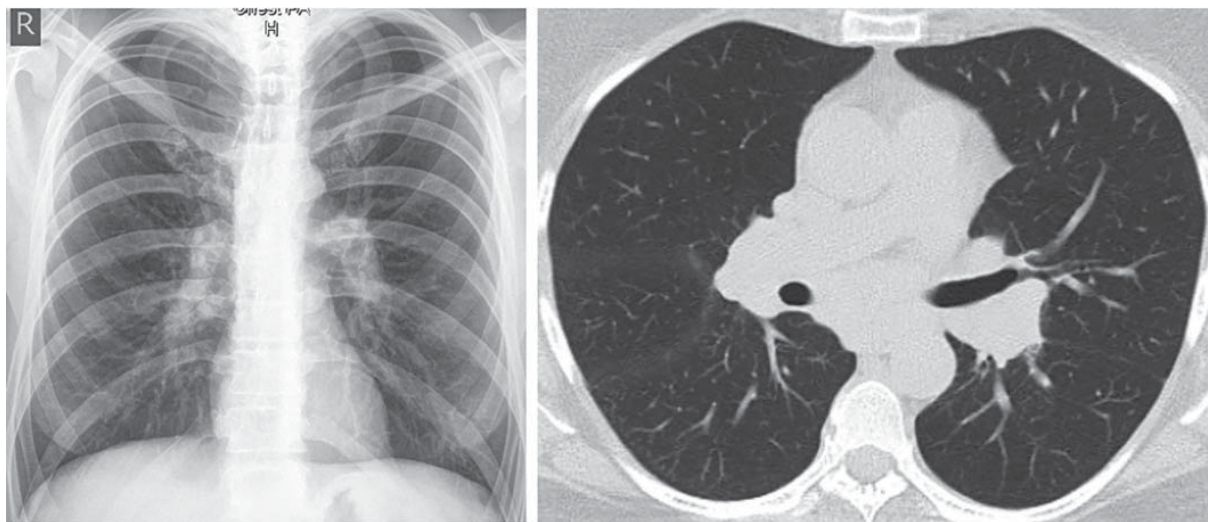


Рис. 1. Саркоїдоз I стадії (РГ та КТ) — двостороння прикоренева лімфаденопатія

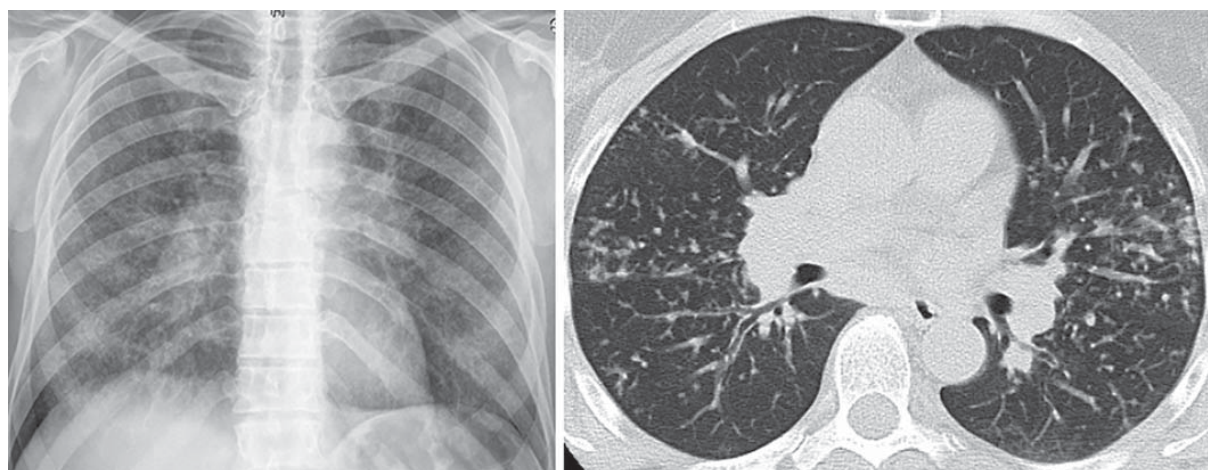


Рис. 2. Саркоїдоз II стадії (РГ та КТ) — двостороння прикоренева лімфаденопатія у поєднанні з ураженням паренхіми

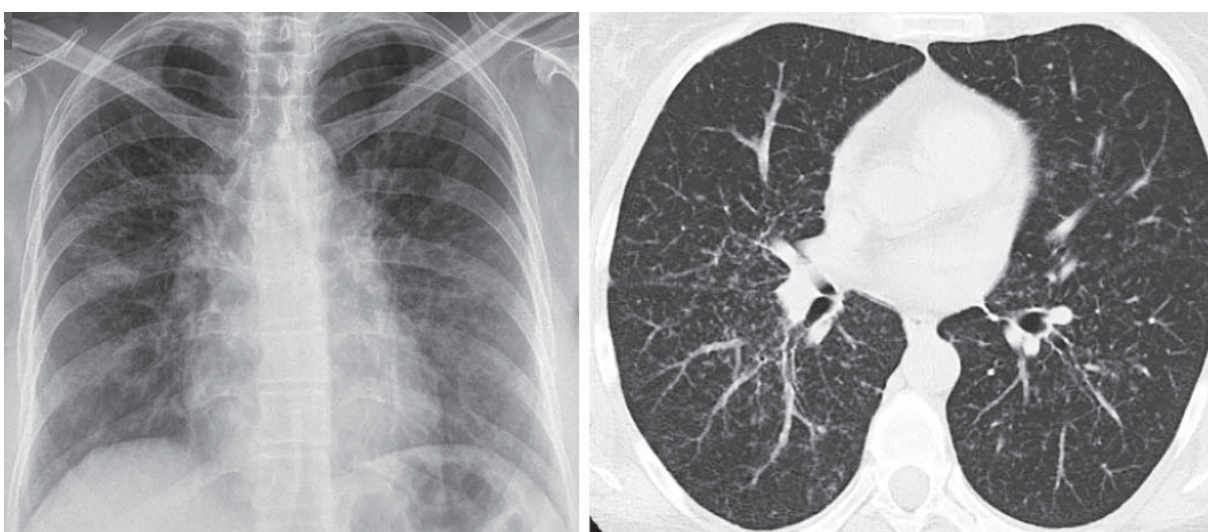


Рис. 3. Саркоїдоз III стадії (РГ та КТ) — ураження паренхіми без двосторонньої прикореневої лімфаденопатії

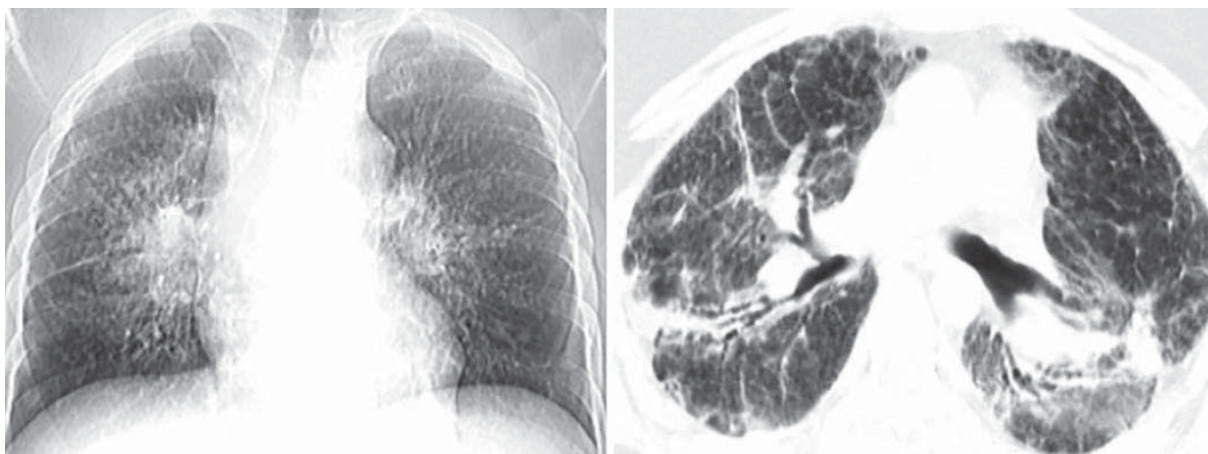


Рис. 4. Саркоїдоз IV стадії (РГ та КТ) — поширений фіброз легень

15–30 %, III стадією — 10–15 %, IV стадією — 5–10 % [24].

