

Оценка влияния метотрексата на пациентов, страдающих хроническим саркоидозом

А.А. Визель^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Р.П. Боффман², <https://orcid.org/0000-0003-4871-3862>, Bob.Baughman@uc.edu

С.Н. Авдеев³, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

И.Ю. Визель¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Г.Р. Шакирова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Медицинский центр Университета Цинциннати; 45219, США, Цинциннати, Огайо, Бельвью-авеню, 3188

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Введение. Саркоидоз – полиорганный гранулематоз, известный со второй половины XIX в. Более 70 лет системные глюкокортикостероиды остаются основным способом влияния на иммунный ответ при этом заболевании. Накопленный опыт подвел к необходимости дальнейшей модификации лечения, и среди препаратов второго ряда большие надежды возлагаются на метотрексат (МТТ).

Цель. Провести анализ эффективности и безопасности применения метотрексата у пациентов с саркоидозом в качестве препарата второй линии.

Материалы и методы. Продольное и поперечное наблюдательное исследование 146 пациентов легочным саркоидозом, получавших метотрексат в течение 3, 6, 10–12 и более 12 мес. Оценивали общее состояние пациентов, данные спирометрии и компьютерной томографии. Анализ проведен с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Значимыми принимались различия $p < 0,05$.

Результаты. Проведенное исследование прежде всего подтвердило эффективность и безопасность применения МТТ при саркоидозе в дозе 15 мг в неделю, как это было принято в публикации WASOG в 2013 г. Значимая динамика как частотных, так и количественных показателей достигалась начиная с 6-го мес. лечения. На этом сроке 60,7% пациентов сообщили об улучшении своего состояния, а еще 32,5% оценили его как стабильное. Значимое улучшение изменений на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) начиналось уже с 3-го мес. На всех сроках значимым показателем было уменьшение размера наибольшего внутригрудного лимфатического узла. Через 10–12 мес. лечения только у 2 пациентов (3,4%) была отрицательная динамика, у 51,7% было улучшение и у 44,8% лучевая картина была стабильной. Стабильность параметров спирометрии к 6-му мес. была у 79,8% пациентов. Частота отмены МТТ снижалась с 16,1% к 3-му мес. до 4,2% – на сроке более года.

Выводы. Исследование подтвердило эффективность и безопасность метотрексата при саркоидозе как препарата второго ряда.

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

Для цитирования: Визель АА, Боффман РП, Авдеев СН, Визель ИЮ, Шакирова ГР. Оценка влияния метотрексата на пациентов, страдающих хроническим саркоидозом. *Медицинский совет.* 2026;20(9):64–75. <https://doi.org/10.21518/ms2026-093>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the impact of methotrexate on patients with chronic sarcoidosis

Aleksandr A. Vizel^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Robert P. Baughman², <https://orcid.org/0000-0003-4871-3862>, Bob.Baughman@uc.edu

Sergey N. Avdeev³, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

Irina Yu. Vizel¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Gulnaz R. Shakirova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Department of Medicine, University of Cincinnati Medical Center; 3188, Bellevue Ave., Cincinnati, OH 45219, USA

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

Abstract

Introduction. Sarcoidosis is a multiorgan granulomatosis recognized since the second half of the 19th century. For over 70 years, systemic glucocorticosteroids have remained the primary method of influencing the immune response in this disease. Accumulated experience has led to the need for further modification of treatment, and methotrexate holds great promise among second-line agents.

Aim. To analyze the efficacy and safety of methotrexate as a second-line treatment in patients with sarcoidosis.

