

**В. К. Гаврисюк, Я. О. Дзюблик, Є. О. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, Н. А. Власова,
Н. Д. Морська, Н. В. Пендальчук, А. І. Ячник, С. І. Лещенко**
**ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНΟΣИМІСТЬ МЕТОТРЕКСАТУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ДОЗИ ПРЕПАРАТУ**

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНΟΣИМОСТЬ МЕТОТРЕКСАТА
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА**

**В. К. Гаврисюк, Я. А. Дзюблик, Е. А. Меренкова,
Г. Л. Гуменюк, Н. А. Власова, Н. В. Пендальчук, Н. Д. Морська,
А. И. Ячник, С. И. Лещенко**

Резюме

Цель работы — провести сравнительное изучение эффективности и безопасности метотрексата (МТ) в дозах 10 мг/нед и 15 мг/нед у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к ГКС терапии.

Материал и методы. Обследовано 46 больных саркоидозом легких II стадии (28 женщин и 18 мужчин, возраст — от 24 до 70 лет), имеющих противопоказания к назначению ГКС-терапии. В 1 группе (28 пациентов) метотрексат назначали в дозе 10 мг 1 раз в неделю, во 2 группе (18 пациентов) — в дозе 15 мг/нед. Диагностику и оценку динамики саркоидоза проводили с учетом клинических симптомов, на основе результатов компьютерной томографии высокого разрешения и бодиплетизмографии. Достоверность различий показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

Результаты. У пациентов после лечения метотрексатом в дозе 15 мг/нед достоверно увеличивается количество случаев клинического излечения без остаточных изменений фиброзного характера в паренхиме легких по сравнению с аналогичным показателем в группе больных после лечения в дозе 10 мг/нед (83,3 % и 42,4 %, соответственно, $p = 0,01297$). Повышение лечебной дозы метотрексата с 10 мг/нед до 15 мг/нед приводит к уменьшению сроков достижения состояния клинического излечения ($(10,1 \pm 0,5)$ мес и $(12,8 \pm 0,8)$ мес, соответственно, $p < 0,02$), что указывает на ускорение темпов регрессии саркоидоза. Иммуносупрессивная терапия больных саркоидозом легких с использованием препарата в дозах 10 и 15 мг/нед характеризуется удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова: саркоидоз легких, метотрексат, эффективность, переносимость.

Укр. пульмонол. журнал. 2021, № 1. С. 22–25.

**EFFICACY AND TOLERABILITY OF METHOTREXATE
IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS
DEPENDING ON THE DOSE OF THE DRUG**

**V. K. Gavrysiuk, Y. O. Dziublyk, I. O. Merenkova,
G. L. Gumeniuk, N. A. Vlasova, N. V. Pentalchuk, N. D. Morska,
A. I. Iachnik, S. I. Leshchenko**

Abstract

The objective of the study was to assess the efficacy and safety of methotrexate (MTX) administered in doses 10 and 15 mg once per week in sarcoidosis patients with contraindications for use of glucocorticosteroids (GCS).

Materials and methods. We enrolled 46 patients with stage II pulmonary sarcoidosis (28 women and 18 men, aged 24–70 years) with contraindications for GCS use and divided them into two groups. Group 1 patients were administered MTX 10 mg weekly, and group 2 — 15 mg weekly, respectively. Diagnosing and assessment of treatment response were performed based on clinical symptoms, chest high-resolution computed tomography and bodyplethysmography data. A significance of differences between study indices was determined using Student's and exact Fisher's tests.

Results. Successful cure rate without residual fibrotic lesions of lung parenchyma was significantly higher in patients taking MTX 15 mg weekly than in those taking 10 mg weekly (83,3 % and 42,4 %, respectively, $p = 0,01297$). An increase of therapeutic dose from 10 to 15 mg of MTX per week resulted in shorter time to cure ($(10,5 \pm 0,5)$ months and $(12,8 \pm 0,8)$ months, respectively, $p < 0,02$), demonstrating faster regression of sarcoidosis. Immunosuppressive therapy using MTX both in doses 10 and 15 mg weekly is characterized by satisfactory tolerability.

Key words: pulmonary sarcoidosis, methotrexate, efficacy, tolerability.

Ukr. Pulmonol. J. 2021; 1:22–25.