Необхідно відзначити, що широке впровадження в практику комп'ютерної томографії суттєво змінило зазначений розподіл хворих на стадії — оскільки можливості комп'ютерної томографії у діагностиці уражень паренхіми легень значно вищі порівняно з рентгенографією, частка хворих на саркоїдоз II стадії помітно зростає. За нашими даними, заснованими на аналізі медичної документації 1776 хворих, II стадія захворювання реєструвалася навіть дещо частіше, ніж I стадія (43,6 % та 41,6 % відповідно). На рисунках 1–4 представлені характерні зміни, виявлені при рентгенографії (РГ) та комп'ютерній томографії (КТ) високої роздільної здатності органів грудної порожнини (ОГП) у хворих із різними стадіями саркоїдозу легень.

Типова епітеліоїдноклітинна гранульома складається з високодиференційованих мононуклеарних (одноядерних) фагоцитів (епітеліоїдних клітин) і лімфоцитів, також можуть бути гігантські багатоядерні клітини (як типу «інородного тіла», так і типу Пірогова-Лангханса). Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні вклучення, такі як астероїдні тільця та тільця Шауманна.

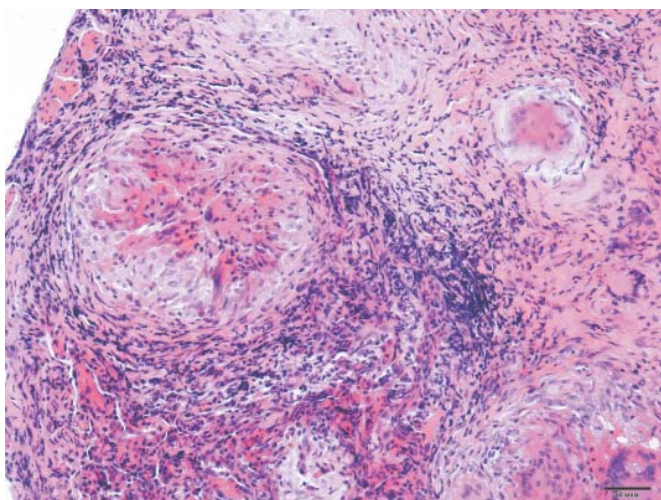


Рис. 5. Типова морфологічна картина саркоїдозу у стінці бронха (біопсія при ФБС). Серед розростань щільної сполучної тканини розташована типова епітеліоїдноклітинна гранульома. Крім того, визначаються численні гігантські багатоядерні клітини «стороннього тіла». Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ув.: × 100.

Центральна частина гранульоми складається з CD4+ лімфоцитів, тоді як CD8+ лімфоцити представлені в периферичній зоні [23].

Процес організації гранулом починається з периферії, що надає їм чітко окресленого, «штампованого» вигляду (рис. 5).

У саркоїдній грануломі можуть розвиватися фіброзні зміни, які зазвичай починаються з периферії, поширюються до центру та завершуються повним фіброзом та/або гіалінізацією [26, 27].

На основі Положення ATS, ERS та WASOG 1999 року в Україні за участю авторів було розроблено «Адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах, «Саркоїдоз» та «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [28, 29], затверджені Наказом МОЗ України № 634 від 08.09.2014.

Необхідно зазначити, що прототип настанови Положення «Statement on Sarcoidosis» [23] передбачав обов'язкову верифікацію саркоїдозу за допомогою трансbronхіальної або хірургічної біопсії. Положення було прийнято в 1999 року, коли можливості комп'ютерної томографії були обмеженими. Примітно, що РГ ОГП на той час дозволяла встановити коректний діагноз із високим ступенем достовірності у 52–76 % хворих на саркоїдоз, а у поєднанні з КТ — у 78–80 %. [6]. Як видно, КТ зовсім небагато збільшувала відсоток випадків із достовірним діагнозом, мабуть, за рахунок хворих без ДПЛ (III стадія саркоїдозу). За 15 років, що минули з моменту видання Положення, багатозрізова комп'ютерна томографія за результатом морфологічної діагностики патологічних інтерстиціальних змін у легенях наблизилася до патоморфологічних методів.

У зв'язку з цим в Адаптованій настанові та Клінічному протоколі були суттєво звужені показання до проведення біопсії легень, при цьому як основний інструмент діагностики були рекомендовані радіологічні методи.

Усі хворі з підозрою на саркоїдоз органів дихання повинні бути обстежені методом комп'ютерної томографії високої роздільної здатності. Це твердження є першим принципом променевої діагностики саркоїдозу та має наступне обґрунтування.

Рентгенографія органів грудної порожнини (РГ ОГП) дозволяє упевнено діагностувати двосторонню прико-

рениву лімфаденопатію (ДПЛ). При цьому, слід зазначити, що ДПЛ є найчастішим проявом саркоїдозу і діагностується приблизно в 80 % випадків [31–34]. За нашими даними, кількість хворих на ДПЛ (I–II стадії саркоїдозу) становить у середньому 85 %.

Якщо враховувати, що симетрична ДПЛ у хворих з лімфомами спостерігається лише у 3,8 % випадків, при бронхогенній карциномі — у 0,8 %, при злоякісних пухлинах екстраторакальної локалізації — у 0,2 % [35], а диференціальна діагностика з бронхоаденопатією туберкульозної етіології не становить особливих труднощів, то можна зробити висновок, що рентгенологічний симптомокомплекс ДПЛ є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу.

Таким чином, РГ дозволяє встановити діагноз саркоїдозу у більшості хворих за рахунок виявлення найчастішого та специфічного симптомокомплексу ДПЛ. Разом з тим, можливості РГ у діагностиці саркоїдозного ураження паренхіми легень дуже обмежені. Якщо достовірний діагноз саркоїдозу I стадії на підставі клінічних даних та результатів РГ може бути встановлений у 98 % випадків, II стадії — у 89 %, то точність виявлення саркоїдозу III стадії (без ДПЛ) становить лише 52 % [23], а за нашими даними [36] — набагато менший відсоток випадків.

Типовим проявом саркоїдозу є мікровузликовий патерн, при цьому величина вузликів становить у середньому 2–4 мм, їх ідентифікація за допомогою РГ часто неможлива у зв'язку з недостатньою чутливістю методу. В результаті значна частина випадків паренхіматозного ураження не виявляється, що призводить до хибних рішень при виборі тактики ведення хворих.

Для визначення динаміки процесу у хворих на саркоїдоз I стадії достатньо проведення РГ ОГП. У хворих з паренхіматозним ураженням необхідна КТ, при цьому визначення характеру перебігу захворювання (регресія, стабілізація, прогресування) можливе лише за наявності вихідних даних, що є ще одним вагомим аргументом на користь необхідності проведення КТ на першому візиті.

У Клінічному протоколі 2014 року були визначені показання для проведення біопсії у хворих з підозрою на саркоїдоз — наявність вагомих підстав для проведення диференційної діагностики з лімфопрولیферативними захворюваннями (наприклад, асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, компресійний синдром — ознаки здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї та бронхів та ін.), або у випадках підозри на саркоїдоз III стадії (без лімфаденопатії) для виключення дисемінацій іншого походження (Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень у стадії вузликового патерну, хронічна форма гіперсенситивного пневмоніту, дисемінований туберкульоз).

У 2020 році опубліковано офіційний документ ATS «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline» [37].

Розробка керівництва проводилася з використанням GRADE-методології (Grading Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) [38]. GRADE-підхід дозволяє ідентифікувати всі значущі для пацієнта дані, диференціюючи критичні результати від значних, але не критичних. Рекомендації залежать від доказів та

якості кожного значущого результату. З кожного питання всі доступні докази були градуировані за рівнем якості. Відповідно до якості доказів GRADE-рекомендації є або «сильними», або «умовними». Умовні рекомендації є синонімом слабких рекомендацій. Фактори, що визначають силу рекомендації, включають силу доказів, результати досліджень та пов'язану з ними значущість для пацієнтів.

Діагноз

Діагноз саркоїдозу не стандартизований, він заснований на трьох основних критеріях: сумісні клінічні прояви, наявність ненекротичного гранульоматозного запалення в одному або більше зразків тканин (не завжди потрібно — обговорюється далі) та виключення альтернативних причин гранульоматозного процесу.

