

Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование

А.А.Визель¹, И.Ю.Визель^{1,2}, Г.Р.Шакирова^{1,3}

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49;

2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;

3 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан: 420064, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Визель Ирина Юрьевна – д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций; тел.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел. (917) 884-30-39; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

Резюме

Саркоидоз является эпителиоидноклеточным гранулематозом неустановленной этиологии. Все схемы его лечения носят рекомендательный характер. Метотрексат (МТТ) считается препаратом 2-го ряда в лечении саркоидоза. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное исследование больных прогрессирующим саркоидозом ($n = 104$), получавшим МТТ 1 раз в неделю. Оценивались клинические, лабораторные, функциональные и лучевые параметры с интервалом в 3 мес. ≤ 1 года. **Результаты.** Применение МТТ сопровождалось улучшением лучевой картины (64,1 % к концу года), улучшением не только параметров спирометрии, начиная с 3-го месяца (54,7 %), но и общего состояния пациентов (63,8 % – на 6-м месяце). Нежелательные реакции с отменой препарата наиболее часто (15,4 %) отмечались в течение первых 3 мес., в дальнейшем их частота снижалась. **Заключение.** По результатам проведенного исследования показано, что МТТ можно рекомендовать к дальнейшему применению при прогрессирующем саркоидозе, а также у больных, получавших ранее системные глюкокортикостероиды.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение, метотрексат, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 213–218. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218

Evaluation of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study

Aleksandr A. Vizeľ¹, Irina Yu. Vizeľ^{1,2}, Gul'naz R. Shakirova^{1,3}

1 – Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;

2 – Federal State Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Tuberculosis»; Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;

3 – Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan: Orenburg tract 138, Kazan, 420064, Tatarstan Republic, Russia

Author information

Aleksandr A. Vizeľ, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Irina Yu. Vizeľ, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Gul'naz R. Shakirova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Pulmonologist, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Tatarstan Republic; tel.: (917) 884-30-39; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

Abstract

Sarcoidosis is epithelioid cell granulomatosis of unknown etiology. All the schemes of its treatment are of a recommendatory nature. Methotrexate (MTT) is considered a second-line drug in the treatment of sarcoidosis. **Methods.** A retrospective observational study of patients with progressive sarcoidosis ($n = 104$), treated with MTT once a week, was carried out. Clinical, laboratory, functional and radiation parameters were evaluated with an interval of 3 months ≤ 1 year. **Results.** The use of MTT was accompanied by an improvement in the radiation picture (64.1% by the end of the

year), an improvement not only in spirometry parameters, starting from the 3rd month (54.7%), but also in the general condition of the patients (63.8% – at the 6th month). Adverse reactions with drug withdrawal were most often observed (15.4%) during the first 3 months, and subsequently their frequency decreased. **Conclusion.** According to the results of the study, it was shown that methotrexate can be recommended for further use in progressive sarcoidosis, as well as in patients, who have previously received systemic glucocorticosteroids.

Key words: sarcoidosis, treatment, methotrexate, efficacy, safety.

For citation: Vizeľ' A.A., Vizeľ' I.Yu., Shakirova G.R. Evaluation of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (2): 213–218 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218

Саркоидоз – системный гранулематоз, характеризующийся образованием эпителиоидных и гиганто-клеточных гранул без казеозного некроза [1]. При изучении патогенеза саркоидоза доказано, что к образованию гранулемы у генетически предрасположенного пациента приводят различные антигены микробного и немикробного происхождения вследствие активаций иммунных реакций, включая врожденный и даже адаптивный иммунитет [2]. Однако до сих пор все схемы лечения носят рекомендательный характер, а прием системных глюкокортикостероидов (сГКС) приводит к серьезным нежелательным явлениям (НЯ) и повышается риск рецидивов [3].

К одним из препаратов 2-го ряда в настоящее время относится метотрексат (МТТ), применяемый при саркоидозе различных локализаций [1]. Согласительные рекомендации по применению МТТ при саркоидозе подготовлены международным сообществом в 2013 г. [4]. МТТ включен в раздел о лечении саркоидоза в клинических рекомендациях, одобренных Российским респираторным обществом, Общероссийским педиатрическим респираторным обществом и Российским научным медицинским обществом терапевтов [5]. Сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на протяжении более 25 лет ведется консультативный прием больных саркоидозом. В рамках наблюдения течения заболевания каждому пациенту подбирается индивидуальное лечение при минимизации стероидной и иммуносупрессивной нагрузки. На основании полученных данных проведена ретроспективная оценка эффективности и безопасности применения МТТ у больных с прогрессирующим течением внутригрудного саркоидоза.

