

Е. А. Меренкова
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ
С ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ПОБІЧНІ ДІЇ МЕТОТРЕКСАТУ У ХВОРИХ
НА САРКОІДОЗ З ПРОТИПОКАЗААННЯМИ
АБО РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОІДНОЇ ТЕРАПІЇ

Е. О. Меренкова

Резюме

З метою вивчення характеру і частоти побічних дій метотрексату у хворих на саркоїдоз з протипоказаннями до застосування ГКС і у пацієнтів з резистентністю до ГКС-терапії проведено аналіз результатів лікування 33 пацієнтів (23 жінки і 10 чоловіків у віці від 26 до 68 років). Саркоїдоз II стадії був діагностований у 32 хворих, III стадії - у 1.

19 хворим метотрексат був призначений у зв'язку з наявністю протипоказань до проведення ГКС-терапії, в 14 випадках імуносупресивна терапія проводилася внаслідок резистентності до традиційного лікування ГКС. Всім пацієнтам препарат був призначений в дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Для зниження ймовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту в дозі 5 мг на тиждень. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові, визначали концентрацію АЛТ, АСТ, загальний і прямий білірубін, креатинін.

Побічні дії метотрексату в дозі 10 мг/тиждень спостерігалися у 10 з 33 пацієнтів (30,3 %). Серйозні побічні дії метотрексату, що зажадали відміни препарату (лікарсько-індукований пневмоніт) або тимчасової відміни з подальшим продовженням лікування з використанням метотрексату в половинній дозі (більш ніж чотирикратне підвищення рівня АЛТ в крові) спостерігалося у 2 (6,1 %) пацієнтів. Шлунково-кишкові розлади на початку лікувального періоду відзначалися в 2 випадках (6,1 %) і були куповані шляхом розподілу дози препарату на два прийоми — по 5 мг 2 рази на тиждень. У 6 пацієнтів невелике підвищення рівня АЛТ (4 випадки — 12,1 %) і незначна тромбоцитопенія (2 випадки — 6,1 %) не вимагали змін режиму терапії.

Результати аналізу дозволяють зробити висновок, що імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз органів дихання з використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, глюкокортикостероїд на терапія, протипоказання, резистентність, метотрексат, побічні дії.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 4, С. 37–41.

Меренкова Евгения Александровна
 ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
 им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
 Клинико-функциональное отделение
 Кандидат мед. наук
 Старший научный сотрудник
 10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680
 Тел/факс: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

ADVERSE REACTIONS OF METHOTREXATE
IN SARCOIDOSIS PATIENTS WITH EITHER
CONTRAINDICATIONS OR RESISTANCE
TO GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY

E. A. Merenkova

Abstract

The character and the prevalence of adverse reactions of methotrexate (MTX) in sarcoidosis patients with either contraindications or resistance to glucocorticosteroid (GCS) therapy were studied in 33 patients (23 female and 10 male, 26 to 68 years of age). Stage II sarcoidosis was diagnosed in 32 patients, stage III — in 1 patient.

In 19 patients MTX was administered because of existing contraindications for GCS therapy. In 14 cases immunosuppressive therapy was initiated because of GCS resistance. MTX was administered to all patients in same dose 10 mg once a week. In order to reduce occurrence of possible adverse effects a folic acid was also administered in dose 5 mg weekly. Before the start of therapy and monthly during the therapy a total blood count, ALT, AST, total and direct bilirubin, creatinine were monitored.

Adverse reactions of MTX were observed in 10 of 33 patients (30,3 %). Serious reactions, requiring complete (drug-induced pulmonitis) or temporary (elevation of ALT 4 times above upper limit) discontinuation of treatment with further 50 % reduction of dose was registered in 2 (6,1 %) patients. Gastro-intestinal disorders were observed in 2 (6,1 %) patients at the beginning of treatment. These were managed by splitting the weekly dose in 2 intakes: 5 mg 2 times a week. 6 patients with adverse reactions (4 cases with mild elevation of ALT and 2 cases with mild thrombocytopenia) required no change of therapy.