Клінічні прояви

Клінічна картина саркоїдозу має широкий спектр проявів — від безсимптомного стану до прогресуючого та рецидивуючого перебігу хвороби. Прогресування захворювання часто призводить до ураження легень або, в деяких випадках, до смерті через ускладнення прогресуючого легеневого фіброзу або ураження серця, у тому числі раптової серцевої смерті (аритмії) або серцевої недостатності (міокардит).

У той час як багато випадків саркоїдозу представляють діагностичну дилему, деякі клінічні ознаки є високоспецифічними для саркоїдозу [23]. До них відносяться синдром Лефгрена [39], озноблений вовчак \boxtimes lupus pernio [40], і синдром Хеєрфорда [41]. Інші прояви також тісно пов'язані з саркоїдозом, такі як двостороння прикоренева лімфаденопатія у пацієнтів без В-симптомів (лихоманка, нічна пітливість, втрата ваги) [42].

У таблиці 2 представлені клінічні ознаки та пов'язані з ними відносні ймовірності, що підтверджують діагноз саркоїдозу на підставі анамнезу, фізикального обстеження, візуалізації та лабораторного тестування. Ця таблиця не дає вичерпний перелік клінічних проявів саркоїдозу, але включає клінічні ознаки, що дозволяють сформулювати клінічну підозру захворювання. У визнання центральної ролі даних візуалізації під час первинної оцінки інтерстиціальних захворювань легень, коротко узагальнених у таблиці 2, автори рекомендують зацікавленому читачеві більш всебічний огляд цієї теми [43].

Таблиця 2 не враховує поєднання кількох клінічних ознак, що може посилити діагноз саркоїдозу. Проте автори підтримують запропонований перелік клінічних ознак на допомогу клініцистам при первинній діагностичній оцінці пацієнтів з підозрою на саркоїдоз.

Гістопатологія

Враховуючи, що клінічні прояви саркоїдозу часто неспецифічні, для встановлення діагнозу часто потрібна гістологічна оцінка тканинних гранульом. Гістологічні ознаки, характерні для саркоїдозної гранульоми включають наявність добре сформованих, концентрично розташованих шарів імунних клітин, найбільш помітні агрегати макрофагів та багатоядерних гігантських клітин, що є центральним ядром.

Таблиця 2

Клінічні характеристики, що підтримують діагноз саркоїдозу

	Діагноз високоїмовірний	Діагноз ймовірний
Анамнез	Синдром Лефгрена	Параліч лицевого нерва Чутлива до лікування ниркова недостатність Чутлива до лікування СМ або AVNB недостатність Спонтанна/індукована VT без факторів ризику
Фізикальні дані	Lupus pernio Увеїти Неврити зорового нерва Erythema nodosum	Макулопапульозні, еритематозні або фіолетові ураження шкіри Підшкірні вузлики Склеріти Ретиніти Збільшення слізних залоз Гранульоматозні ураження при прямій ларингоскопії Симетричне збільшення привушної залози Гепато-/спленомегалія
Візуалізація	Білатеральна прикоренева аденопатія (CXR, CT і PET) Перилімфатичні вузлики (CT органів грудної порожнини) Посилення гадолінієм на MRI (CNS) Остеолізис, кісти/округлі (пробойні) ушкодження, трабекулярний патерн кістки Паротидне поглинання (галій, PET)	Верхньочасткові або дифузні інфільтрати (CXR, CT і PET) Перібронхіальні потовщення (CT) Два або більше збільшених екстраторакальних вузлів (CT, MRI і PET) Підвищена запальна активність серця (MRI і PET і галій) Збільшення або вузлики в печінці або селезінці (CT, PET і MRI) Запальні ураження кісток (галій, PET і MRI)
Інші тести	Гіперкальціємія або гіперкальціурія з аномальним метаболізмом вітаміну D**	Зниження LVEF без факторів ризику (ехо та MRI) Підвищений рівень ACE*** Нирковокам'яна хвороба з кальцієвими каменями, без аналізів на вітамін D БАЛ-лімфоцитоз або підвищене співвідношення CD4:CD8 Лужна фосфатаза більше ніж у три рази перевищує верхню межу норми AV-блокада третього ступеня у дорослих молодого та середнього віку

Дефініції аббревіатур: ACE — ангіотензин-конвертуючий фермент; AVNB — атріовентрикулярна вузлова блокада; СМ — кардіоміопатія; CNS — центральна нервова система; CT — комп'ютерна томографія; CXR (chest X-ray) — рентгенографія органів грудної порожнини; LVEF — фракція викиду лівого шлуночка; MRI — магнітно-резонансна томографія; PET — позитронно-емісійна томографія; VT — вентрикулярна томографія.

* — Синдром Лефгрена визначається як двостороння прикоренева аденопатія з вузлуватою еритемою та/або периартикулярним артритом;

** — Аномальний метаболізм вітаміну D визначається як нормальний рівень паратиреоїдного гормону, від нормального до підвищеного рівня 1,25-дигідроксिवітаміну D і нормальний рівень 25-гідроксिवітаміну D;

*** — Підвищення ACE вище 50 % від верхньої межі норми вважалось аномальним.

Таблиця 3

Ключові патологічні ознаки саркоїдозу

На користь саркоїдозу	Проти саркоїдозу
Наявність гранульоми Численні Відсутні, але з вузликовим гіалінованим фіброзом, що представляє собою загоєні гранульоми (можуть бути розсіяні багаторядні гігантські клітини).	Мало Відсутні
Морфологія гранульоми Компактні, щільно сформовані скупчення великих «епітеліоїдних» гістіоцитів і багаторядних гігантських клітин Гранульоми мають тенденцію залишатися дискретними Ненекротичний або вогнищевий і зазвичай мінімальний ішемічний некроз	Вільно організовані скупчення мононуклеарних фагоцитів/ багаторядних гігантських клітини • Обширний некроз • Брудний некроз (містить ядерні уламки) • Палісадні гранульоми
Фіброз починається на периферії гранульоми з розширенням центрально в гранульому, з кальцифікацією або без неї	
Місце ураження Перилімфатичний; навколо бронхосудинних пучків і фіброзних перегородок, що містять легеневі вени, і біля вісцеральної плеври При некротизуючому саркоїдному ангіїті та гранульоматозі: гранульоматозний ангіїт з інвазією судинних стінок	• Відсутність лімфатичного розподілу • Внутрішньоальвеолярні гранульоми
Супутня гістологія Рідкий навколишній лімфоцитарний інфільтрат	• Міцний навколишній запальний інфільтрат (в т.ч лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли та плазматичні клітини) • Вторинні лімфоїдні фолікули
Мікроорганізми, забарвлення і посів Негативний	Позитивний
Мультидисциплінарні клінічні особливості Внутрішньо- та позагрудне ураження	Тільки позагрудне ураження

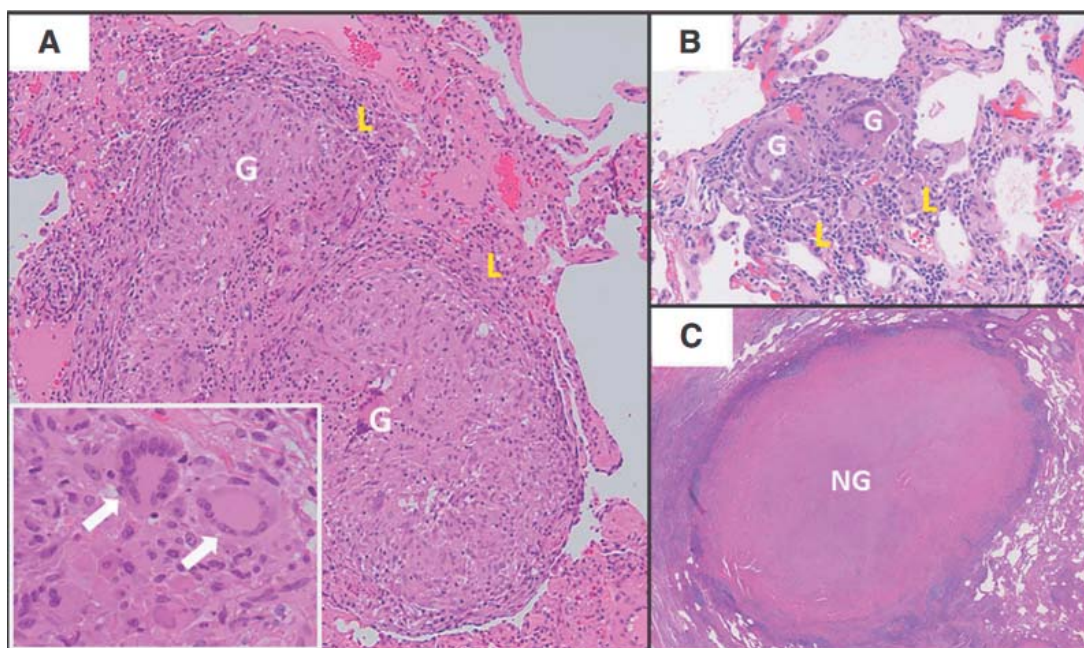


Рис. 6. Порівняння гістології гранульоми саркоїдозу легень з іншими гранульоматозними захворюваннями легень. (A) Типова гістологія саркоїдозу з добре сформованими гранульомами, що складаються з агрегатів макрофагів (G) і з багатоядерних гігантських клітин (білі стрілки, вставка), з мінімальним навколишнім лімфоцитарним запаленням (L). (B) Гіперсенситивний пневмоніт з меншими гранульомами (G) з більш вираженим навколишнім лімфоцитарним альвеолітом (L). (C) Велика безклітинна некротизуюча гранульома (NG), яка викликана легеневою інфекцією *Histoplasma capsulatum*.