Material and methods. A longitudinal and cross-sectional observational study of 146 patients with pulmonary sarcoidosis receiving methotrexate for 3, 6, 10–12, and more than 12 months. Patients' general condition, spirometry, and computed tomography data were assessed. Analysis was performed using SPSS-18 (IBM, USA). Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The study primarily confirmed the efficacy and safety of MTT in sarcoidosis at a dose of 15 mg weekly, as recommended in the 2013 WASOG publication. Significant changes in both frequency and quantitative parameters were achieved beginning at month 6 of treatment. At this point, 60.7% reported improvement in their condition, and another 32.5% rated it as stable. Significant improvement in HRCT changes began as early as month 3. A significant indicator at all time points was a decrease in the size of the largest intrathoracic lymph node. After 10–12 months of treatment, only 2 patients (3.4%) showed negative dynamics, 51.7% showed improvement, and 44.8% had stable radiographic imaging. Spirometry parameters remained stable at month 6 in 79.8% of patients. The MTT discontinuation rate decreased from 16.1% at month 3 to 4.2% after one year.

Conclusion. The study confirmed the efficacy and safety of methotrexate as a second-line drug for sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, treatment, methotrexate, efficacy, safety

For citation: Vizel AA, Baughman RP, Avdeev SN, Vizel IYu, Shakirova GR. Evaluation of the effect of methotrexate on patients with chronic sarcoidosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2026;20(9):64–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-093>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. Лечение этого гранулематоза остается предметом исследований и обсуждений и требует ответов на пять ключевых вопросов: когда лечить, как начинать лечение, как долго лечить, когда и как менять лечение и как лечить рецидивы [2]. Недавно эксперты всемирной ассоциации по саркоидозу WASOG предложили заменить длительное применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) на короткий начальный курс ГКС (3–4 мес.) с последующим лечением метотрексатом (МТТ) [3, 4] продолжительностью не менее года, как этого требует концепция лечения со снижением вероятности рецидивов [5]. В то же время обсуждается возможность применения метотрексата как препарата первой линии [6]. В нашей клинике мы применяем МТТ с 2000 г., но первый анализ его применения был опубликован в 2015 г. и представлен на Европейском респираторном конгрессе [7, 8]. Настоящая работа представляет собой продолжение анализа растущей базы данных пациентов, обратившихся к пульмонологу Республиканской клинической больницы Минздрава Татарстана.

Целью работы был анализ эффективности и безопасности применения метотрексата у больных саркоидозом в качестве препарата второй линии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для представления о выборке, из которой были отобраны пациенты, получавшие метотрексат, приведены основные характеристики клинической базы данных. На кафедре фтизиопульмонологии в среде программы SPSS-18 (IBM США) ведется анонимизированная база данных больных с саркоидозом, в которой фиксируется каждое обращение к сотруднику. В период с 1991 по 2025 г. было зафиксировано 1 794 обращения, в 1 161 случае у этих

пациентов была хотя бы одна повторная точка наблюдения (всего база содержит данные в 7 064 точках наблюдения). Жители Татарстана составляли 64,9% (1165 пациентов), а 35,1% (629) – пациенты из других регионов России и ближнего зарубежья. На момент обращения у 84,6% (1164 пациента) срок от первых симптомов заболевания не превышал года, у 86,8% (1558 пациентов) – не превышал 3 лет. Женщин было 63,3% (1135) и 36,7% (659) – мужчин. 60,6% (1087 пациентов) в ходе обследований имели гистологическую верификацию диагноза. Возраст пациентов не имел нормального распределения: $Z_{\text{к-с}} = 2,422$ ($p < 0,0001$). Медиана возраста составила 43 [33; 52] года. Синдром Лефгрена при выявлении был у 17,3% (311) пациентов. В 1% случаев (18 обращений) саркоидоз был исключен, в 0,78% (14 пациентов) была стадия 0 – саркоидоз других органов и систем без поражения легких согласно КТВР. Лучевая стадия I была у 27,2% (488), стадия II – у 61,9% (1110), стадия III – у 6,7% (120) и стадия IV – у 2,5% (44 пациента). Спектр назначений и их частота представлены в *табл. 1*.

Сто шестьдесят семь пациентов (9,3%), страдавших хроническим саркоидозом, получали когда-либо в период наблюдения метотрексат. Доза МТТ составляла 15 мг в неделю у 117 пациентов (80,1%), у 2 пациентов (1,4%) с полиорганым поражением – 20 мг, у оставшихся 26 пациентов (17,8%) начальная доза была от 5 до 10 мг в неделю, поскольку это был переход от ГКС к МТТ, а в дальнейшем доза была изменена на 15 мг в неделю. Эти пациенты стали предметом дальнейшего анализа.