The results demonstrate good tolerability of treatment with MTX 10 mg weekly in patients with pulmonary sarcoidosis.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroid therapy, contraindications, resistance, methotrexate, adverse reactions.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4:37–41.

levgeniia A. Merenkova
 National institute of phthisiology and pulmonology
 named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
 Clinical-functional department
 PhD, senior research assistant
 10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
 Tel./fax: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

Основными препаратами в лечении саркоидоза являются системные глюкокортикостероиды (ГКС) [1, 2]. Их эффективность доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [3, 4], результаты которых свидетельствовали о положительной динамике клинических и рентгенологических симптомов саркоидоза, улучшении показателей легочной вентиляции и диффузии под влиянием ГКС. В среднем около 50 % больных саркоидозом

(от 30 до 80 %) принимают лечение с использованием ГКС [5, 6].

Показаниями к назначению ГКС-терапии являются все случаи впервые выявленного саркоидоза с поражением паренхимы легких (II и III стадии) независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений и нарушений функции внешнего дыхания, а также редкие случаи саркоидоза I стадии (изолированная прикорневая лимфаденопатия) в сочетании с поражением сердца, центральной нервной системы и глаз [7].

ГКС не назначаются больным впервые выявленным саркоидозом I стадии, в том числе в сочетании с суставным синдромом и узловой эритемой (синдром Лефгрена) [8].

У пациентов трех категорий проведение ГКС-терапии является невозможным. К первой из них относятся больные с наличием противопоказаний к лечению ГКС, ко второй — пациенты с серьезными побочными действиями ГКС, требующими отмены препарата, к третьей — больные с резистентностью к ГКС-терапии [9].

В случаях наличия противопоказаний, серьезных побочных действий и резистентности к ГКС-терапии назначаются препараты второй линии, основное место среди которых занимают иммуносупрессанты — метотрексат, азатиоприн и лефлуномид [8].

Работы по изучению иммуносупрессантов в лечении больных саркоидозом органов дыхания немногочисленны, проведено только одно рандомизированное исследование эффективности метотрексата на малочисленной группе больных (24 чел.) [10]. Экспертами Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных поражений (WASOG) проведен анализ сведений литературы об эффективности метотрексата в ограниченных сериях наблюдений и разработаны общие рекомендации по его применению [11].

Иммуносупрессивная терапия метотрексатом сопряжена с развитием побочных эффектов, к которым относятся: тошнота, диарея, стоматит, тромбоцитопения с общей кровоточивостью, анемия; возможно присоединение вторичной инфекции, развитие токсического гепатита, интерстициального пневмонита, поражения почек. Вместе с тем указанные побочные эффекты описаны в случаях применения метотрексата у больных ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани [12, 13], в лечении которых метотрексат применяется в относительно высоких дозах — 20–25 мг/нед [14]. Согласно рекомендациям WASOG [11], в лечении больных саркоидозом с противопоказаниями и резистентностью к ГКС-терапии средние дозы метотрексата составляют от 5 до 15 мг/нед.

С целью изучения характера и частоты побочных действий метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями к применению ГКС и у пациентов с резистентностью к ГКС-терапии проведен анализ результатов лечения 33 пациентов (23 женщины и 10 мужчин в возрасте от 26 до 68 лет). Саркоидоз II стадии был диагностирован у 32 больных, III стадии — у 1.

19 больным метотрексат был назначен в связи с наличием противопоказаний к проведению ГКС-терапии, в 14 случаях иммуносупрессивная терапия проводилась вследствие резистентности к традиционному лечению ГКС. Всем пациентам препарат был назначен в дозе 10 мг 1 раз в неделю. Для снижения вероятности побочных эффектов применяли фолиевую кислоту в дозе 5 мг в неделю. Перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводили общий анализ крови, определяли концентрацию АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, креатинин.

Результаты лечения оценивали, с учетом клинических и функциональных данных, по результатам компью-

терной томографии высокого разрешения (КТВР), которую проводили перед началом терапии, через 3 (визит 2 — V2) и 6 (визит 3 — V3) месяцев лечебного периода. На каждом визите проводили клиническое обследование, спирометрию, контролировали развитие возможных побочных эффектов терапии. В таблице представлены результаты лечения.

