

УДК 616.24-002.582-085
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11372

Ю. І. Фещенко^{1,2}, В. К. Гаврисюк¹, Г. Л. Гуменюк², Є. О. Меренкова¹, Я. О. Дзюблик¹,
С. В. Зайков², Н. А. Власова¹

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»¹
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України²

ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ

Персоніфікований підхід до лікування саркоїдозу легень

Ю. І. Фещенко^{1,2}, В. К. Гаврисюк¹, Г. Л. Гуменюк²,
Є. О. Меренкова¹, Я. О. Дзюблик¹, С. В. Зайков²,
Н. А. Власова¹

ДУ «Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН
України»¹

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України²

Резюме. Протягом багатьох років основними препаратами для лікування саркоїдозу залишаються глюкокортикостероїди (ГКС). У середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) лікуються з використанням ГКС. У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії, призначають препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти. Необхідно зазначити, що і в процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдиним правильним принципом ведення хворих є персоніфікований підхід до терапії.

Мета дослідження – розробити алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз на основі вивчення частоти протипоказань до призначення, серйозних побічних дій і випадків резистентності до глюкокортикостероїдів, визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії.

Матеріали і методи. Обстежено 185 хворих на вперше виявленій саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. У дослідження включили пацієнтів тільки на вперше виявленій саркоїдоз без будь-якої попередньої специфічної терапії; другим, важливим критерієм відбору, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень. Усім хворим проводили комп'ютерну томографію органів грудної порожнини та оцінювали стан функції зовнішнього дихання на основі аналізу даних спірометрії, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень.

Результати. Отримані результати дають підставу вважати «Метотрексат» препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами глюкокортикостероїдів. На підставі отриманих результатів

©Ю. І. Фещенко та ін., 2020

Personified approach to treatment of pulmonary sarcoidosis

Yu. I. Feshchenko^{1,2}, V. K. Havrysiuk¹, H. L. Humeniuk²,
Ye. O. Merenkova¹, Ya. O. Dziubluk¹, S. V. Zaikov²,
N. A. Vlasova¹

F. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and
Pulmonology¹

P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate
Education²

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

Summary. For many years, the main drugs for the treatment of sarcoidosis remain glucocorticosteroids. On average, about 50 % of patients with sarcoidosis (from 30 to 80 %) are treated with corticosteroids. In cases of resistance, contraindications or serious side effects of corticosteroid therapy, second-line drugs are prescribed, the main place among which is held by immunosuppressants. It should be noted that in the course of therapy there may be different variants of the disease, and there are no criteria for the prognosis of regression, stabilization and progression of sarcoidosis. In this regard, the only correct principle of patient management is a personalized approach to therapy.

The aim of the study – to develop an algorithm for personalized therapy of patients with sarcoidosis based on the study of the frequency of contraindications, serious side effects and cases of resistance to glucocorticosteroids, to determine the optimal drug for immunosuppressive therapy.

Materials and Methods. 185 patients with newly diagnosed sarcoidosis with lesions of the lung parenchyma were examined. The study included patients only for newly diagnosed sarcoidosis without any prior specific therapy. The second, important selection criterion was the absence of computed tomography (CT) signs of interstitial pulmonary fibrosis. All patients underwent CT of the thoracic cavity and assessment of lung function (spirometry, bodyplethysmography, diffusion capacity of the lungs).

Results. The obtained results give grounds to consider methotrexate as the drug of choice in the treatment of patients with pulmonary sarcoidosis with contraindications or serious side effects of glucocorticosteroids. Based on the results, an algorithm for personalized therapy of patients with pulmonary sarcoidosis was developed, which considered the contraindications, serious side effects of

розроблено алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на урахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, застосуванні в якості імуносупресивної терапії метотрексату, що відрізняється оптимальним рівнем ефективності і профілем безпеки.

Висновки. Застосування даного алгоритму терапії дозволяє досягти клінічного вилікування в абсолютній більшості хворих на саркоїдоз легень.

Ключові слова: саркоїдоз легень; лікування; алгоритм персоналізованої терапії.

ВСТУП

Саркоїдоз – мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоідноклітинних гранульом [1]. В останні роки спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз у усьому світі, у тому числі й в Україні [2].

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

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми являють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також розвиваються в умовах запалення гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів [3].