Гаврисюк Владимир Константинович
ГУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Заведуючий клініко-функціональним відділенням
Член-корр. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03038, Украина
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

Volodymyr K. Gavrysiuk
National institute of phthysiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of clinical-functional department
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

Саркоїдоз — полісистемне захворювання невідомої етіології, яке характеризується формуванням в різних органах епітеліодноклітинних гранулом без казеозного некрозу. Найбільш часто вражаються внутрішньогрудні лімфатичні вузли і паренхіма легень [1].

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС) [1, 2]. Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях [3, 4], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліп-

шення показників легеневої вентиляції і дифузії під впливом ГКС.

У пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться хворі з наявністю протипоказань до лікування ГКС, до другої — пацієнти з серйозними побічними ефектами ГКС, які вимагають відміни препарату, до третьої — хворі з резистентністю до ГКС-терапії [5]

У випадках наявності протипоказань, серйозних побічних ефектів і резистентності до ГКС-терапії застосовується препарат другої лінії метотрексат (МТ) [6–8].

Згідно з рекомендаціями експертів World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) щодо застосування МТ в лікуванні хворих на саркоїдоз,

© Гаврисюк В. К., Дзюблик Я. О., Меренкова Є. О., Гуменюк Г. Л., Власова Н. А., Морська Н. Д., Пендальчук Н. В., Ячник А. І., Лещенко С. І., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-22-25

препарат призначається в дозі від 5 до 15 мг 1 раз на тиждень, залежно від ступеня поширеності процесу і переносимості препарату [9]. В процесі раніше проведених нами досліджень [10] був накопичений досвід спостережень значного числа випадків недостатньої ефективності препарату в дозі 10 мг/тиждень (повільні темпи регресії, стабілізація процесу). При цьому збільшення дози МТ до 15 мг/тиждень підвищувало ефективність імуносупресивної терапії.

Мета роботи — провести порівняльне вивчення ефективності та безпеки МТ в дозах 10 мг/тиждень і 15 мг/тиждень у хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до ГКС-терапії.

Матеріал і методи

Дослідження проводилося в клініці ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» після узгодження з комісією з питань етики Інституту. Всі хворі були ознайомлені з переліком процедур і підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Основний критерій включення: пацієнти з вперше виявленим саркоїдозом легень, підтвердженим результатами комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини (ОГП) з числа хворих, що мають протипоказання до ГКС-терапії. Основні критерії виключення: 1) супутні хронічні захворювання легень; 2) наявність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень в період до початку лікування.

Порівняльний аналіз ефективності та переносимості метотрексату в двох дозах був проведений у 46 хворих на саркоїдоз легень II стадії (28 жінок і 18 чоловіків, вік — від 24 до 70 років), які були розподілені на дві групи: в 1 групі (28 пацієнтів) метотрексат призначали в дозі 10 мг 1 раз на тиждень, у 2 групі (18 пацієнтів) — в дозі 15 мг / тиждень. Перед початком імуносупресивної терапії і щомісяця в процесі лікування проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АЛТ, білірубину, креатиніну.

Всі хворі обстежені методом КТ високої роздільної здатності на мультислайсовому КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Оцінку результатів комп'ютерної томографії проводили з використанням критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters [11].

Оцінку динаміки процесу в ході лікування при проведенні КТ здійснювали з використанням програми K-Ras шляхом одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих в початковому стані і після проведеної терапії. З метою об'єктивізації оцінки даних використовували метод комп'ютерної денситометрії легень.

Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на спірометричній системі MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») з відповідними модулями.

Статистичні методи

Достовірність відмінностей кількісних показників, виражених у вигляді середньої арифметичної величини і помилки середньої ($M \pm m$), визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Аналіз відмінностей частотних показників, виражених в абсолютних величинах, в досліджуваних групах був проведений за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact test), оскільки частота деяких показників була представлена малими величинами.

Результати та обговорення

Оцінка результатів ефективності МТ показала, що в 1 групі хворих стан клінічного вилікування з підтвердженням результатами КТ досягнуто у 18 пацієнтів (64,3 %), а в 2 групі — у 16 (88,9 %), однак точний критерій Фішера (0,08988) перевищує критичний рівень значимості (0,05) і не дозволяє стверджувати, що збільшення дози метотрексату до 15 мг/тиждень підвищує ефективність імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

Разом з тим аналіз якості стану клінічного вилікування (таблиця) показав, що у хворих 2 групи після лікування метотрексатом у дозі 15 мг/тиждень статистично достовірно збільшилася кількість випадків клінічного вилікування без залишкових змін в паренхімі у вигляді обмеженого інтерстиціального або осередкового фіброзу за даними КТ.