Таблица

Эффективность применения метотрексата у больных с противопоказаниями и резистентностью к ГКС-терапии

Результаты лечения	Больные с противопоказаниями к ГКС-терапии (n = 19)		Больные с резистентностью к ГКС-терапии (n = 14)	
	V2 (3 мес терапии) в сравнении с V1	V3 (6 мес терапии) в сравнении с V2	V2 (3 мес терапии) в сравнении с V1	V3 (6 мес терапии) в сравнении с V2
Клиническое излечение с нормализацией КТ-данных	–	6	–	1
Регрессия	14	10	2	3
Стабилизация	4	1	11	6
Прогрессирование	1	2	1	4

Как видно из таблицы, в группе больных с противопоказаниями через 6 месяцев лечения у 6 пациентов (31,6 %) достигнуто клиническое излечение с исчезновением КТ-признаков двусторонней прикорневой и медиастинальной лимфаденопатии, узелковой диссеминации в паренхиме легких. Нормализация КТ-данных означает исчезновение скоплений саркоидных гранул в виде узелков, узлов и консолидаций, однако у большинства больных гранулемы еще сохраняются в легких на ультраструктурном уровне, недоступном для визуализации радиологом [15]. Прекращение терапии на этом этапе часто приводит к рецидивам саркоидоза. В связи с этим терапия больных с клиническим излечением была продолжена еще в течение 6 месяцев, при этом доза метотрексата оставалась прежней (10 мг/нед).

У 10 пациентов (52,6 %) через 6 месяцев терапии по сравнению с предыдущим визитом (V2) отмечались признаки регрессии, лечение этих больных было продолжено в прежнем режиме.

В 1 случае на визите 3 наблюдалась стабилизация процесса, в связи с чем доза метотрексата была увеличена до 15 мг/нед.

У 2 пациентов с прогрессированием саркоидоза наряду с увеличением дозы метотрексата был дополнительно назначен препарат первой линии пентоксифиллин в максимальной дозе (1200 мг/сут).

Таким образом, применение метотрексата в лечении больных саркоидозом, имеющих противопоказания к проведению ГКС-терапии, было эффективным (достижение клинического излечения или регрессии процесса) у 16 из 19 обследованных больных (84,2 %).

В группе больных с резистентностью к ГКС-терапии через 6 месяцев терапии у 1 пациентки достигнуто клиническое излечение с нормализацией КТ-данных, у 3 больных отмечалась регрессия заболевания, у 6 — стабилизация процесса и у 4 — прогрессирование.

Таким образом, у 10 больных (71,4 %) с КТ-признаками стабилизации и прогрессирования лечение метотрексатом в дозе 10 мг/нед в виде монотерапии было неэффективным. В дальнейшем в лечении этих больных применялась комбинированная терапия с использованием метотрексата и препаратов первой линии.

Побочные действия метотрексата в дозе 10 мг/нед наблюдались у 10 из 33 пациентов (30,3 %).

У 3 пациентов (9,1 %) отмечались побочные эффекты препарата с клиническими проявлениями, из них только в 1 случае (3,0 %) выявлено серьезное побочное действие (метотрексат-индуцированный пневмонит), которое потребовало отмены препарата. У 2 пациентов (6,1 %) в начале лечебного периода наблюдались желудочно-кишечные расстройства: в одном случае — тошнота, в другом — диарея в день приема препарата. Больным было рекомендовано распределить дозу препарата на два приема — по 5 мг 2 раза в неделю, в результате указанные желудочно-кишечные нарушения не повторялись.

Метотрексат-индуцированный пневмонит развился после 11 месяцев успешного лечения больной С., 31 года, с саркоидозом органов дыхания II стадии.

Клинически заболевание проявлялось сильным сухим кашлем, одышкой при выполнении привычной физической нагрузки, общей слабостью, периодически артралгиями.

При КТВР органов грудной полости (рис. 1 и 2) выявлена массивная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия и резко выраженное увеличение медиастинальных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа, а также, а также мелкоузловая диссеминация паренхимы легких преимущественно в верхних и средних отделах.