У більшості випадків саркоїдозу з ураженням паренхіми легень потрібне медикаментозне лікування, оскільки спонтанна регресія процесу спостерігається тільки у 30 % пацієнтів [4]. Однак необхідно зазначити, що і в процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдино правильним принципом ведення хворого є персоналізований підхід до терапії.

Основною причиною розвитку прогресуючого перебігу саркоїдозу і незадовільних результатів лікування є резистентність до традиційної терапії глюкокортикостероїдами (ГКС), протипоказання до її проведення, серйозні побічні дії ГКС [5, 6]. Однак у літературі відсутні відомості про частоту протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, у зв'язку з чим не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба в імуносупресивній терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, осно-

corticosteroids and resistance to corticosteroid therapy, utilizing the immunosuppressive therapy with methotrexate due to its optimal level of efficacy and safety profile.

Conclusions. *The use of this algorithm of therapy allows achieving clinical cure in the vast majority of patients with pulmonary sarcoidosis.*

Key words: pulmonary sarcoidosis; treatment; algorithm of personified therapy.

вне місце серед яких займають імуносупресанти – «Азатиоприн», «Лефлуномід», «Метотрексат» [7–9]. Разом із тим, відсутні дані про порівняльну характеристику ефективності й переносимості цих препаратів у хворих на саркоїдоз.

Все це зумовило необхідність вивчити і провести порівняльний аналіз ефективності та частоти побічних дій азатиоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС з метою визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

Метою дослідження було розробити алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз на основі вивчення частоти протипоказань до призначення, серйозних побічних дій і випадків резистентності до глюкокортикостероїдів, визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 185 хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Чоловіків було 80 (43,2 %), жінок – 105 (56,8 %) у віці від 20 до 67 років ((42,3±0,8) року). II стадію захворювання було встановлено у 173 (93,5 %) хворих, III стадію – у 12 (6,5 %).

Діагноз саркоїдозу був верифікований методом КТ органів грудної порожнини (ОГП), виконаної на КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на основі аналізу даних спірометрії, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на спірометричній системі MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») з відповідними модулями.

При відборі хворих строго дотримувалися двох принципів: по-перше, в дослідження включали пацієнтів тільки із вперше виявленим саркоїдозом без будь-якої попередньої специфічної терапії; по-друге, важливим критерієм відбору, що дозволяє з максимальною можливістю виключити хворих із довгостроково поточним процесом, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень. Дослідження виконане за кошти держбюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

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 [1].

У момент встановлення діагнозу протипоказання до призначення ГКС були виявлені у 23 (12,4 %) пацієнтів: гіпертонічна хвороба в поєднанні з ожирінням – у 9 осіб, цукровий діабет 2 типу – в 7, ожиріння II–III ступенів (індекс маси тіла >35) – у 6, виразкова хвороба шлунка – в 1. У зв'язку з цим в якості стартової терапії цим хворим була призначена імуносупресивна терапія.

До серйозних побічних дій, що вимагають відміни ГКС, відносяться: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунка і кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менінгізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, у тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома [1].

Глюкокортикостероїдну терапію метилпреднізолоном (МП) проводили з використанням схеми, розробленої в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України. Схема включена в Уніфікований клінічний протокол «Саркоїдоз» [10]. МП призначали в дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 24 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,2 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування оцінювали його ефективність. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступного періоду лікування дозу зберігають незмінною. Після досягнення клінічного вилікування з нормалізацією КТ-даних ГКС-терапія в дозі 0,1 мг/кг МП триває не менше 6 місяців.

Серйозні побічні дії ГКС розвинулися у 5 пацієнтів, що стало причиною відміни МП і призначення імуносупресивного препарату. В 4 хворих причиною відміни ГКС був остеопороз, причиною відміни ГКС у п'ятого пацієнта був розвиток цукрового діабету на тлі тривалого лікування МП.

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 підтримувальної (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

Резистентність до ГКС-терапії спостерігали у 32 хворих (17,3 %), при цьому в 9 пацієнтів відзначали абсолютну резистентність, у 23 – відносну. Всім пацієнтам із резистентністю були призначені препарати другої лінії.

У таблиці 1 представлено поділ хворих залежно від частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних ефектів препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії.