На момент назначения МТТ срок от начала заболевания был не менее 2 лет.

Дизайн и статистическая обработка

Исследование (продольное и поперечное наблюдательное) представляло собой ретроспективный анализ применения МТТ в амбулаторной реальной клинической практике в период активного наблюдения авторов данной публикации. Все результаты лабораторных, лучевых и инструментальных исследований были заимствованы из медицинской документации клиники, в которой работали исследователи. Результаты заносились в базу

● **Таблица 1.** Частота применения различных вариантов лечения среди пациентов клинической базы данных ($n = 1794$)
 ● **Table 1.** Frequency of using various treatment options among patients from the clinical database ($n = 1,794$)

Препарат	Количество пациентов	Процент от общего количества
Альфа-токоферол	1456	81,2%
Пентоксифиллин	859	47,9%
Системные ГКС	597	33,3%
НПВС	245	13,7%
Ингаляционные ГКС	226	12,6%
Метотрексат	167	9,3%
Хлорохины	85	4,7%
Эфферентные методы	80	4,5%
Муколитики	43	2,4%
Лефлуномид	24	1,3%
Азатиоприн	10	0,6%
Микофенолата мофетил	4	0,2%
Пульс-терапия	15	0,8%
Применение за весь период наблюдения		
Ни ГКС, ни метотрексат	1172	65,3%
Только ГКС	454	25,3%
Только метотрексат	25	1,4%
ГКС и метотрексат	143	8,0%
Применение в период активного наблюдения		
Ни ГКС, ни метотрексат	1483	82,7%
Только ГКС	261	14,5%
Только метотрексат	22	1,2%
ГКС и метотрексат	28	1,6%

данных, созданную в программе SPSS-18 (IBM), посредством которой проводилась статистическая обработка материала. Нормальность распределения рядов оценивали по статистике Z Колмогорова – Смирнова, а при малых группах использован тест Шапиро – Уилка. При нормальном распределении рядов параметры были представлены как средние, стандартная ошибка средней и стандартное отклонение, а сравнение проводили по критерию Стьюдента для попарно связанных вариантов. В распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал, а при сравнении использовали непараметрическую статистику с расчетом U Манна – Уитни и критерия W Вилкоксона. При сравнении частот двух явлений рассчитывали критерий сопряженности хи-квадрат Пирсона и отношение шансов. При сравнении частот трех и более событий или признаков рассчитывали критерий Краскела – Уоллиса. Значимым принимались различия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях МТТ был назначен после первого этапа лечения, который не позволил достичь ремиссии или стабилизации процесса. У 146 из них были данные на момент назначения и завершения применения метотрексата, 51 мужчина (34,9%) и 95 (65,1%) женщин в возрасте от 16 до 69 лет, медиана 46 [35,7; 52] лет. При назначении МТТ лучевая стадия I была у 11 (7,5%), стадия II – у 112 (76,7%), стадия III – у 13 (8,9%) и стадия 4 – у 10 (6,8%). У 9 пациентов был синдром Лефгрена (6,8%).

Анализ был проведен как среди всех пациентов от начальной к конечной точке, так и по месяцам применения препарата. Сто тридцать два (90,4%) пациента получили один курс МТТ, 11 (7,5%) пациентов – два курса, и по 1 пациенту, которые получили три, четыре и пять курсов этого препарата.