Спирометрия: жизненная емкость легких (VC) — 100,4 %, форсированная VC (FVC) — 98,6 %, объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1) — 95,3 %, индекс Генслера (FEV_1/FVC) — 84,1 %. Вентиляционная функция легких не нарушена.

Диффузионная способность легких (DLCO): 86,2 % — в пределах нормы.

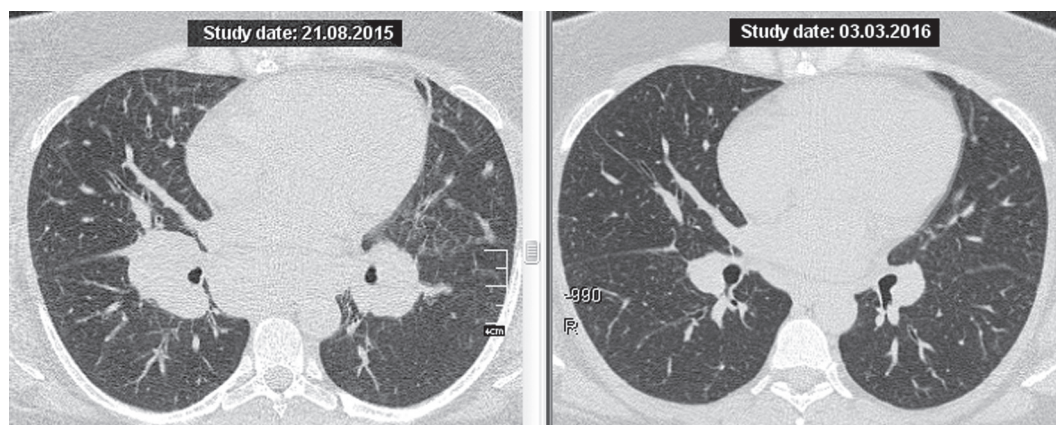


Рис. 1. КТВР (аксиальные срезы) больной С., 31 года: саркоидоз органов дыхания II стадии. Слева — до лечения: двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, ретикулярно-узелковый паттерн поражения паренхимы. Справа — через 6 мес после лечения метотрексатом: выраженная регрессия лимфаденопатии, исчезновение ретикулярных изменений в паренхиме, уменьшение плотности узелковой диссеминации.

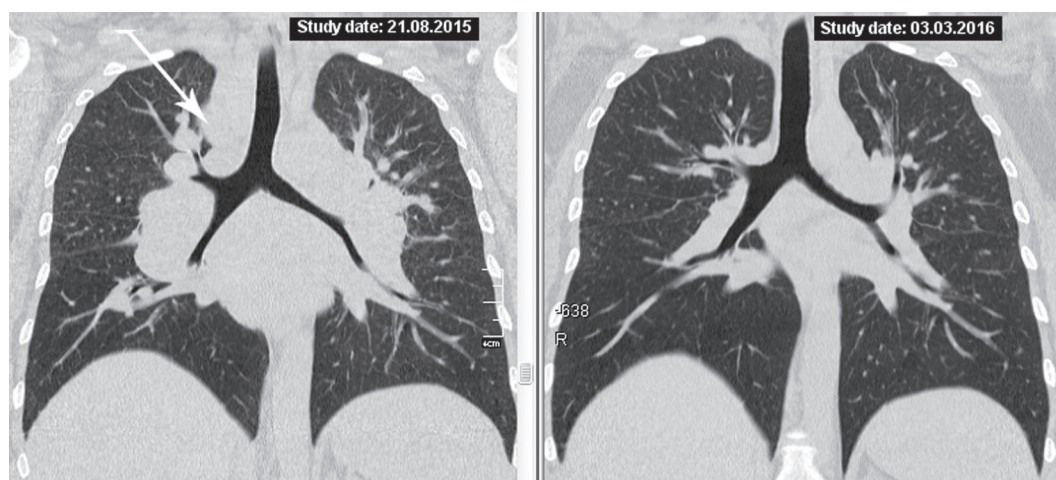


Рис. 2. КТВР (реконструкция во фронтальной плоскости) больной С., 31 года: саркоидоз органов дыхания II стадии. Слева — до лечения: массивная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, резкое увеличение медиастинальных узлов паратрахеальной группы справа (стрелка). Справа — через 6 мес после лечения метотрексатом: выраженная регрессия лимфаденопатии, уменьшение плотности узелковой диссеминации в паренхиме.