Материалы и методы

На момент подготовки материала клиническую базу составляли данные 1 276 пациентов (67,5 % – женщины), у 56,8 % диагноз был подтвержден по данным биопсии; 109 из них (67 % – женщины; у 85,3 % саркоидоз верифицирован гистологически) получали МТТ. Информация обо всех обследованных пациентах занесена в базу данных.

Для субъективной оценки состояния больных использована простая визуальная шкала в виде линейки со значениями «ноль» в центре и обозначениями «хуже» и «лучше» слева и справа шкалы соответственно. Спирометрия проводилась при помощи

спирометров MIR (Италия) с собственной программой обработки, расчетом должных величин и хранения данных *WinspiroPro*. Рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения оценивалась с помощью программы *RadiAnt*, результаты сопоставлялись с данными, полученными специалистами по лучевой диагностике.

Ведение базы данных и ее обработка проводились в программе SPSS-18 в среде *Windows 10*. В зависимости от задач и параметров выборки применялись параметрические и непараметрические методы обработки. Для оценки нормальности распределения выборок был использован одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова (Z_{k-s}). При нормальном распределении параметров в выборках рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для оценки динамики показателей проводился расчет критерия Стьюдента для попарно связанных вариантов, статистически значимыми принимались значения при $p < 0,05$. При отклонении от нормального распределения создавались качественные непараметрические переменные и рассчитывались частоты признаков с последующим расчетом критерия χ^2 .

Проведен ретроспективный анализ результатов клинических, лабораторных, лучевых и функциональных исследований у больных саркоидозом ($n = 104$; 68,95 % – женщины) в период применения МТТ. На момент назначения МТТ средний возраст пациентов составил $44,98 \pm 10,71$ (16–69) года ($Z_{k-s} = 0,912$; $p > 0,1$).

У 11,4 % больных установлена I лучевая стадия, у 71,2 % – II, у 9,6 % – III, у 7,8 % – IV; синдром Леффрена выявлен у 8,7 %, гистологическая верификация диагноза проведена в 88,5 % случаев. У 43,7 % больных отмечены клинически значимые внелегочные проявления саркоидоза. Во всех случаях назначения МТТ наблюдалось прогрессирование болезни; 11,5 % этих пациентов ранее не получали сГКС, в 71,2 % случаев после курса сГКС развился рецидив, в 7,7 % случаев применение сГКС сопровождалось выраженными НЯ, в 6,7 % применение сГКС не привело к ремиссии, в 3 (2,9 %) случаях пациенты сами отказались от гормональной терапии. Длительность применения МТТ была различной и зависела от эффекта лечения и его переносимости. В течение 1-го года наблюдения МТТ получали 22,4 % больных, остальные – на более поздних сроках; 89,4 % больных получили 1 курс МТТ, 7,7 % – 2 курса; 3–5 курсов – по 1 пациенту соответственно. Доза МТТ варьировалась от 5 до 20 мг 1 раз в неделю (73,8 % получали 15 мг), через 24 ч пациенты принимали 5 мг фолиевой кислоты.

Результаты и обсуждение

Конечная точка применения МТТ на всех сроках. По завершении применения МТТ (≥ 3 мес.; $n = 104$) улучшение состояния отмечено у 47,1 % больных; 37,5 % оценили его как стабильное и только 11,6 % – как ухудшение. Статистически значимо снизилась частота жалоб, особенно на кашель (с 60,6 до 38,5 %; $p < 0,01$) и слабость (с 62,5 до 43,3 %; $p < 0,01$), уменьшилась (с 71,2 до 59,7 %) доля больных с сочетанным поражением внутригрудных лимфатических узлов и легких (II стадия) и синдромом Лефгрена (с 8,7 до 1,9 %) ($p < 0,05$). В гемограмме изменений не наблюдалось, концентрация кальция крови снизилась, доля лиц с гиперкальциемией уменьшилась с 10,3 до 4,7 %. Отмечена незначительная тенденция к улучшению параметров спирометрии и сатурации. Средние значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) увеличились с $3,34 \pm 1,13$ до $3,50 \pm 1,18$ л, но прирост не был статистически значимым. Распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{k-s} > 0,05$ для обеих точек). У 38,5 % больных ФЖЕЛ увеличилась на ≥ 100 мл, у 28,8 % оставалась стабильной, но у 32,7 % продолжалось снижение этого показателя. Статистически значимых изменений в гемограмме не наблюдалось. Активность печеночных трансаминаз увеличилась, хотя медианы значений не превысили нормы. Согласно данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), у 54,8 % больных отмечено улучшение лучевой картины, у 35,6 % – стабилизация и только у 9,6 % установлена отрицательная динамика.