Сто двадцать пациентов (82,2%) весь курс получали только МТТ, а 26 (17,8%) – в первые месяцы получали ГКС со снижением дозы и отмены гормона. Длительность применения МТТ до прекращения была следующая: 3 мес. – у 17 пациентов (11,6%), 6 мес. – у 39 (26,7%), 9 мес. – у 14 (9,6%), 12 мес. – у 34 (23,3%) и более года – у 42 (28,8%). Отмена МТТ в связи с нежелательными реакциями была в 24 случаях (16,4%), в 10 случаях (6,8%) произведено снижение дозы, в 26 случаях (17,8%) реакции были незначительными и не повлияли на лечение, а у 86 (58,9%) переносимость была хорошей и нежелательных реакций не было. Оценка пациентами динамики своего состояния была следующей: улучшение – у 67 (45,9%), без изменений – у 61 (41,8%) и у 18 (12,3%) – ухудшение. Динамика показателей КТБР: улучшение – у 70 (47,9%), без динамики – у 64 (43,8%) и ухудшение – у 12 (8,2%). Динамика значений ФЖЕЛ: улучшение – у 55 (37,7%), без динамики – у 40 (27,4%) и у 51 (34,9%) – снижение.

В конечной точке наблюдения у 63 (43,2%) пациентов описание КТБР содержало в себе описание участков фиброза легочной ткани. Только в 15 случаях (10,3%) фиброз был описан как обширный и соответствовал критериям фиброза по КТБР, которые были приняты экспертами WASOG [9], у 5 (3,4%) соответствовали типу А – бронхоцентрическая ретикуляция, типу В – у 3 (2,1%) – «сотовое легкое», типу С – у 4 (2,7%) – фиброзно-полостные изменения и типу D – у 3 (2,1%) – плотные двусторонние бронхоцентрические массы. Все эти пациенты получали сначала ГКС, а позднее МТТ. Восемь (53,3%) получали МТТ менее 10 лет, 1 (6,7%) – до года и 6 (40%) – более года. Это были пациенты, у которых время от начала болезни до обращения к пульмонологу ЛПУ 3-го уровня было более 3 лет – у 14 (93,3%), у 1 – 2 года. После выявления тактика и назначение врачей только в 4 (26,7%) случаев соответствовали федеральным рекомендациям. У 8 (53,3%) пациентов ГКС были назначены сразу после выявления, у 6 (40%) начальная доза ГКС была менее 25 мг, у 8 (53,3%) первый курс ГКС был менее 10 мес. ФЖЕЛ у 11 (73,3%) из этих пациентов была ниже 80% от должных, среди них у 2 (13,3%) – ниже 50%. Десатурация менее 95% была у 4 (26,7%).

Поскольку пациенты получали МТТ в течение разного периода времени, был проведен анализ динамики состояния пациентов на разных сроках лечения.

Оценка состояния пациентов, получавших метотрексат три месяца

В анализ включены 56 пациентов, у которых была контрольная точка – 3 мес., как конечная, так и промежуточная. Среди них было 16 (28,6%) мужчин и 40 (71,4%) женщин, медиана возраста которых составляла 46,6 [37; 52] года. Лучевая стадия I была у 7 (12,5%), стадия II – у 38 (67,9%), стадия III – у 5 (8,9%), стадия IV – у 6 (10,7%); биопсия была проведена у 44 (78,6%) пациентов. Синдром Лефгрена на момент назначения МТТ был у 6 (10,7%) больных. К 3-му мес. приема МТТ 30 (53,6%) пациентов отметили улучшение, 22 (39,3%) – не отметили изменений, а 4 (7,1%) – сообщили об ухудшении. Согласно КТВР, улучшение было у 29 (51,8%) пациентов, без динамики – у 25 (44,6%) и ухудшение – у 2 (3,6%). ФЖЕЛ улучшилась на 100 мл и более у 29 (51,8%), не менялась – у 15 (26,8%) и снизилась на 100 мл и более – у 12 (21,4%).

Тридцать семь пациентов (66,1%) хорошо перенесли 3-месячный курс МТТ, у 6 (10,7%) были незначительные реакции, 4 (7,1%) потребовалось снижение дозы и 9 (16,1%) – отмена МТТ. Причины отмены были различными: у 3 (33,3%) – выраженные жалобы со стороны ЖКТ (тошнота), у 3 (33,3%) – подъем АлАТ, у 2 (22,2%) – частые инфекции, у 1 (11,1%) – выраженная слабость и головокружение.