Содержание ионизированного кальция в крови: — 1,18 ммоль/л.

Метотрексат в дозе 10 мг/нед был назначен в качестве стартовой терапии в связи с наличием противопоказания к проведению длительной ГКС-терапии — ожирением II степени. Препарат был назначен в комбинации с фолиевой кислотой (5 мг/нед) с мониторингом концентрации АЛТ, креатинина и клеточного состава крови каждые 4 недели.

В результате лечения уже на третьем визите (3 мес от начала терапии) клинические симптомы заболевания исчезли, при КТВР отмечалась регрессия патологических изменений лимфатических узлов и паренхимы. Переносимость терапии метотрексатом удовлетворительная — общий анализ крови, концентрация АЛТ, АСТ, креатинина в пределах нормы.

На третьем визите (6 мес) положительная динамика КТ-данных сохранялась — отмечалась значительная регрессия медиастинальной и прикорневой лимфаденопатии в сочетании с уменьшением плотности узелковой диссеминации (рис. 1 и 2). Концентрация АЛТ, креа-

тиниана, количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови в норме. Лечение было продолжено в прежнем режиме.

Через 4 мес после третьего визита появились одышка и приступообразный кашель с выделением скудной мокроты иногда с прожилками крови, стала беспокоить общая слабость. При КТВР в S_8 левого легкого был выявлен участок консолидации, а в околосердечных сегментах (S_7) с обеих сторон определялось снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла (рис. 3).

Общий анализ крови: клеточный состав в норме, увеличена СОЭ — 23 мм/ч.

Ухудшились показатели спирометрии и диффузионной способности легких: VC — 94 %, FVC — 86 %, FEV₁ — 92 %, FEV₁/FVC — 93 %, DLCO — 74 %.

Учитывая то, что ни характер выявленных изменений, ни их локализация (базальные сегменты) не были характерными для саркоидоза, а также принимая во внимание потенциальный пневмотоксический эффект метотрексата, патологические изменения в паренхиме были расценены как проявление лекарственно-индуцированного пневмонита, вызванного приемом метотрексата.

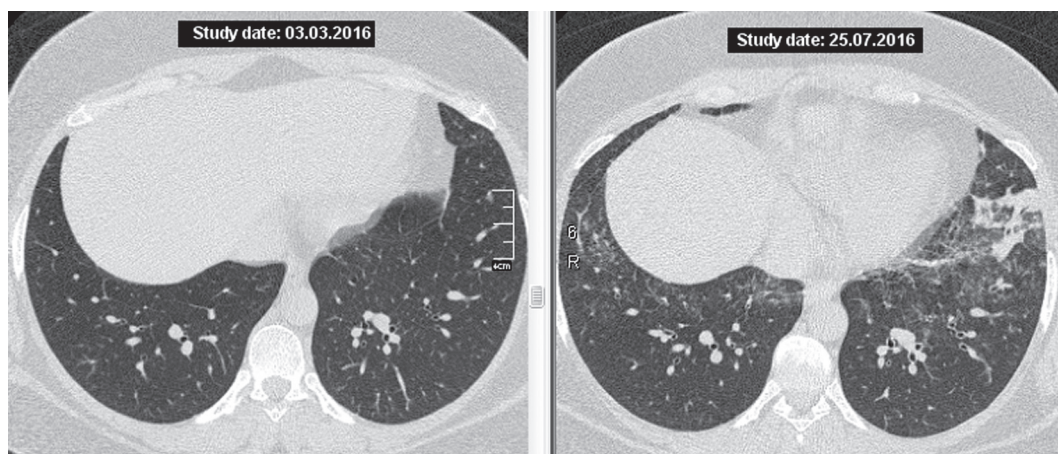


Рис. 3. Больная С., 31 года: саркоидоз органов дыхания II стадии. КТВР (аксиальные срезы на уровне базальных отделов сердца) больной С. на третьем (слева) и четвертом (справа) визитах. Участок консолидации в S_8 левого легкого, снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла и мелкосетчатые изменения в S_7 с обеих сторон на четвертом визите.