При интерпретации данного этапа анализа следует учесть, что в 17,3 % случаев лечение было прекращено ввиду развития НЯ. Кроме того, проведенная работа являлась ретроспективным анализом данных, а не активным клиническим исследованием, пациенты посещали врача согласно рекомендациям, с не всегда рекомендованным интервалом. В связи с этим в разные временные точки проанализированы данные различного числа пациентов. В каждой временной точке проводилось парное сравнение показателей (в сравнении с исходными). Сопоставление эффекта МТТ на разных сроках отражено на рис. 1. Частота улучшения, приведенная на рис. 1, оценивалась не от исходной точки, а по принципу «предыдущая точка с последующей», что отражало эффект препарата на каждом последующем временном интервале.

3 месяца. К 3-му месяцу лечения получены данные 52 больных. Значимых изменений в распределении лучевых стадий не наблюдалось. Частота синдрома Лефгрена уменьшилась с 13,5 до 5,8 %, но не достигла статистически значимой динамики. За это время статистически значимо увеличился объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФV_1$) (с $2,43 \pm 0,95$ до $2,53 \pm 0,90$ л; $p < 0,05$; распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{k-s} > 0,05$ для обеих точек, имелась тенденция к росту ФЖЕЛ). Основные жалобы и показатели гемограммы статисти-

чески значимой динамики не имели, тогда как активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) возросла (у 13 больных показатель АЛТ составил > 40 Ед / л; 2-кратное превышение нормы наблюдалось только у 2 пациентов). Общее состояние улучшилось у 50,9 % больных, спирограмма – у 54,7 %, РКТ-картина – у 50,9 %.

6 месяцев. К 6-му месяцу лечения получены полные данные 58 больных. К этому времени статистически значимо увеличилась ФЖЕЛ (с $3,21 \pm 0,91$ до $3,46 \pm 1,02$; $p < 0,001$), распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{k-s} > 0,05$ для обеих точек. Статистически значимой динамики основных жалоб и показателей гемограммы не отмечено; у 8 больных активность АЛТ составила > 40 Ед / л; 2-кратное превышение нормы наблюдалось только у 2 пациентов. Общее состояние пациентов во временном интервале 3–6 мес. улучшилось в 63,8 % случаев, спирограмма – в 48,3 %, РКТ-картина – в 50,0 %.

9 месяцев. К 9-му месяцу лечения получены полные данные 24 больных. К этому времени статистически значимо увеличились сатурация (в пределах нормальных значений), ФЖЕЛ (с $3,55 \pm 1,35$ до $3,84 \pm 1,36$ л; $p < 0,01$), распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{k-s} > 0,05$ для обеих точек. В 2 раза снизилась частота жалоб на слабость и утомляемость (с 66,7 до 29,2 %; $p < 0,01$). Активность АЛТ и АСТ увеличилась незначительно (у 3 больных АЛТ составила > 40 Ед / л; 2-кратное превышение нормы наблюдалось только у 1 пациента). Общее состояние во временном интервале 6–9 мес. улучшилось у 50 % пациентов, спирограмма – у 50 %, РКТ-картина – у 58,3 %.

12 месяцев. Через 1 год терапии МТТ у 39 больных статистически значимо увеличилась ФЖЕЛ (с $3,41 \pm 1,23$ до $3,61 \pm 1,28$ л; $p < 0,01$). Распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{k-s} > 0,1$ для обеих точек. Произошло снижение частоты жалоб на слабость (с 71,8 до 41 %; $p < 0,01$), кашель и повышение температуры тела, тогда как значимой динамики частоты возникновения одышки и показателей гемограммы не отмечено. Активность АЛТ составила > 40 Ед / л до начала лечения у 2,9 %, а после – у 27,8 % пациентов ($\chi^2 = 8,42$; d.f. – 1; $p < 0,01$); 2-кратное превышение нормы наблюдалось только у 4 пациентов), отмечалось статистически значимое снижение кальция в крови (с $2,39 \pm 0,23$ до $2,28 \pm 0,16$ ммоль/л; $p < 0,05$), распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{k-s} > 0,05$ для обеих точек. Общее состояние больных улучшилось в сравнении с предшествующим периодом лечения у 48,7 % больных, спирограмма – у 38,5 %, РКТ-картина – у 64,1 %.