Зовнішній шар, слабо організований лімфоцитами, переважно Т-клітинами, часто включає кілька проміжних дендритних клітин. У деяких випадках гранульоми оточені ізольованими скупченнями В-лімфоцитів. Саркоїдозні гранульоми найчастіше некротичні; однак зустрічаються варіанти саркоїдозу, особливо фенотип вузлового легеневого саркоїдозу, при якому може спостерігатися суміш некротичних та некротичних гранулом [44].

Диференціальний діагноз передбачає виключення багатьох хвороб, оскільки гранульоматозні захворювання значно поширені. У таблиці 3 та на рисунку 6 представлені гістопатологічні ознаки, які є корисними у диференційній діагностиці саркоїдозу, хоча гістопатологічні ознаки самі по собі не можуть відрізнити саркоїдоз від інших гранульоматозних хвороб. Деякі гранульоматозні захворювання можуть мати схожі гістологічні особливості, такі як бериліоз (хронічна берилієва хвороба).

Виключення альтернативних причин гранульоматозного процесу

Для забезпечення точності діагностики саркоїдозу альтернативні діагнози повинні бути виключені під час первинної діагностичної оцінки або у випадках імовірно встановленого діагнозу саркоїдозу з атиповими клінічними проявами, такими як рефрактерність до імунотерапії.

Хоча гістологія тканин може вказати на альтернативний діагноз, гранульоми, виявлені у пацієнтів із саркоїдозом, не мають унікальних гістологічних особливостей, що дають змогу впевнено диференціювати їх від інших гранульоматозних захворювань. Таким чином, діагноз саркоїдозу потребує повного анамнезу, даних

фізикального обстеження та, по можливості, проведення додаткових тестів, щоб виключити інші гранульоматозні хвороби [45].

Диференційний діагноз передбачає розгляд можливих гранульоматозних процесів інфекційної та неінфекційної природи.

Туберкульоз (ТБ) та атипові мікобактеріальні інфекції можуть імітувати саркоїдоз. У зв'язку з цим проведення квантиферонового тесту та шкірних проб на гіперчутливість до антигенів ТБ-інфекції рекомендується як стандартний підхід у пацієнтів з підозрою на саркоїдоз [45], особливо в осіб, які проживають у районах, ендемічних з ТБ [46]. Грибкову інфекцію (наприклад, гістоплазмоз) також слід розглядати як альтернативний діагноз [47].

Необхідність проведення інших додаткових тестів на інфекційні та неінфекційні фактори визначається на основі клінічних та рентгенологічних даних.

Гіперсенситивний пневмоніт та хронічна берилієва хвороба повинні розглядатися у пацієнтів з історією впливу професійних чи екологічних факторів, пов'язаних із цими хворобами.

Хоча аналіз рідини бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) недостатній для встановлення специфічного діагнозу якогось інтерстиціального захворювання легень, БАЛ може бути корисним для виключення інфекції, злякисного новоутворення або ідентифікації клітинних патернів, характерних для еозинофільних або гіперсенситивних пневмонітів [48].

У диференційній діагностиці необхідно також враховувати саркоїдозоподібні гранульоматозні реакції, описані при багатьох клінічних станах, пов'язаних з різними медикаментозними впливами, включаючи імунотерапевтичні засоби [49].

У пацієнтів із загальним варіабельним імунним дефіцитом можуть розвиватися неказеозні гранульоми в лімфоїдних та інших органах, описаних як гранульоматозно-лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень, що імітує мультиорганний саркоїдоз. Гранульоматозно-лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень внаслідок загального варіабельного імунodefіциту повинна бути запідозрена у пацієнтів з очевидним саркоїдозом, які мають гіпогаммаглобулінемію, історію рецидивуючих синопульмональних інфекцій, аутоімунні захворювання або спленомегалію [5].

12 рекомендацій, представлених в офіційному документі ATS «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis», присвячені діагностиці екстрапульмонального саркоїдозу — уражень очей, нирок, печінки, серця, оцінки легеневої гіпертензії при саркоїдозі. Питання діагностики легеневого саркоїдозу обмежені двома рекомендаціями щодо проведення біопсії прикореневиx та медіастинальних лімфатичних вузлів, а саме:

1. У хворих із високою ймовірністю діагнозу саркоїдозу (наприклад, з синдромом Лефгрена, lupus pernio, синдромом Хеєрфорда) автори не передбачають необхідності проведення біопсії лімфатичних вузлів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

В обґрунтуванні автори наводять свідчення літератури про те, що безсимптомна білатеральна прикоренева лімфаденопатія майже завжди спричинена саркоїдозом [51]. При цьому дані мета-аналізу результатів 16 досліджень (матеріали біопсії лімфатичних вузлів у 556 пацієнтів) показали, що частота альтернативного діагнозу становить лише 1,9 %.

2. Для пацієнтів із підозрою на саркоїдоз з медіастинальною та/або прикореневою лімфаденопатією, при необхідності біопсії тканин лімфовузлів, автори вважають, що ендобронхіальна біопсія під контролем ультразвукового сканування має переваги порівняно з медіастиноскопією.

В обґрунтуванні автори посилаються на численні відомості літератури про значно меншу частоту ускладнень при проведенні трансbronхіальної біопсії тканин лімфовузлів.

ЛІКУВАННЯ

У таблиці 4 представлений перелік препаратів, які використовуються в лікуванні хворих на саркоїдоз.

Перше повідомлення про успішне застосування глюкокортикостероїдів у хворих на саркоїдоз опубліковано в 1954 році [52]. Системні глюкокортикостероїди і досі залишаються основними препаратами в лікуванні саркоїдозу [53, 54]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [55, 56], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції та дифузії під впливом кортикостероїдів. У середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) приймають лікування з використанням кортикостероїдів [57].

У національному документі «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014» [52] викладено показання для призначення препаратів першої лінії терапії.

ГКС не показані в наступних випадках:

- При первинному обстеженні у хворого встановлено діагноз саркоїдозу I або II стадії при відсутності клінічних проявів і екстраторакальних уражень.

Хворому призначається візит через 3 міс, при поліпшенні рекомендується контрольне обстеження ще через 3 міс. При відсутності динаміки рентгенологічних змін або недостатніх темпах регресії призначається гідроксихлорохін.

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

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

При відсутності регресії таких проявів синдрому Лефгрена, як вузлувата еритема та артрит, протягом 2 тижнів лікування нестероїдними протизапальними препаратами призначаються ГКС в середніх дозах (зазвичай 0,3 мг/кг на добу в перерахунку на преднізолон перо-

Таблиця 4

Препарати для лікування пацієнтів із саркоїдозом

Препарати першої лінії	Препарати другої лінії	Препарати третьої лінії
Глюкокортикостероїди (ГКС)	Імуносупресанти	Препарати антицитокінової терапії
<i>Системні</i> Метилпреднізолон Преднізолон	Метотрексат Лефлуномід Азатиоприн Мікофенолату мофетил	Інфліксимаб Адалімуаб Ритуксимаб
<i>Інгаляційні</i> Будесонід Флутиказон		
<i>Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри</i> Тріамцинолону ацетонід		
Протималарійні засоби Гідроксихлорохін		
Похідні метилксантину Пентоксифілін		

рально) на 1 місяць з подальшим поступовим зниженням дози аж до відміни.