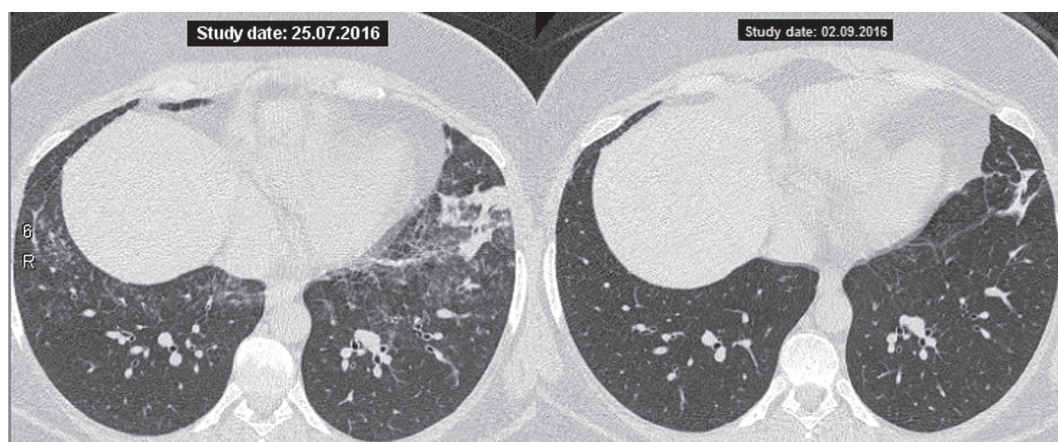


Рис. 4. Больная С., 31 года: саркоидоз органов дыхания II стадии. КТВР (аксиальные срезы на уровне базальных отделов сердца) больной С. Слева — до лечения метилпреднизолоном, справа — после ГКС-терапии в течение 5 недель: почти полное разрешение участка консолидации с восстановлением пневматизации базальных сегментов легких.

Несмотря на наличие относительного противопоказания к проведению длительной ГКС-терапии (ожирение II степени), больной был назначен метилпреднизолон в дозе 20 мг/сут в течение 1 месяца с последующим КТ-контролем.

В результате лечения метилпреднизолоном состояние больной значительно улучшилось — исчез кашель, уменьшилась одышка. При КТВР отмечалось почти полное разрешение участка консолидации с восстановлением пневматизации базальных сегментов легких (рис. 4).

Показатели вентиляционной функции и диффузионной способности легких улучшились: VC — 113,7 %, FVC — 115,3 %, FEV₁ — 114,8 %, FEV₁/FVC — 86,51 %, DLCO — 86,1 %

ГКС-терапия была продолжена в режиме постепенного снижения дозы метилпреднизолона.

У 5 пациентов (15,2 %) наблюдалось повышение уровня АЛТ в крови, из них только в одном случае (3,0 %) повышение АЛТ было значительным, более чем в 4 раза превышающим норму. Это явилось причиной временной отмены метотрексата, лечение в половинной дозе (5 мг/нед) было продолжено после нормализации величины АЛТ. В 4 случаях (12,1 %) уровень АЛТ незначительно превышал границу нормы, в связи с чем лечение было продолжено в прежнем режиме.

Указанное побочное действие метотрексата развивалось во всех случаях в промежутке от 3 до 6 мес лечебного периода.