Более 1 года. У 24 больных, получавших МТТ > 1 года (14–40 мес., медиана – 21 мес.), статистически значимо увеличилась ФЖЕЛ с $3,04 \pm 0,96$ до $3,22 \pm 1,07$ л ($p < 0,01$), распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{k-s} > 0,1$ для обеих точек. Статистически значимо снизилась концентрация кальция в крови с $2,41 \pm 0,23$ до $2,26 \pm 0,24$ ммоль/л

($p < 0,05$), распределение было нормальным, асимптотическое значение $Z_{K-S} > 0,1$ для обеих точек. Значимой динамики остальных показателей не выявлено. Только у 1 больного показатель АЛТ составил > 40 Ед / л; 2-кратного превышения нормы не наблюдалось ни у кого. Общее состояние в сравнении с 1-м годом лечения улучшилось у 32,4 % больных, спирограмма – у 37,8 %, РКТ-картина – у 37,8 %.

На рисунке отражены изменения общего состояния больных, спирометрии и лучевой картины у больных саркоидозом, принимавших МТТ в течение различного времени при сравнении предшествующего периода с последующим. Положительные эффекты МТТ отмечались с 3-го месяца и сохранялись в течение ≥ 1 года лечения.

Безопасность применения метотрексата. Переносимость МТТ оценена во всех конечных точках лечения (табл. 1) и во всех временных точках в течение курса лечения (табл. 2). Хорошо перенесли лечение 52,4 % больных, с незначительными НЯ – 21,4 %, в 8,7 % случаев потребовалось снижение дозы, у 17,5 % пациентов лечение было прервано ввиду НЯ.

Наблюдались следующие НЯ: у 23,3 % больных – жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (боль и дискомфорт), у 14,6 % – рост активности печеночных трансаминаз, у 3,9 % – учащение инфекционных заболеваний, у 1,9 % – лейко- и / или лимфопения, у 1,9 % – рост трансаминаз и изменения гемограммы, у 1,9 % – выраженные слабость и головокружение. Наиболее часто НЯ, при которых потребовалась отмена МТТ, развились в первые 3 мес., в остальных случаях – ≤ 20 %. На всех сроках наиболее частыми были жалобы со стороны ЖКТ. У 44,4 % из 18 больных, у которых МТТ был отменен, отмечены жалобы со стороны ЖКТ, в 27,8 % случаев установлен рост активности трансаминаз, в 16,7 % – учащение инфекций (респираторных и кожных), по 1 случаю – лейко- и / или лимфопения и рост трансаминаз в сочетании с изменениями гемограммы. На 3-м месяце лечения почти в половине случаев прекращения терапии обусловлено плохой переносимостью МТТ на ранних этапах его применения, хотя среди всех случаев применения МТТ отмена препарата на 3-м месяце отмечена только в 15,4 % случаев.