ГКС-терапія призначається:

- При всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами ураженнями серця, ЦНС, очей.
- При II стадії саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, біль у грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання.
- При III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10–20 % випадків). Крім того, у більшості хворих на саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легенів.

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

Дози та режими ГКС-терапії

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

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

При відсутності ознак регресії через 3 місяці лікування необхідний аналіз можливих причин відсутності ефекту з прийняттям рішення щодо проведення додаткових диференціально-діагностичних досліджень або призначення препаратів другої лінії.

Найкращим препаратом з групи глюкокортикостероїдів є метилпреднізолон (МП), що має значно меншу, порівняно з преднізолоном, мінералокортикоїдну активність. Початкова доза МП становить 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця 3-го місяця — 0,2 мг/кг, до кінця 6-го місяця — 0,1 мг/кг.

При саркоїдозі з ураженням серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються у високих дозах (зазвичай 1,0 мг/кг ваги тіла на добу в перерахунку на преднізолон). Початкова доза МП становить 0,8 мг/кг щоденно протягом 4-х тижнів, потім дозу поступово знижують до 0,4 мг/кг — до кінця 3-го місяця, до 0,2 мг/кг — до кінця 6-го місяця та до 0,1 мг/кг (підтримуюча доза) — до кінця 9-го місяця.

Добову дозу препарату розділяють на 2 прийоми — 2/3 добової дози вранці, 1/3 добової дози до полудня у відповідності із циркадними ритмами синтезу ендогенного кортизолу.

ГКС-терапію комбінують з призначенням препаратів калію, а при відсутності гіперкальціємії — препаратів кальцію.

При позитивній відповіді на проведену терапію в перебігу захворювання настає фаза клінічного вилікування, яка характеризується відсутністю клінічних симп-

томів і морфологічних ознак саркоїдозу за даними КТ органів грудної порожнини. Разом із тим встановлення факту клінічного вилікування не є приводом для припинення лікування, оскільки відсутність ознак легеневої дисемінації означає тільки зникнення конгломератів гранульом, ідентифікованих оком радіолога. При цьому дрібні скупчення і поодинокі гранульоми ще зберігаються в легенях і при відміні терапії можуть стати причиною реактивації процесу. Короткі і незавершені курси ГКС-терапії несприятливо впливають на подальший перебіг саркоїдозу і сприяють рецидивам.

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 повинна становити не менше одного року.

З метою своєчасного виявлення рецидивів протягом першого року після закінчення лікування пацієнт повинен бути обстежений з використанням КТ органів грудної порожнини двічі з інтервалом в 6 міс, протягом другого року — 1 раз через 12 міс.

Хворі саркоїдозом I стадії, у яких наступила спонтанна регресія, повинні обстежуватися з використанням РГ органів грудної порожнини в ті ж терміни від моменту встановлення факту клінічного вилікування.

Відповідно до рекомендацій Statement on sarcoidosis (1999), хворих з одного разу виявленим саркоїдозом рекомендується спостерігати довічно.

Протипоказання до призначення ГКС

Протипоказаннями до призначення ГКС є: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, тяжка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, тромбофлебіти, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром.

Серйозні побічні ефекти ГКС

До серйозних побічних дій, що вимагають відміни ГКС, відносяться: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунка і кишківника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менингізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, в тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома.

Резистентність до ГКС-терапії

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну. Абсолютна резистентність 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.

У випадках резистентності або серйозних побічних ефектів ГКС призначаються препарати другої лінії тера-

пії — імуносупресанти метотрексат, азатиоприн, лефлуномід.

В середньому у кожного восьмого хворого на вперше виявленій 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.

Таким чином, ГКС-терапія, проведена протягом не менше 12 міс з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ, може бути успішно завершена в середньому тільки у 68 % хворих [58].

Однак це не означає, що всіх пацієнтів із позитивними результатами терапії слід віднести до назавжди вилікуваних — 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 [59]. Частота рецидивів саркоїдозу коливається від 13 до 75 % залежно від досліджуваної популяції [60–63], за нашими даними — у 51,8 % випадків [64]. Рецидиви зазвичай виникають у першому півріччі після закінчення терапії [62–64].

Таким чином, недостатня ефективність багатомісячної ГКС-терапії, пов'язаної з погіршенням якості життя у зв'язку з побічними ефектами глюкокортикостероїдів, і висока частота рецидивів після її закінчення вимагали додаткового аналізу співвідношення «ризик/користь» глюкокортикостероїдної терапії саркоїдозу.

У зв'язку з цим у 2021 році опубліковано звіт цільової групи (Task force report) ERS **“ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis”** [65], в якому визначено абсолютно нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз.

В обґрунтуванні автори зазначають, що згодом відбулося зрушення акценту у питанні про те хто, коли і чим має лікувати пацієнтів із саркоїдозом [66, 67]. Рішення про те, кого з пацієнтів і коли необхідно лікувати від саркоїдозу, залежить від двох основних факторів: ризику смерті або органної недостатності та погіршення якості життя (ЯЖ). Близько 5 % пацієнтів із саркоїдозом помирають від хвороби [66, 68–70].

Легеневі та серцеві розлади є найчастішими причинами смерті від саркоїдозу [71].

Основним принципом лікування пацієнтів із легеневим саркоїдозом є досягнення балансу між: а) мінімізацією ризику інвалідності, смерті через ураження легень або зниження якості життя; б) ризиком супутньої патології та зниженням якості життя внаслідок дії глюкокортикостероїдів та інших видів терапії [72].

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ) або легенева гіпертензія (ЛГ) є основною причиною смертності, пов'язаної з саркоїдозом [68, 73, 74], і становить ризик довічної непереносимості фізичного навантаження. В Японії, де ураження серця зустрічається частіше, ніж у інших країнах світу, кардіальний саркоїдоз залишається основною причиною смерті [75].

Багато пацієнтів страждають від погіршення якості життя через задишку, біль у грудях, кашлю і, у різних випадках, нездужання, стомлюваності та артралгії [66].

Високий ризик інвалідності, смертності та зниження ЯЖ включає також пацієнтів зі зниженням форсованої життєвої ємності легень (FVC), дифузійної здатності легень (DLCO), помірним та важким легенеvim фіброзом або прекапілярною легеневою гіпертензією [68, 73, 76].

При надходженні пацієнти зазвичай виконують функціональні легеневі тести (PFT) з вимірюванням форсованої життєвої ємності легень (FVC), обсягу форсованого видиху за першу секунду (FEV₁) і дифузійної здатності легень по монооксиду вуглецю (DLCO). Проводиться рентгенографія органів грудної порожнини (CXR) та, у пацієнтів з клінічно значущим легенеvim саркоїдозом, комп'ютерна томографія грудної клітини високої роздільної здатності (HRCT) [66]. У деяких випадках показник 6-хвилинного тесту з ходьбою (6MWD) може бути знижений через легеневі або серцеві захворювання, ураження м'язів або підвищену стомлюваність [77].

Ехокардіографія може бути показана пацієнтам з хронічною непереносимістю фізичного навантаження або підозрою на легеневу гіпертензію [78].

Загальні цілі лікування полягають у досягненні або регресії захворювання, або короткострокового періоду стабілізації (коли процес незворотний) при використанні більш високих доз кортикостероїдів з переходом до мінімальної довгострокової дози, необхідної для стабілізації саркоїдозу.

Організація лікування зазвичай ґрунтується як на структурних змінах, так і на змінах легеневої функції. CXR та HRCT забезпечує статичні зображення структурних змін, тоді як гібридна позитронно-емісійна томографія (PET) забезпечує як структурну, так і функціональну оцінку легень. Ураження легень саме по собі не є показанням до лікування, але велике ІЗЛ чи легеневий фіброз обумовлюють підвищений довгостроковий ризик респіраторної недостатності [68, 73, 74].

Оскільки PET і HRCT є дорогими і пов'язані з променевим навантаженням, їх слід розглядати в кожному конкретному випадку. FVC та DLCO, шкала Борга для оцінки задишки та 6MWD можуть допомогти в оцінці функціональних змін.

У звіті чітко визначено мету лікування хворих на саркоїдоз легень — мінімізація ризику інвалідності, смерті через ураження легень або зниження якості життя в балансі з ризиком супутньої патології та зниженням якості життя, зумовлених побічними ефектами терапії.

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 керівництві 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 PFT, DLCO; SaO₂, 6-хвилинний тест з ходьбою — показник 6MWD, різні шкали оцінки якості життя, задишки, втоми.