ЛИТЕРАТУРА

- Baughman, R. P. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. Drent // Pulmonary sarcoidosis. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 41–64.
- Schutt, A. C. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study [Text] / A. C. Schutt, W. M. Bullington, M. A. Judson // Respir. Med. — 2010. — Vol. 104(5). — P. 717–723.
- Gibson, G. J. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment [Text] / G. J. Gibson, R. J. Prescott, M. F. Muers et al. // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P. 238–247.
- Pietinalho, A. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function [Text] / A. Pietinalho, P. Tukiainen, T. Haahtela et al. // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P. 24–31.
- Baughman, R. P. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. A. Judson, A. Teirstein et al. // QJM. — 2006. — Vol. 99. — P. 307–315.
- Rizzato, G. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids [Text] / G. Rizzato, L. Montemurro, P. Colombo // Sarcoidosis. — 1998. — Vol. 15. — P. 52–58.
- Гаврисюк В. К. Показання к примененню глюкокортикостероидов в леченні больних саркоїдозом органів дихання [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2015. — № 4. — С. 5–8.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
- Саркоїдоз органів дихання [Текст] / Под ред. В. К. Гаврисюка. — Киев, 2015. — 192 с.
- Baughman, R. P. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial [Text] / R. P. Baughman, D. B. Winget, E. E. Lower // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2000. — Vol. 17. — P. 60–66.
- Creemers, J.P. 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 [Text] / J. P. Creemers, M. Drent, A. Bast et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2013. — Vol. 19. — P. 545–561.
- Cush, J. J. Pneumatology, Diagnosis and Treatment [Text] / J. J. Cush, Kavanaryh A., Stein C. M. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. — 300 p.
- Viy, R. Diagnosis and treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease [Text] / R. Viy, M. E. Strek // Chest. — 2013. — Vol. 143. — P. 814–824.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ревматоїдний артрит» [Текст] / Наказ МОЗ України № 263 від 11.04.2014.
- Veltkamp M., Grutters J.C. The pulmonary manifestations of sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 19–40.

У 2 больних (6,1 %) через 6 и 12 мес, соответственно, наблюдалась незначительная тромбоцитопения (162×10⁹/л в одном случае и 171×10⁹/л в другом случае при норме 180–390×10⁹/л).

Выводы

1. Побочные действия метотрексата в дозе 10 мг/нед наблюдались у 10 из 33 пациентов (30,3 %).

2. Серьезные побочные действия метотрексата, потребовавшие отмены препарата (лекарственно-индуцированный пневмонит) или временной отмены с последующим продолжением лечения с использованием метотрексата в половинной дозе (более чем четырехкратное повышение уровня АЛТ в крови) наблюдалось у 2 (6,1 %) пациентов.

3. Желудочно-кишечные расстройства в начале лечебного периода отмечались в 2 случаях (6,1 %) и были купированы путем распределения дозы препарата на два приема по 5 мг 2 раза в неделю. У 6 пациентов небольшое повышение уровня АЛТ (4 случая — 12,1 %) и незначительная тромбоцитопения (2 случая — 6,1 %) не требовали изменений режима терапии.

4. Результаты анализа позволяют заключить, что иммуносупрессивная терапия больных саркоидозом органов дыхания с использованием метотрексата в дозе 10 мг/нед характеризуется удовлетворительной переносимостью.

REFERENCES

- Judson MA, Baughman RP, Drent M. Pulmonary sarcoidosis. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014;41–64.
- Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. Respir. Med. 2010;104(5):717–723.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax. 1996;51:238–247.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. Chest. 2002;121:24–31.
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis. QJM. 2006;99:307–315.
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. Sarcoidosis. 1998;15:52–58.
- Gavrysyuk VK, Gumenyuk GL, Mrenkova YeA, Bychenko OV. Pokazaniya k primenenyu glyukokortikosteroidov v lechenii bolnykh sarkoidozom organov dykhaniya (Indication for use of glucocorticosteroids in the treatment of patients with pulmonary sarcoidosis). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2015;No 4:5–8.
- Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoyidopomogy «Sarkoidoz». Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014 (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Sarcoidosis». Decree of MOH of Ukraine № 634 from 09.08.2014).
- Gavrysyuk VK. Sarkoidoz organov dykhaniya (Pulmonary sarcoidosis). Kiev. 2015;192 p.
- 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;17:60–66.
- Creemers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. Curr. Opin. Pulm. Med. 2013;19:545–561.
- Cush JJ, Kavanaryh A, Stein CM. Pneumatology, Diagnosis and Treatment. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005;300 p.
- Viy R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease. Chest. 2013;143:814–824.
- Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoyidopomogy «Rvmatoyidnyy artryt». Nakaz MOZ Ukrainy № 263 vid 11.04.2014 (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Rheumatoid arthritis». Decree of MOH of Ukraine № 263 from 11.04.2014).
- Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. Pulmonary sarcoidosis. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014;19–40.