Після лікування метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень залишкові зміни в паренхімі легень у вигляді фіброзу спостерігалися у 6 пацієнтів, що по відношенню до загальної кількості хворих в групі склало 21,4%, а в 2 групі пацієнтів (15 мг/тиждень) тільки в одному випадку (5,6 %) відзначалися залишкові зміни в легенях за даними КТ. Однак при статистичному аналізі точний критерій Фішера (0,21963) перевищував критичний рівень значимості. У зв'язку з цим можна говорити лише про тенденції до зменшення частоти фіброзу при підвищенні лікувальної дози метотрексату.

Таблиця

Результати лікування хворих на саркоїдоз легень в залежності від дози метотрексату (МТ)

Результат лікування	1 група (МТ — 10 мг/тиждень), n = 28		2 група (МТ — 15 мг/тиждень), n = 18		Точний критерій Фішера (p)
	абс.	%	абс.	%	
Клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних	12	42,9	15	83,3	0,01297*
Клінічне вилікування з обмеженим інтерстиціальним або осередковим фіброзом легень за даними КТ	6	21,4	1	5,6	0,21963
Регресія з подальшою стабілізацією процесу	10	35,7	2	11,1	0,08988

Примітка: * — відмінність величини показника в групах статистично достовірно з критичним рівнем значимості = 0,05.

Якщо розглядати частоту залишкових фіброзних змін у легенях по відношенню до загальної кількості випадків успішної терапії, що, мабуть, більш коректно, то ця тенденція посилюється: 33,3 % в 1 групі і 6,3 % у 2 групі, точний критерій Фішера — 0,09005, що, тим не

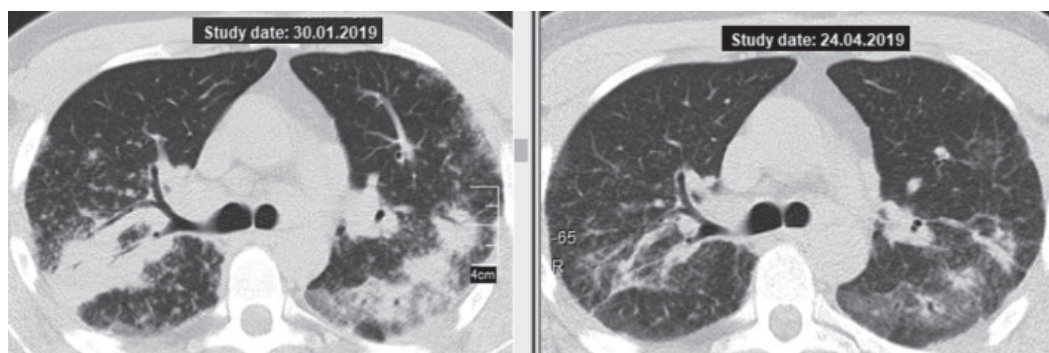


Рис. 1. Пацієнт С., 27 років, саркоїдоз легень, II стадія, атипова форма — множинні масивні консолідації в обох легенях, респіраторна недостатність (MRC 3); КТ ОГП (аксіальний зріз на рівні біфуркації трахеї): зліва — до лікування, праворуч — регресія через 3 міс лікування метотрексатом (15 мг/тиждень)

менш, не дозволяє говорити про статистичну достовірність відмінностей.

Поряд з вивченням частоти випадків успішної терапії в залежності від дози метотрексату, був проведений аналіз термінів досягнення стану клінічного вилікування в обох групах хворих — з моменту початку терапії до моменту встановлення стану клінічного вилікування. В 1 групі цей показник склав $(12,8 \pm 0,8)$ міс, у 2 групі — $(10,1 \pm 0,5)$ міс; $t = 2,845$; $p < 0,02$. Таким чином, у хворих, в лікуванні яких метотрексат застосовували в дозі 15 мг/тиждень, середній термін досягнення стану клінічного вилікування був достовірно менше, ніж у хворих 1 групи (10 мг/тиждень). Це дає підставу зробити висновок, що підвищення дози метотрексату до 15 мг/тиждень сприяє прискоренню темпів регресії саркоїдозу легень.

Більш ніж в одній третині випадків — (35,7 %) у пацієнтів 1 групи протягом періоду лікування спостерігалася регресія саркоїдозу, яка поступово перейшла в фазу стабілізації — період тривалістю як мінімум 3 міс з моменту останнього візиту, протягом якого була відсутня якась КТ-динаміка процесу. Залежно від характеру і ступеня вираженості патологічних змін у легенях, в фазі стабілізації саркоїдозу здійснювали спостереження з подальшим КТ-контролем, підвищували дозу метотрексату до 15 мг/тиждень або призначали комбіновану терапію з препаратом 1 лінії (пентоксифілін, гідроксихлорохін).