Але разом з тим у звіті відсутні кількісні критерії оцінки ступеня ризику при використанні цих показників (наприклад, наскільки мають бути знижені FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, DLCO у відсотковому відношенні до належних величин, SaO₂, 6MWD, показники кількісної оцінки задишки, якості життя, щоб пацієнта можна було зарахувати до групи високого ризику?). На наш погляд, це створює труднощі та зайву свободу вибору рішень для практикуючого пульмонолога.

У керівництві надано 11 рекомендацій щодо лікування хворих на саркоїдоз, з них вісім — відносяться до екстраторакальних форм захворювання, три — присвячені саркоїдозу легень. До останніх відносяться:

1. Для нелікованих пацієнтів саркоїдозом з великим залученням легень, схильних до високого ризику майбутньої смертності або постійної інвалідності від саркоїдозу, ми рекомендуємо лікування глюкокортикостероїдами для поліпшення та/або збереження FVC та ЯЖ (сильна рекомендація, низька якість доказів).

2. Для пацієнтів з симптоматичним саркоїдозом легень, ризиком майбутньої смертності або постійної інвалідності від саркоїдозу, які лікувалися глюкокортикостероїдами і мають продовження захворювання або неприйнятні побічні ефекти глюкокортикостероїдів, ми пропонуємо лікування метотрексатом для поліпшення та/або збереження FVC та ЯЖ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

3. 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 та ЯЖ (умовна рекомендація, низька якість доказів).

На рисунку 7 представлена схема, яка ілюструє нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз легень. Ця схема є поєднанням рекомендацій цього керівництва та описом сучасної практики членів цільової групи в ситуаціях, коли не було достатньо доказів, необхідних для створення рекомендацій, або з питань, з яких систематичний

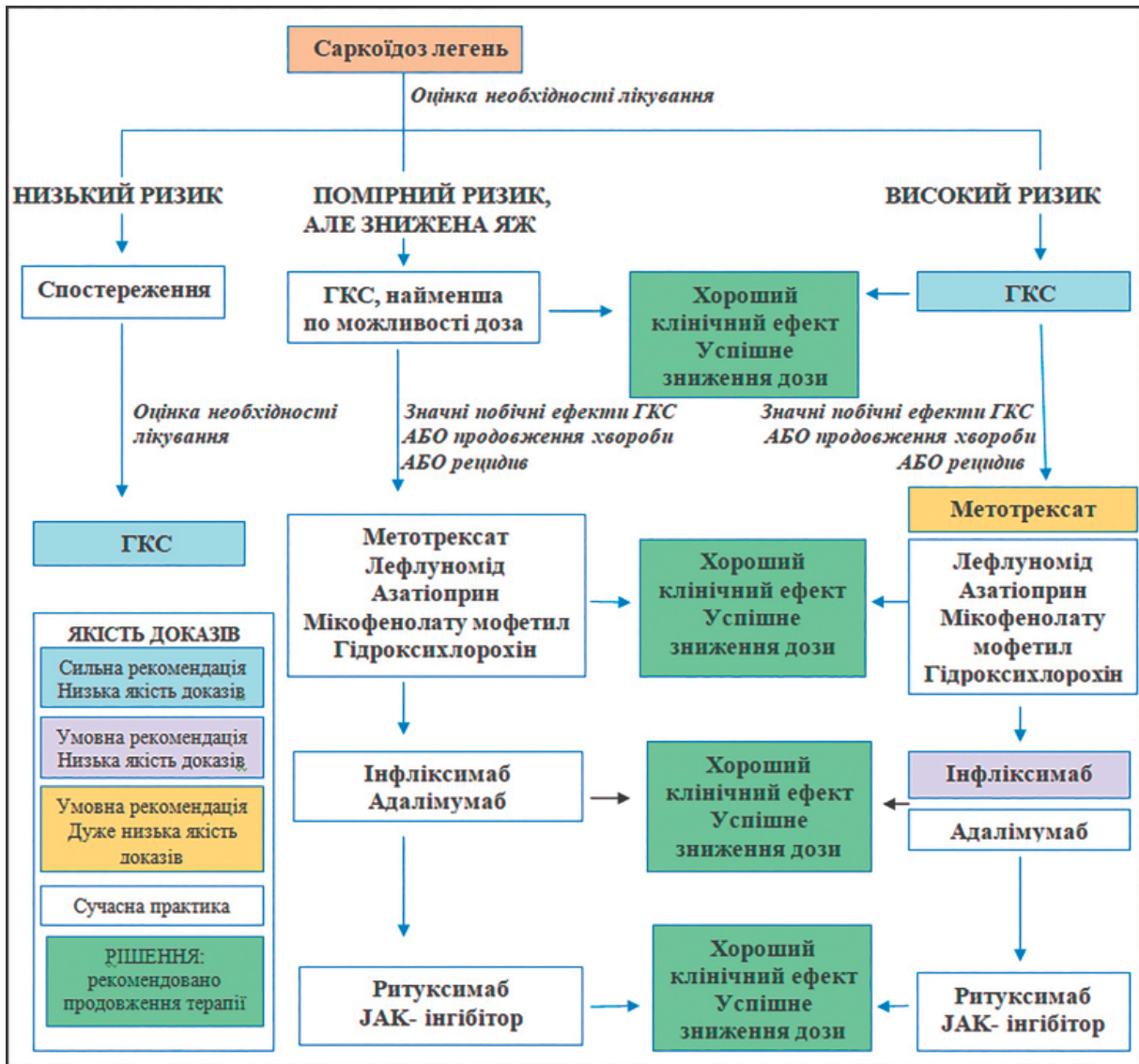


Рис. 7. Нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз легень

огляд літератури не проводився. Необхідно звернути увагу, що інформація, що відображається як поточна практика (білим кольором) не може розглядатися як рекомендація для клінічної практики. Аббревіатури: ГКС — глюкокортикостероїди, ЯК — Янус-кінази інгібітор.

Якщо уважно розглянути подані рекомендації щодо лікування хворих на саркоїдоз легень, то можна зробити висновок, що вони істотно не відрізняються від алгоритму лікування, викладеного в Положенні ATS, ERS та WASOG «Statement on Sarcoidosis» 1999 року [23] та національному клінічному протоколі «Саркоїдоз» (2014) [52]. А саме: пацієнтам з вперше виявленим саркоїдозом легень призначають препарати першої лінії терапії — глюкокортикостероїди, при їх неефективності або серйозних побічних ефектах застосовуються препарати другої лінії — імуносупресанти (метотрексат), неспішна імунотерапія вимагає призначення препаратів третьої лінії — антицитокінові засоби (інфліксимаб)

Відмінність становлять лише формулювання показань до лікування. Якщо раніше показаннями для лікування були клінічні симптоми, порушення легеневої вентиляції та дифузії, то тепер ці симптоми та порушення позначили як ризик смерті у майбутньому, інвалідності та доповнили оцінкою якості життя.

Системні глюкокортикостероїди, без урахування численних протипоказань, високої частоти побічних ефектів глюкокортикостероїдів, безсумнівно, є ефективними препаратами в оцінці найближчих результатів. Разом з тим вивчення віддалених результатів глюкокортикостероїдної терапії показало високу частоту рецидивів захворювання, які в даний час є однією з найбільш гострих проблем у веденні хворих на саркоїдоз легень [59]. Частота рецидивів саркоїдозу коливається від 13 до 75 % залежно від досліджуваної популяції [60–63], за нашими даними — у 51,8 % випадків [64].

Важливо те, що одним із факторів ризику, пов'язаних з високою частотою рецидивів саркоїдозу, з невстановлених причин є саме собою тривале застосування глюкокортикостероїдів [57, 62–64, 79–82].

Необхідно відзначити, що рецидивуючий перебіг саркоїдозу легень є однією з основних причин розвитку поширеного фіброзу легень, респіраторної недостатності та легеневої гіпертензії, що становить високий ризик інвалідності та смертності в майбутньому.

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

У 2013 році експертами Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших грануломатозних розладів (WASOG) були опубліковані рекомендації щодо застосування метотрексату (MTX) у хворих на саркоїдоз «**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**» [83]. Оскільки до моменту опублікування рекомендацій (2013) в літературі були представлені результати тільки одного невеликого рандомізованого дослідження [84] і поодинокі відомості

про спостережні дослідження [85–87], рекомендації були розроблені в основному на підставі даних опублікованих серій спостережень та думок експертів з саркоїдозу, які заповнили відповідний опитувальник.