Таким чином, ГКС-терапія, яку проводили упродовж не менше 12 місяців із досягненням клінічного одужання, підтвердженого даними КТ, була успішно завершена тільки у 125 хворих (67,6 %). У 60 пацієнтів (32,4 %), у зв'язку з протипоказаннями до призначення, серйозними побічними діями і резистентністю до лікування ГКС, була застосована імуносупресивна терапія, при цьому в 23 (12,4 %) вона мала стартовий характер.

Таким чином, у середньому в кожного восьмого хворого на саркоїдоз II–III стадій (12,4 %) потрібно призначити імуносупресивну терапію вже в момент встановлення діагнозу у зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. У ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає у зв'язку з серйозними побічними ефектами препарату, а також з причини резистентності до ГКС-терапії у середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначити імуносупресанти.

Таблиця 1. Протипоказання до призначення або продовження ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень II–III стадій

Група хворих	Кількість хворих	
	абс.	%
Протипоказання до призначення ГКС	23	12,4
Серйозні побічні ефекти ГКС	5	2,7
Резистентність до лікування ГКС	32	17,3
Хворі з успішним завершенням курсу ГКС-терапії	125	67,6
Усього пацієнтів із вперше виявленим саркоїдозом II–III стадій	185	100

Ефективність і переносимість азатиоприну, лефлуноміду та метотрексату були вивчені у 40 хворих на саркоїдоз легень II стадії – 32 жінки і 8 чоловіків у віці від 31 до 69 років.

У 29 пацієнтів імуносупресивну терапію застосовували в якості стартової у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС – гіпертонічна хвороба (9 пацієнтів), цукровий діабет 2 типу (12), ожиріння II–III ступенів (6), виразкова хвороба шлунка (1), психічні розлади (1). В 11 випадках імуносупресант був призначений унаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії – остеопорозу (7), стероїдного діабету (2), депресії та безсоння (2).

Монотерапію азатиоприном проводили 10 хворим. Препарат був призначений в дозі по 50 мг/добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної – 150 мг/добу. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АЛТ, рівень білірубину і креатиніну. Результати лікування оцінювали через 3 місяці з урахуванням клінічних, функціональних даних і результатів КТ.

В двох пацієнтів у процесі лікування азатиоприном в дозі 75 мг/добу розвинулися серйозні побічні ефекти, що потребували відміни препарату: в одному випадку – лейкоцитопенія ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) і тромбоцитопенія ($90 \times 10^9/\text{л}$), у другому випадку – збільшення вмісту АЛТ (147 од./л), що більш ніж в 3 рази перевищувало норму, і лейкоцитопенія ($3,0 \times 10^9/\text{л}$). Після нормалізації гемограми і вмісту АЛТ в крові хворим призначали терапію метотрексатом.

У 2 випадках через 3 місяці терапії азатиоприном спостерігали регресію саркоїдозу зі зменшенням щільності вузликів дисемінації у легенях за результатами КТ. Хворим було рекомендовано продовжувати лікування зі щомісячним контролем гемограми, вмісту трансаміназ і білірубину в крові.

У 6 пацієнтів на тлі лікування азатиоприном розвинулося виражене прогресування саркоїдозу – значне збільшення щільності вузликів дисемінації у легенях за даними КТ.

З огляду на високу частоту прогресування захворювання на тлі лікування азатиоприном, по-

дальше включення хворих у дослідження ефективності препарату було припинено.

Монотерапія лефлуномідом 11 хворих з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС була успішною у 4 з 11 пацієнтів, у 2 хворих спостерігалася стабілізація процесу, в 1 випадку лікування було припинено через серйозні побічні ефекти препарату (виражена пірогенна реакція, збільшення АЛТ, що більш ніж в 3 рази перевищувало норму) та у 4 пацієнтів на тлі терапії лефлуномідом відзначалося прогресування захворювання.

Терапію метотрексатом в дозі 10 мг 1 раз на тиждень проводили 19 пацієнтам із саркоїдозом легень. У 16 хворих терапію метотрексатом застосовували в якості стартової у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС, у 3 випадках метотрексат був призначений унаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії.