У хворих 2 групи спостерігалася тенденція до зниження частоти випадків стабілізації саркоїдозу на фоні імуносупресивної терапії (2 пацієнта — 11,1 %).

Необхідно відзначити, що єдиний випадок залишкових фіброзних змін у легенях після проведення терапії метотрексатом у дозі 15 мг/тиждень спостерігався у пацієнта С., 27 років, з атиповою формою саркоїдозу легень — масивними консолідаціями в обох легенях, респіраторної недостатністю (MRC 3), помірно вираженими розладами легеневої вентиляції і дифузійної здатності легень. При цьому у пацієнта був субкомпенсований цукровий діабет, що виключало можливість проведення ГКС-терапії. У зв'язку з цим хворому була призначена монотерапія метотрексатом у дозі 15 мг/тиждень, в результаті вже на 2 візиті (через 3 міс лікування) була відзначена виражена позитивна динаміка суб'єктивних симптомів — задишка виникала тільки при виконанні звичної навантаження (MRC 1), кашель зник, температура тіла нормалізувалася. На рисунку 1 представлена КТ ОГП (аксіальний зріз на рівні біфуркації трахеї): чітко видно практично повне розсмоктування консолідацій в $S_{3,6}$ обох легень.

Переносимість метотрексату була задовільною: диспептичних явищ не було, на 7 міс лікувального періоду при проведенні клінічного аналізу крові була виявлена помірна лейкопенія і незначна тромбоцитопенія, при цьому значення цих показників не вимагали будь-якої

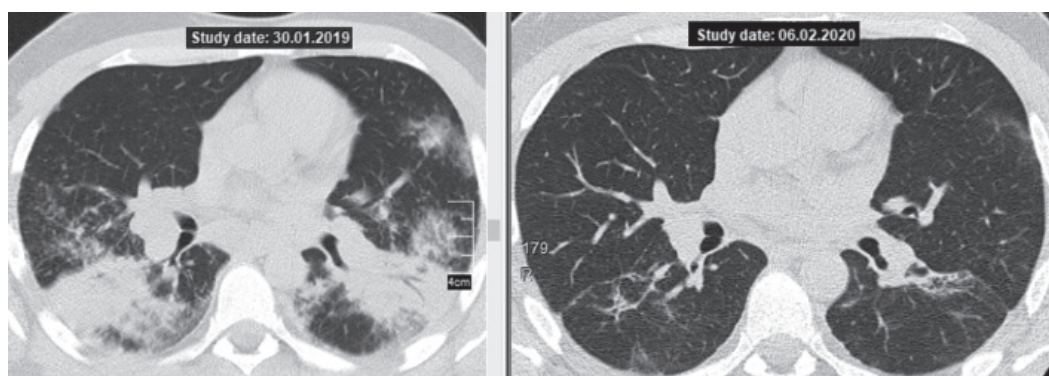


Рис. 2. Пацієнт С., 27 років, саркоїдоз легень, II стадія; КТ ОГП (аксіальний зріз на рівні розподілу головних бронхів). Зліва — до лікування, праворуч — на момент закінчення лікування метотрексатом (15 мг/тиждень): повна регресія з залишковими змінами у вигляді обмеженого інтерстиціального фіброзу легень

корекції дози та режиму застосування метотрексату.

На рисунку 2 представлені аксіальні зрізи КТ: зліва — в день встановлення діагнозу, праворуч — після закінчення терапії метотрексатом.

Побічні дії метотрексату в дозі 10 мг/тиждень спостерігалися у 10 з 28 пацієнтів (35,7 %).

Серйозні побічні дії метотрексату, які вимагали відміни препарату (лікарсько-індукований пневмоніт) або тимчасової відміни з подальшим продовженням лікування з використанням цього препарату в половинній дозі (більш ніж трикратне підвищення рівня АЛТ в крові) спостерігалися у 2 (7,1 %) пацієнтів. Шлунково-кишкові розлади на початку лікувального періоду відзначалися в 2 випадках (7,1%) і були куповані шляхом розподілу дози на два прийоми по 5 мг 2 рази на день прийому з інтервалом 12 годин. У 6 пацієнтів невелике підвищення рівня АЛТ (4 випадки — 14,1 %) і незначна тромбоцитопенія (2 випадки — 7,1 %) не вимагали змін режиму терапії.