З того часу були проведені дослідження з вивчення ефективності та безпеки метотрексату у хворих на саркоїдоз легень [88–93], в тому числі великі ретроспективні [90, 92].

Результати ретроспективного вивчення ефективності та переносимості MTX у хворих на саркоїдоз легень, проведеного Fang C. et al. [90], показали гарну клінічну відповідь на терапію MTX у 80 % пацієнтів при низькій частоті рецидивів (4,1 %) після закінчення лікування.

Дані ретроспективного наглядового дослідження 1276 хворих на саркоїдоз легень, проведеного Визелем А. А. и соавт. [91], дозволили авторам зробити висновок, що MTX в дозі 15 мг на тиждень per os у хворих з прогресуючим саркоїдозом, які раніше отримували системні ГКС, є ефективним препаратом другої лінії, при цьому достатній рівень безпеки MTX дозволяє застосовувати його протягом тривалого періоду — від 3 міс. до ≥ 1 року.

В великому ретроспективному дослідженні Vaughman R.P. et al. [92] 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 фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (Київ) [93]. 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 й частота рецидивів (з 43,3 % до 8,3 %; Chi square = 9,450, p = 0,003).

У зазначених вище роботах представлені досить переконливі докази ефективності і безпеки MTX, що створює підстави для застосування MTX як препарату першої лінії терапії хворих на саркоїдоз легень.

У 2020 році в Нідерландах стартувало рандомізоване контрольоване дослідження (рівень доказів А) з оцінки ефективності метотрексату в порівнянні з преднізолоном в якості терапії першої лінії хворих на саркоїдоз легень: PREDMETH [94]. Основною кінцевою точкою цього дослідження буде зміна життєвої ємності легень (FVC) між вихідним рівнем і після 24 тижнів терапії. Крім того, будуть досліджені біомаркери крові, щоб знайти пре-

диктори відповіді на терапію, прогресування і хронізації захворювання, а також для кращого розуміння механізму захворювання.

Підкреслюючи безперечну важливість нових підходів у визначенні показань до лікування хворих на сарко-

їдоз легень, заснованих на аналізі ступеня ризику інвалідності та смертності та оцінки якості життя, вважаємо, що рекомендацію препаратів ініціальної терапії бажано зробити після отримання результатів рандомізованого контрольованого дослідження PREDMETH.

ЛІТЕРАТУРА

- Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(11):1019–1032.
- Gerke AK, Judson MA, Cozier YC, et al. Disease burden and variability in sarcoidosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14:Suppl 6:S421–S428.
- 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.
- Roelandt M, Demedts M, Callebaut W. Epidemiology of interstitial lung diseases (ILD) in flanders: registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. *Acta Clin. Belg.* 1995;50(5):260–268.
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece. *Respir. Med.* 2009;103(8):1122–1129.
- Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, et al. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005;22(1):s4–s8.
- Valeyre D, Freynet J, Dion G, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases. *Presse Med.* 2010;39(1):53–59.
- 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.
- Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
- 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.
- Byg KE, Milman N, Hansen S, et al. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003;20(1):46–52.
- Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis.* 1995;12(1):61–67.
- Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. *Epidemiology and clinical picture.* *Sarcoidosis.* 1990;7(1):50–57.
- Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Шадріна ОВ, і др. Заболоваємост саркоїдозом органів дихання: частота нових випадків у залежності від географічної широти. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2013;(2):36–40.
- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006;61:980–985.
- Lemos-Silva V, Araujo PB, Lopes C, et al. Epidemiological Characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2011;37(4):438–445.
- Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Шадріна ОВ, і др. Заболоваємост саркоїдозом органів дихання в півночі та південно-східних регіонах України. *Укр. Пульмонолог. журнал.* 2013(3):31–45.
- 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;201:955–964.
- Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, Wijssenbeek MS. Comprehensive care for patients with sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 2020;9:390.
- Voortman M, Hendriks CMR, Efferich MDP, et al. The burden of sarcoidosis symptoms from a patient perspective. *Lung.* 2019;197:155–161.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160:736–755.
- 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.
- Sharma OP V, Mihailovic-Vucinic V. Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2014;187 p.
- Judson MA. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer. 2014;222 p.
- Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
- Grenier P, Chevret S, Beigelman C, et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology.* 1994;191:383–390.
- Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis.* Humana Press — brand of Springer, 2014:19–40.
- Nunes H, Uzunhan Yu, Gille T, et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur. Respir. J.* 2012;40:750–765.
- Niimi H, Kang EY, Kwong JS, et al. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996;20:305–308.
- Gawne-Cain ML, Hansell DM. The pater and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study. *Clin. Radiol.* 1996;51:263–267.

REFERENCES

- Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(11):1019–1032.
- Gerke AK, Judson MA, Cozier YC, et al. Disease burden and variability in sarcoidosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14:Suppl 6:S421–S428.
- 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.
- Roelandt M, Demedts M, Callebaut W. Epidemiology of interstitial lung diseases (ILD) in flanders: registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. *Acta Clin. Belg.* 1995;50(5):260–268.
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece. *Respir. Med.* 2009;103(8):1122–1129.
- Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, et al. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005;22(1):s4–s8.
- Valeyre D, Freynet J, Dion G, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases. *Presse Med.* 2010;39(1):53–59.
- 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.
- Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
- 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.
- Byg KE, Milman N, Hansen S, et al. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003;20(1):46–52.
- Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis.* 1995;12(1):61–67.
- Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. *Epidemiology and clinical picture.* *Sarcoidosis.* 1990;7(1):50–57.
- Gavrissyuk VK, Merenkova EA, Shadrina OB, et al. *Zabolevayemost sarkoidozom organov dykhaniya: chastota novykh sluchayev v zavisimosti ot geograficheskoy shiroti* (Incidence of respiratory sarcoidosis: incidence of new cases depending on geographic latitude). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2013;(2):36–40.
- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006;61:980–985.
- Lemos-Silva V, Araujo PB, Lopes C, et al. Epidemiological Characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2011;37(4):438–445.
- Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Шадріна ОВ, і др. *Zabolevayemost sarkoidozom organov dykhaniya v yuzhnom i severnom regionakh Ukrainy* (The incidence of respiratory sarcoidosis in the southern and northern regions of Ukraine). *Ukr. Pulmonol. zhurnal.* 2013(3):31–45.
- 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;201:955–964.
- Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, Wijssenbeek MS. Comprehensive care for patients with sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 2020;9:390.
- Voortman M, Hendriks CMR, Efferich MDP, et al. The burden of sarcoidosis symptoms from a patient perspective. *Lung.* 2019;197:155–161.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160:736–755.
- 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.
- Sharma OP V, Mihailovic-Vucinic V. Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2014;187 p.
- Judson MA. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer. 2014;222 p.
- Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 (Adapted evidence-based clinical guideline "Sarcoidosis" / Decree of the Ministry of Health of Ukraine № 634 of 08.09.2014).
- 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 of 08.09.2014).
- Grenier P, Chevret S, Beigelman C, et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology.* 1994;191:383–390.
- Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis.* Humana Press — brand of Springer, 2014:19–40.