Через 3 місяці терапії метотрексатом у більшості пацієнтів (14–73,7 %) спостерігалися ознаки регресії саркоїдозу, в 4 випадках відзначена стабілізація процесу, в 1 пацієнта було прогресування – збільшення поширеності й щільності вузликів дисемінації у паренхімі. Лікування хворих зі стабілізацією було продовжено як раніше, у хворого з прогресуванням дозу метотрексату було збільшено до 15 мг/тиждень.

У таблиці 2 представлені результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатиоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами глюкокортикостероїдів.

Отримані результати дають підставу вважати метотрексат препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами глюкокортикостероїдів.

На основі отриманих результатів розроблено алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень (рис.), заснований на урахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, застосованні в якості імуносупресивної терапії

Таблиця 2. Ефективність і переносимість азатиоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС (3 місяці терапії)

Результат лікування	Азатиоприн (n=10)		Лефлуномід (n=11)		Метотрексат (n=19)	
	абс.	%	абс.	абс.	абс.	%
Регресія	2	20,0	4	36,6	14	73,7
Стабілізація	–	–	2	18,2	4	21,1
Прогресування	6	60,0	4	36,4	1	5,2
Відміна препарату у зв'язку з серйозним побічним ефектом	2	20,0	1	9,0	–	–