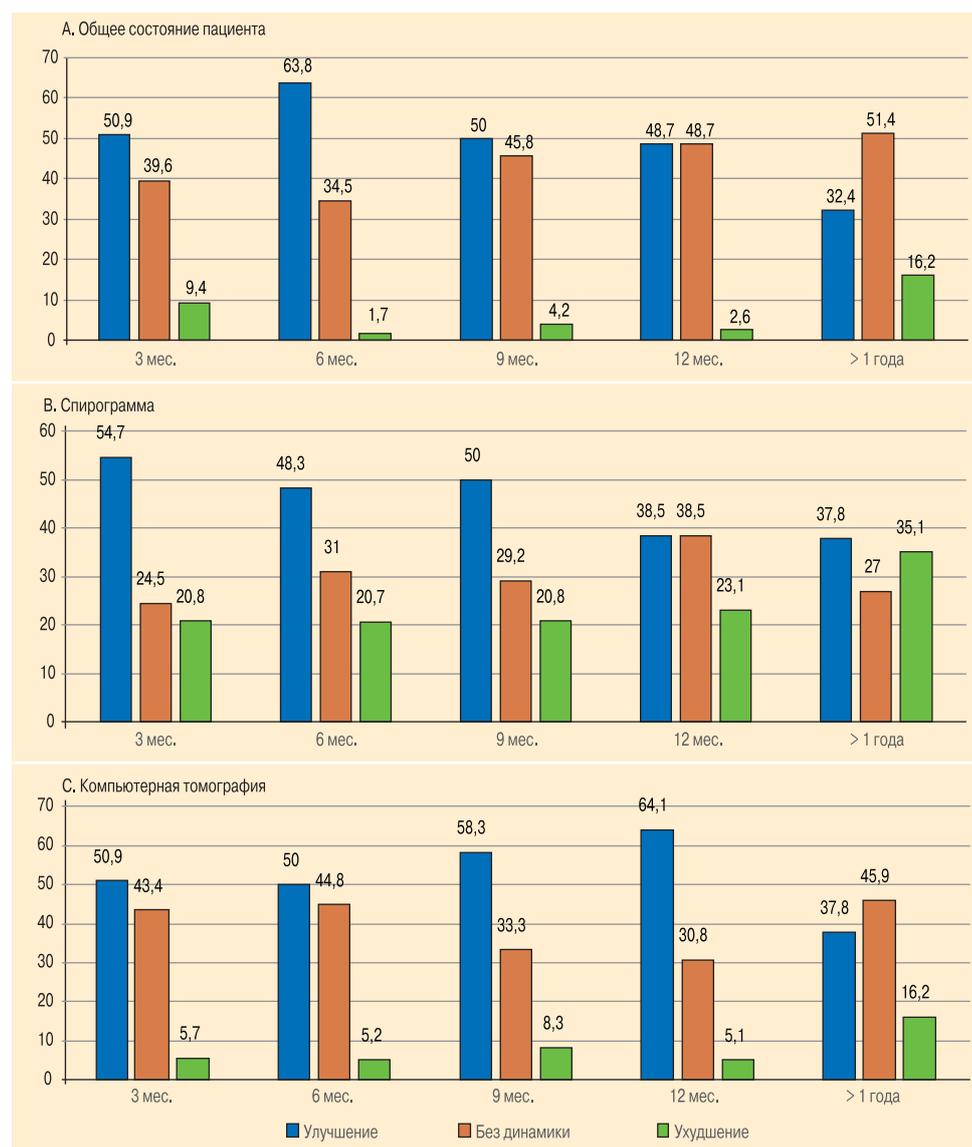


Рисунок. Динамика общего состояния больных, спирометрии и лучевой картины у больных саркоидозом, принимавших метотрексат в течение различного времени (сравнение предшествующего периода с последующим): А – самооценка пациентами по визуальной аналоговой шкале; В – изменение форсированной жизненной емкости легких на ± 100 мл от исходного значения; С – динамика наибольшего внутригрудного лимфатического узла на ± 5 мм и заключение рентгенолога

Figure. Dynamics of the general condition of patients, spirometry and radiation pattern in patients with sarcoidosis, who were treated with methotrexate for different periods of time (comparison of the previous period with the following): A, self-assessment by patients using a visual analogue scale; B, change in the forced vital lung capacity by ± 100 mL from the initial value; C, dynamics of the largest intrathoracic lymph node by ± 5 mm and the conclusion of the radiologist

Таблица 1
Переносимость лечения метотрексатом при разных конечных сроках лечения (n = 104)
Table 1
Tolerance of treatment with methotrexate at different end periods of treatment (n = 104)

Сроки лечения	Число больных, n (%)	Хорошая переносимость, %	Реакции без отмены, %	Отмена, непереносимость, %
3 мес.	17 (16,5)	47,1	5,8	47,1
6 мес.	30 (29,1)	56,7	30,0	13,3
9 мес.	10 (9,7)	40	40	20
12 мес.	22 (21,4)	50	31,8	18,2
≥ 1 года	23 (22,2)	56,2	26,4	17,4
Получал постоянно (другое заболевание)	1 (1)	100	0	0

Таблица 2
Переносимость лечения метотрексатом на разных сроках текущего лечения (n = 104)
Table 2
Tolerance of treatment with methotrexate at different periods of current treatment (n = 104)

Сроки лечения	Число больных, n (%)	Хорошая переносимость, %	Реакции без отмены, %	Отмена, непереносимость, %
3 мес.	52	63,5	21,1	15,4
6 мес.	58	63,8	29,3	6,9
9 мес.	24	60,9	30,4	8,7
12 мес.	39	61,5	28,5	10,3
≥ 1 года	34	58,4	41,6	0