У групі 2 у трьох пацієнтів (16,7 %) в процесі лікування спостерігалося підвищення рівня АЛТ більше ніж у 3 рази. З них у однієї пацієнтки після 5 місяців лікування таблетованим метотрексатом при регулярному контролі АЛТ, лейкоцитів і тромбоцитів в крові, раптово рівень АЛТ підвищився до 386 од/л, в зв'язку з чим лікування метотрексатом було зупинено, призначені гепатопротектори і додаткове обстеження, в результаті отримано позитивний тест на антитіла до вірусу гепатиту В. Очевидно, пацієнтка в минулому перенесла цю форму гепатиту в латентній формі, що могло посилити гепатотоксичний ефект метотрексату. Через 3 тижні рівень АЛТ

крові нормалізувався, лікування з використанням метотрексату в парентеральній формі були продовжені і успішно завершені без будь-яких відхилень функціональних показників печінки. У двох інших пацієнтів також після двотижневої перерви був призначений ін'єкційний препарат, в зв'язку з чим рівень АЛТ зберігався в допустимих межах весь період лікування.

У 3 пацієнтів (16,7 %) спостерігалося зменшення кількості лейкоцитів і тромбоцитів до рівня, що не потребує корекції дози препарату або режиму терапії.

Таким чином, можна зробити висновок про те, що імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень з використанням метотрексату в дозах 10 і 15 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

Висновки

1. У хворих на саркоїдоз легень після лікування метотрексатом у дозі 15 мг/тиждень достовірно зростає кількість випадків клінічного вилікування без залишкових змін фіброзного характеру в порівнянні з аналогічним показником в групі хворих після лікування в дозі 10 мг/тиждень.

2. Підвищення лікувальної дози метотрексату з 10 мг/тиждень до 15 мг/тиждень призводить до зменшення термінів досягнення стану клінічного вилікування, що вказує на прискорення темпів регресії саркоїдозу.

3. Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень з використанням метотрексату в дозах 10 і 15 мг /тиждень характеризується задовільною переносимістю.

ЛІТЕРАТУРА

- Statement on Sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by ATS board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999. Vol.160. P.736–55. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
- Judson M. A. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2012. Vol. 106(10). P. 1351–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.013>
- Schutt A. C., Bullington A. C., Judson M. A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med.* 2010. Vol. 104(5). P. 717–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.009>
- The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function / A. Pietinalho et al. *Chest.* 2002. Vol.121. P. 24–31. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.121.1.24>
- Korsten P., Strohmayer K., Baughman R.P., Sweiss N. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016. Vol. 23(2). P. 67–75. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000136
- Methotrexate in sarcoidosis: hematologic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. R. P. Baughman et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020. Vol. 37. № 3. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.36141/svldd.v37i3.9362>
- Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. / C. Fang et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020. Vol. 36. № 3. P. 217–227. doi: <https://doi.org/10.36141/svldd.v36i3.8449>
- Визель А. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование // *Пульмонология.* 2020. Т. 30. № 2. С. 213–218. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218>
- 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 / J. P. Cremers et al. // *Curr Opin Pulm Med* 2013. Vol. 19(5). P. 545–61. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642a7a>
- Эффективность и безопасность монотерапии метотрексатом у больных саркоидозом легких / В. К. Гаврисюк В. К. и др. // *Georgian Medical News.* 2018. № 10 (283). С. 34–38. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283_N10_October_2018.pdf
- Veltkamp M., Grutters J. C. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>

REFERENCES

- 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. <http://doi.org/doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x>
- Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2012;106(10):1351–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.013>
- Schutt AC, Bullington AC, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* 2010;104 (5):717–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.009>
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest.* 2002;121:24–31. <http://doi.org/doi:10.1378/chest.121.1.24>
- Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss N. 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.0000000000000136
- Baughman R.P., Cremers J. P., 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. Vol. 37, № 3. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.36141/svldd.v37i3.9362>
- 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.* 2020. Vol. 36, № 3. P. 217–227. DOI: <https://doi.org/10.36141/svldd.v36i3.8449>
- Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Shakirova G.R. Evaluation of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study. *Pulmonologiya.* 2020;30(2):213–218. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218>
- Creemers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(5):545–61. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642a7a>
- V. K. Gavrysyuk, E. A. Merenkova, G. L. Gumeniuk et al. Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with pulmonary sarcoidosis. *Georgian Medical News.* 2018;10(283):34–38. Russian. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283_N10_October_2018.pdf
- Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician.* MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>