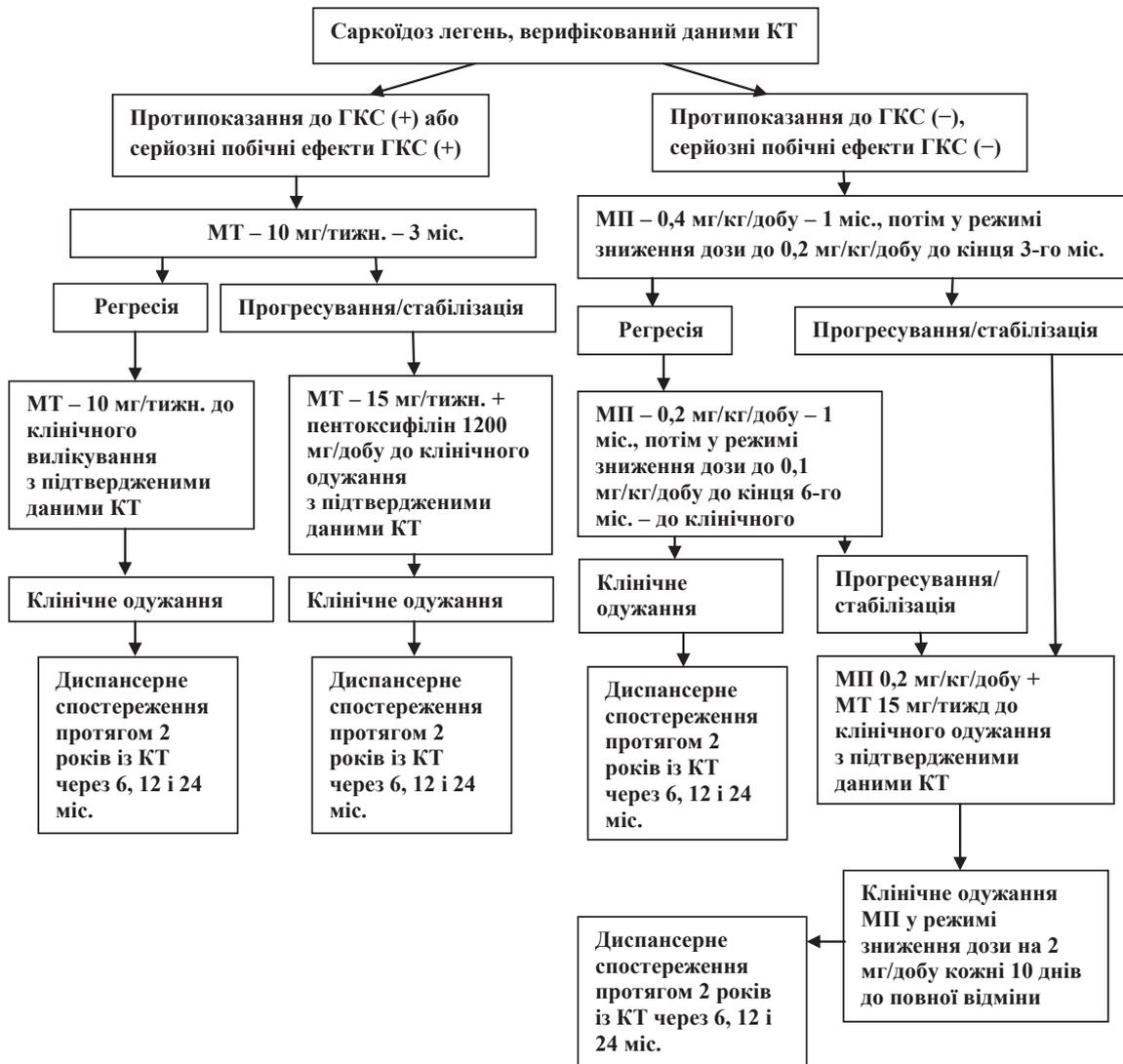


Рис. Алгоритм терапії хворих на саркоїдоз легень.

Примітка. МП – метилпреднізолон, МТ – метотрексат.

метотрексату, що відрізняється оптимальним рівнем ефективності й профілем безпеки.

ВИСНОВКИ

Застосування даного алгоритму терапії дозволяє досягти клінічного вилікування в абсолютній більшос-

ті хворих на саркоїдоз легень. Однак необхідно зазначити, що у 5–7 % пацієнтів спостерігається резистентність не тільки до ГКС-терапії, але і до лікування метотрексатом. У цих випадках необхідно застосовувати препарати третьої лінії, основним з яких є інгібітор фактора некрозу пухлини- α «Інфліксимаб».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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. – Vol. 160. – P. 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
2. Саркоїдоз органів дихання: епідеміологія, структура больних, результати лікування / В. К. Гаврисюк [и др.] // *Укр. терапевт. журн.* – 2014. – № 2. – С. 95–100.
3. Gerke A. K. The immunology of sarcoidosis / A. K. Gerke, G. Hunninghake // *Clin. Chest Med.* –

2008. – Vol. 29, No. 3. – P. 379–390. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.03.014.

4. Саркоїдоз органів дихання / ред. В. К. Гаврисюк. – К., 2015. – 192 с.

5. Baughman R. P. The treatment of pulmonary sarcoidosis / R. P. Baughman, M. Drent // *Pulmonary sarcoidosis.* – Judson M. A. ed. Humana Press – brand of Springer. – 2014. – P. 41–64.

6. Schutt A. C. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A Delphi consensus study / A. C. Schutt,

W. M. Bullington, M. A. Judson // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, No. 5. – P. 717–723. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.009.

7. Korsten P. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach / P. Korsten, K. Strohmayer, R. P. Baughman // *Clin. Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 23, No. 2. – P. 67–75. DOI: 10.1097/CPM.000000000000136.

8. Amin E. N. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis / E. N. Amin, D. R. Closser, E. D. Crouser // *Ther. Adv. Respir.*

Dis. – 2014. – Vol. 8, No. 4. – P. 111–132. DOI: 10.1177/1753465814537367.

9. Baughman R. P. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial / R. P. Baughman, D. B. Winget, E. E. Lower // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2000. – Vol. 17, No. 1. – P. 60–66. PMID: 10746262.

10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» : наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.

REFERENCES

1. 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(2): 736-55. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.

2. Gavrysiuk VK, Gumeniuk GL, Merenkova IO, Iachnik AI, Dziublyk YO et al. [Pulmonary sarcoidosis: epidemiology, patient structure, treatment results]. *Ukr terapevt zhurn.* 2014;2: 95-100. Ukrainian.

3. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3): 379-90. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.03.014.

4. Gavrysiuk VK. Pulmonary sarcoidosis. [Саркоїдоз органів дихання] Київ; 2015.. Ukrainian.

5. Baughman RP, Drent M. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis.* Judson MA. Editor. Humana Press – brand of Springer; 2014.

6. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A Delphi consensus

study. *Respir Med.* 2010;104(5): 717-23. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.009.

7. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23(2): 67-75. DOI: 10.1097/CPM.000000000000136.

8. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2014;8(4): 111-32. DOI: 10.1177/1753465814537367.

9. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000.17(1): 60-6. PMID: 10746262.

10. Unified clinical protocol of the first, second (special) and third (high-class) medical aid "Sarcoidosis". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 634 of September 8, 2014. Ukrainian.

Отримано 10.10.20