По данным ретроспективного исследования показано, что МТТ является эффективным и достаточно безопасным препаратом в лечении прогрессирующего легочного саркоидоза. Улучшение показателей спирометрии, лучевой картины, уменьшение частоты жалоб отмечались, начиная с 3-го месяца терапии, положительная динамика сохранялась в течение ≥ 1 года. Целесообразность применения МТТ как препарата 2-й линии подтверждается тем, что в большинстве проанализированных временных точек анализа статистически значимым явилось увеличение ФЖЕЛ, уменьшение частоты основных жалоб, у 2/3 больных лучевая картина оставалась стабильной или улучшалась.

Большинство НЯ и случаев отмены препарата (15,4 %) зафиксировано в течение первых 3 мес., в дальнейшем их частота снижалась. Полученные результаты созвучны с таковыми наблюдательных исследований применения МТТ, проведенным в Японии [6], Нидерландах и Бельгии [7], Польше [8], Украине [9]; большой опыт длительного применения МТТ в ревматологии [10] свидетельствуют о достаточном уровне его безопасности при длительном приеме в дозе 15 мг в неделю.

Несмотря на отсутствие больших рандомизированных контролируемых клинических исследований, по данным нарастающего числа наблюдатель-

ных исследований и описаний клинических случаев подтверждается целесообразность применения МТТ при прогрессирующем саркоидозе и у больных, получавших ранее сГКС.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- у больных с прогрессирующим саркоидозом и ранее получавших сГКС эффективным средством 2-й линии является МТТ в дозе 15 мг в неделю *per os*, что подтвердилось данными наблюдательного исследования;
- достаточный уровень безопасности МТТ позволяет применять его в течение длительного периода — от 3 мес. до ≥ 1 года.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests. The study was not supported.

Литература

1. Salah S., Abad S., Brézin A.P., Monnet D. [Sarcoidosis]. *J. Fr. Ophthalmol.* 2019; 42 (3): 303–321. DOI: 10.1016/j.jfo.2018.06.015 (in French).
2. Bennett D., Bargagli E., Refini R.M., Rottoli P. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (10): 981–991. DOI: 10.1080/17476348.2019.1655401.
3. Nunes H., Jeny F., Bouvry D. et al. Indications for treatment of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2019; 25 (5): 505–518. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000604.
4. Cremers J.P., 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): 545–561. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283642a7a.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российское респираторное общество. Саркоидоз: Клинические рекомендации. 2019. Доступно на: www.spulmo.ru/download/2019_КЛИН...САРКОИДОЗ_финал.pdf
6. Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y. et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern. Med.* 2013; 52 (24): 2727–2732. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0976.
7. Vorselaars A.D., Wuyts W.A., Vorselaars V.M. et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest.* 2013; 144 (3): 805–812. DOI: 10.1378/chest.12-1728.
8. 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.
9. Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Гуменюк Г.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии метот-

рексатом больных саркоидозом легких. *Медицинские новости Грузии*. 2018; 10 (283): 34–38.

10. Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; 158: 502–516. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027.

Поступила 04.09.19

References

1. Salah S., Abad S., Brézin A.P., Monnet D. [Sarcoidosis]. *J. Fr. Ophthalmol.* 2019; 42 (3): 303–321. DOI: 10.1016/j.jfo.2018.06.015 (in French).
2. Bennett D., Bargagli E., Refini R.M., Rottoli P. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (10): 981–991. DOI: 10.1080/17476348.2019.1655401.
3. Nunes H., Jeny F., Bouvry D. et al. Indications for treatment of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2019; 25 (5): 505–518. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000604.
4. Cremers J.P., 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): 545–561. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283642a7a.
5. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. [Sarcoidosis: Clinical guidelines]. Available at: www.spulmo.ru/download/2019_КЛИН...САРКОИДОЗ_финал.pdf (in Russian).
6. Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y. et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern. Med.* 2013; 52 (24): 2727–2732. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0976.
7. Vorselaars A.D., Wuyts W.A., Vorselaars V.M. et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest.* 2013; 144 (3): 805–812. DOI: 10.1378/chest.12-1728.
8. 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.
9. Gavrisyuk V.K., Merenkova E.A., Gumenyuk G.L. et al. [Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Meditinskije novosti Gruzii = Georgian Medical News.* 2018; (283): 34–38 (in Russian).
10. Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; 158: 502–516. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027.

Received: September 04, 2019