Среди 9 пациентов, которым был МТТ отменен, ухудшение общего состояния было у 3 (33,3%), ухудшение по КТВР – у 2 (22,2%) и по спирометрии – у 4 (44,4%).

Среди 37 пациентов, которые хорошо перенесли препарат, только 1 (2,7%) отметил ухудшение состояния, по КТВР не было отрицательной динамики, и только по спирометрии у 7 (18,9%) было снижение ФЖЕЛ.

Результаты сравнения параметров в исходном состоянии и через 3 мес. представлены в *табл. 2*. В этой и в последующих *табл. 2–5* все сравнения были парными, исходные были не для всех групп, а только для каждой подгруппы пациентов по времени наблюдения.

Оценка состояния пациентов, получавших метотрексат шесть месяцев

В анализ включены 89 пациентов, у которых была контрольная точка 6 мес., как конечная, так и промежуточная. Среди них было 25 (28,1%) мужчин и 64 (71,9%) женщины, медиана возраста которых составляла 47,0 [36; 53] года. Лучевая стадия I была у 7 (7,9%), стадия II – у 70 (78,7%), стадия III – у 6 (6,7%) и стадия IV – у 6 (6,7%); биопсия была проведена у 74 (82,1%) пациентов. Синдром Лефгрена на момент назначения МТТ был у 8 (9,0%) больных. Гиперкальциемия была у 5 (7%) пациентов как до, так и после применения препарата.

Следует отметить, что в период наблюдения этих пациентов 77 (86,5%) получали в разные периоды как ГКС, так и МТТ, и только 12 (13,5%) – только МТТ. В то же время в период применения МТТ только 13 (14,6%) пациентов в начале получали ГКС на этапе снижения дозы, а 76 (85,4%) получали только МТТ.

К 6-му мес. приема МТТ 54 (60,7%) пациента отметили улучшение, 29 (32,6%) – не отметили изменений,

а 6 (6,7%) – сообщили об ухудшении. Согласно КТВР, улучшение было у 47 (52,8%) пациентов, без динамики – у 35 (39,3%) и ухудшение – у 7 (7,9%). ФЖЕЛ улучшилась на 100 мл и более – у 43 (48,3%), не менялась – у 28 (31,5%) и снизилась на 100 мл и более – у 18 (20,2%).

Пятьдесят восемь пациентов (65,2%) хорошо перенесли 6-месячный курс МТТ, у 17 (19,1%) были незначительные реакции, 6 (6,7%) потребовалось снижение дозы и у 8 (9,0%) была отмена МТТ. Чаще всего возникали жалобы со стороны ЖКТ (18 пациентов, 20,2%), у 8 (9,0%) – повышение активности печеночных ферментов выше нормы, у 2 (2,2%) – слабость и головокружение, у 2 (2,2%) – частые инфекции, у 1 (1,1%) – изменения гемограммы.

Причины отмены были различными: у 4 (50,0%) – выраженные жалобы со стороны ЖКТ (тошнота), у 2 (25,0%) – подъем АлАТ, у 1 (14,5%) – частые инфекции, у 1 (12,5%) – изменения гемограммы.

Среди 8 пациентов, которым был МТТ отменен, ухудшение общего состояния было у 1 (12,5%), ухудшение по КТВР – у 2 (25,0%) и по спирометрии – у 1 (12,5%).

Среди 58 пациентов, которые хорошо перенесли препарат, только 4 (6,9%) пациента отметили ухудшение состояния, по КТВР ухудшение было у 5 (8,6%) и у 14 (24,1%) было снижение ФЖЕЛ.

Оценка состояния пациентов, получавших метотрексат 10–12 месяцев

В анализ включены 58 пациентов, у которых была контрольная точка – 10–12 мес., как конечная, так и промежуточная. Среди них было 23 (39,7%) мужчины и 35 (60,3%) женщин, медиана возраста которых составляла 47,5 [36; 53,25] года. Лучевая стадия I была у 3 (5,2%), стадия II – у 48 (82,8%), стадия III – у 4 (6,9%) и стадия IV – у 3 (5,2%); биопсия была проведена у 47 (81,0%) пациентов. Синдром Лефгрена на момент назначения МТТ был у 6 (10,3%) больных. Гиперкальциемия была у 5 (10,6%) пациентов до применения препарата.