35. Winterbauer RH, Belik N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann. Intern. Med.* 1973;78:65–71.
36. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гуменюк ГЛ, и др. Результаты лечения больных саркоидозом органов дыхания (по материалам обследования клинически излеченных). *Укр. пульмонол. журн.* 2014(4):9–15.
37. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(8):e26–e51.
38. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
39. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175:40–44.
40. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, et al. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br. J. Dermatol.* 1985;112:315–322.
41. Poate TW, Sharma R, Moutasim KA, et al. Orofacial presentations of sarcoidosis: a case series and review of the literature. *Br. Dent. J.* 2008;205:437–442.
42. Winterbauer RH, Belik N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann. Intern. Med.* 1973;78:65–71.
43. Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest imaging. *Clin. Chest Med.* 2015;36:603–619.
44. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: what do we know now? *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:252–262.
45. Costabel U, Hunninghake GW. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1999;14:735–737.
46. Amicosante M. IGRAs for tuberculosis in sarcoidosis patients: is the immune response to mycobacteria helpful in the differential diagnosis or still a confounding factor? *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2011;28:85–86.
47. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: a state of the art review. *Respir. Med.* 2016;112:10–17.
48. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185:1004–1014.
49. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Chest.* 2018;154:664–677.
50. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91:946–954.
51. Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, et al. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest.* 1998;113:147–153.
52. Israel HL, Sones, Harrell MD. Cortisone treatment of sarcoidosis: Experience with Thirty-six cases. *J. Amer. Med. Assoc.* 1954;156:461–466.
53. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Deiphy consensus study. *Respir. Med.* 2010;104:717–723.
54. Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis. M. A. Judson Editor. Humana Press — brand of Springer, 2014:41–64.*
55. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996;51:238–247.
56. 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.
57. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis. *QJM.* 2006;99:307–315.
58. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гуменюк ГЛ, и др. Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. *Укр. пульмонол. журнал.* 2016;(3):21–23.
59. 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.
60. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:65–111.
61. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:893–898.
62. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
63. 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.
64. Gavrysiuk V, Merenkova I, Vlasova N, et al. Clinical factors associated with the risk of pulmonary sarcoidosis relapse. *Georgian medical news.* 2021(4):84–88.
65. 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>.
66. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(155):292019.
67. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(155):190145–192019.
68. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2018;153(1):105–113.
69. Rossides M, Kullberg S, Asklung J, et al. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2018;51(2):2017.
70. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension. *Sci Rep.* 2019; 9(1):4061–40030.
71. 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.
72. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis.* 2017;34:280–282.
32. Nunes H, Uzunhan Yu, Gille T, et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur. Respir. J.* 2012;40:750–765.
33. Niimi H, Kang EY, Kwong JS, et al. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996;20:305–308.
34. Gawne-Cain ML, Hansell DM. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study. *Clin. Radiol.* 1996;51:263–267.
35. Winterbauer RH, Belik N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann. Intern. Med.* 1973;78:65–71.
36. Gavrysiuk V, Merenkova YEA, Gumenyuk GL, et al. *Rezultaty lecheniya bolnykh sarkoidozom organov dykhaniya (po materialam obsledovaniya klinicheski izlechenykh)* (Results of treatment of patients with respiratory sarcoidosis (based on examination of clinically cured patients)). *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2014(4):9–15.
37. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(8):e26–e51.
38. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
39. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175:40–44.
40. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, et al. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br. J. Dermatol.* 1985;112:315–322.
41. Poate TW, Sharma R, Moutasim KA, et al. Orofacial presentations of sarcoidosis: a case series and review of the literature. *Br. Dent. J.* 2008;205:437–442.
42. Winterbauer RH, Belik N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann. Intern. Med.* 1973;78:65–71.
43. Keijsers RG, Veltkamp M, Grutters JC. Chest imaging. *Clin. Chest Med.* 2015;36:603–619.
44. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: what do we know now? *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:252–262.
45. Costabel U, Hunninghake GW. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1999;14:735–737.
46. Amicosante M. IGRAs for tuberculosis in sarcoidosis patients: is the immune response to mycobacteria helpful in the differential diagnosis or still a confounding factor? *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2011;28:85–86.
47. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: a state of the art review. *Respir. Med.* 2016;112:10–17.
48. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185:1004–1014.
49. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Chest.* 2018;154:664–677.
50. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91:946–954.
51. Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, et al. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest.* 1998;113:147–153.
52. Israel HL, Sones, Harrell MD. Cortisone treatment of sarcoidosis: Experience with Thirty-six cases. *J. Amer. Med. Assoc.* 1954;156:461–466.
53. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Deiphy consensus study. *Respir. Med.* 2010;104:717–723.
54. Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis. M. A. Judson Editor. Humana Press — brand of Springer, 2014:41–64.*
55. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996;51:238–247.
56. 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.
57. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis. *QJM.* 2006;99:307–315.
58. Gavrysiuk V, Merenkova YEA, Gumenyuk GL, et al. *Vozmozhnosti glyukokortikosteroidnoy terapii i pokazaniya k primeneniyu immunosuppressantov u bolnykh vpervye vyyavlennym sarkoidozom s porazheniyem parenkhimy legkikh* (Possibilities of glucocorticosteroid therapy and indications for the use of immunosuppressants in patients with newly diagnosed sarcoidosis with lung parenchymal involvement). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2016;(3): 21–23.
59. 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.
60. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:65–111.
61. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:893–898.
62. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623–631.
63. 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.
64. Gavrysiuk V, Merenkova I, Vlasova N, et al. Clinical factors associated with the risk of pulmonary sarcoidosis relapse. *Georgian medical news.* 2021(4):84–88.
65. 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>.
66. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(155):292019.
67. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(155):190145–192019.

73. 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):123–130.
74. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2017;49(6):2016.
75. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of Discontinuation of Prednisolone Therapy on Risk of Cardiac Mortality Associated With Worsening Left Ventricular Dysfunction in Cardiac Sarcoidosis. *Am. J. Cardiol.* 2016;117(6):966–971.
76. Jeny F, Uzunhan Y, Lacroix M, et al. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2020;169:105997. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105997. Epub@2020 May 12.:105997.
77. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest.* 2007;132(1):207–213.
78. Huitema MP, Bakker ALM, Mager JJ, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in pulmonary sarcoidosis: the first large European prospective study. *Eur. Respir. J.* 2019;54(4):13993003.
79. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28:34–43.
80. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;465:702–712.
81. Panselinas E, Judson MA. *Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014: 65–78.
82. Меренкова ЕА. Частота рецидивов у лиц, клинически излеченных от саркоидоза легких. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2018;101(3):28–33.
83. Cremers 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(5):545–61.
84. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–66.
85. Baughman R, Lower E. The effects of corticosteroids or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990;142:1268–1271.
86. Lower E, Baughman R. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:846–851.
87. Vucinic, VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002;8:470–476.
88. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):518–533. doi: 10.5603/PIAP.2014.0069. PMID: 25339562.
89. Гаврисюк ВК, et al. Ефективність і безпеку монотерапії метотрексатом у больних саркоїдозом легких. *Georgian Medical News.* 2018(10):34–38.
90. 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.
91. Визель АА, Визель ІЮ, Шакірова ГР. Оцінка ефективності і безпеки застосування метотрексату при прогресуючому саркоїдозі: ретроспективне спостережальне дослідження. *Пульмонологія.* 2020;30(2):213–218. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218>
92. 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.
93. 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. doi:10.3390/diagnostics11071289.
94. Kahlmann V, et al. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20:271 doi: 10.1186/s12890-020-01290-9.
68. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2018;153(1):105–113.
69. Rossides M, Kullberg S, Askling J, et al. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2018;51(2):2017.
70. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension. *Sci Rep.* 2019; 9(1):4061–40030.
71. 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.
72. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis.* 2017;34:280–282.
73. 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):123–130.
74. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2017;49(6):2016.
75. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of Discontinuation of Prednisolone Therapy on Risk of Cardiac Mortality Associated With Worsening Left Ventricular Dysfunction in Cardiac Sarcoidosis. *Am. J. Cardiol.* 2016;117(6):966–971.
76. Jeny F, Uzunhan Y, Lacroix M, et al. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2020;169:105997. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105997. Epub@2020 May 12.:105997.
77. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest.* 2007;132(1):207–213.
78. Huitema MP, Bakker ALM, Mager JJ, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in pulmonary sarcoidosis: the first large European prospective study. *Eur. Respir. J.* 2019;54(4):13993003.
79. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28:34–43.
80. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;465:702–712.
81. Panselinas E, Judson MA. *Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:65–78.
82. Merenkova YeA. *Chastota retsidivov u lits, klinicheski izlechenykh ot sarkoidoza legkikh* (Recurrence rates in individuals clinically cured of pulmonary sarcoidosis). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2018;101(3):28–33.
83. Cremers 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(5):545–61.
84. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17:60–66.
85. Baughman R, Lower E. The effects of corticosteroids or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990;142:1268–1271.
86. Lower E, Baughman R. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:846–851.
87. Vucinic, VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002;8:470–476.
88. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):518–533. doi: 10.5603/PIAP.2014.0069. PMID: 25339562.
89. Gavrysyuk VK, et al. Ефективність і безпеку монотерапії метотрексатом у больних саркоїдозом легких. *Georgian Medical News.* 2018(10):34–38.
90. 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.
91. Vizel AA, Vizel IYu, Shakirova GR. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeniya metotretksata pri progressiruyushchem sarkoidoze: retrospektivnoye nablyudatelnoye issledovaniye (Evaluation of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study). *Pulmonologiya.* 2020;30(2):213–218. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218>
92. 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.
93. 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. doi:10.3390/diagnostics11071289.
94. Kahlmann V, et al. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20:271 doi: 10.1186/s12890-020-01290-9