Следует отметить, что в период наблюдения этих пациентов 50 (86,2%) получали в разные периоды как ГКС, так и МТТ, и только 8 (13,8%) – только МТТ. В то же время в период применения МТТ только 7 (12,1%) пациентов в начале получали ГКС на этапе снижения дозы, а 51 (87,9%) – получали только МТТ.

К 10–12-му мес. приема МТТ 27 (46,6%) пациентов отметили улучшение, 28 (48,3%) – не отметили изменений, а 3 (5,2%) – сообщили об ухудшении. Согласно КТВР, улучшение было у 30 (51,7%) пациентов, без динамики – у 26 (44,8%) и ухудшение – у 2 (3,4%). ФЖЕЛ улучшилась на 100 мл и более у 21 (41,4%), не менялась – у 21 (36,2%) и снизилась на 100 мл и более – у 13 (22,4%).

Тридцать восемь пациентов (65,5%) хорошо перенесли этот курс МТТ, у 13 (22,4%) были незначительные реакции, 4 (6,9%) потребовалось снижение дозы и у 3 (5,2%) была отмена МТТ. Чаще всего возникали жалобы со стороны ЖКТ (6 пациентов, 10,3%), у 7 (12,1%) – повышение активности печеночных ферментов выше нормы, у 3 (5,2%) – слабость и головокружение, у 1 (1,7%) – частые инфекции. Причиной отмены у всех 3 пациентов был рост активности АлАТ.

- **Таблица 2.** Параметры пациентов на момент назначения метотрексата и спустя 3 мес. его приема (n = 56)
 ● **Table 2.** Parameters of patients on the date of MTX prescription and after 3 months of MTX use (n = 56)

Параметры	Назначение МТТ	3 мес. МТТ	Значимость различий
Состояние пациента			
Улучшение	3 (5,4%)	30 (53,6%)	$\chi^2 = 43,496$; $p = 0,0001$
Без динамики	21 (37,5%)	22 (39,3%)	
Ухудшение	32 (57,1%)	4 (7,1%)	
Слабости нет	14 (25,0%)	23 (41,1%)	$\chi^2 = 3,269$; $p = 0,059$
Слабость есть	42 (75,0%)	33 (58,9%)	
Кашля нет	18 (32,1%)	26 (46,4%)	$\chi^2 = 2,396$; $p = 0,088$
Кашель есть	38 (67,9%)	30 (53,6%)	
Одышки нет	14 (25,0%)	17 (30,4%)	$\chi^2 = 0,401$; $p = 0,337$
Одышка есть	42 (75,0%)	39 (69,6%)	
Динамика ФЖЕЛ			
Улучшение	2 (3,6%)	29 (51,8%)	$\chi^2 = 30,582$; $p = 0,0001$
Без динамики	20 (35,7%)	15 (26,8%)	
Ухудшение	34 (60,7%)	12 (21,4%)	
ФЖЕЛ, л	3,17 ± 0,16 (1,18)	3,25 ± 0,16 (1,17)	$p = 0,16$
ОФВ ₁ , л	2,46 ± 0,13 (0,96)	2,54 ± 0,23 (0,93)	$p = 0,062$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	77,65 ± 1,21 (9,09)	78,80 ± 1,31 (9,81)	$p = 0,105$
ПСВ, л/с	6,88 ± 0,35 (2,59)	6,92 ± 0,30 (2,26)	$p = 0,814$
Сатурация, %	95,8 ± 0,34 (2,56)	96,04 ± 0,35 (2,58)	$p = 0,292$
Лейкоциты, Гига/л	6,21 ± 0,33 (2,45)	6,14 ± 0,29 (2,22)	$p = 0,618$
Нейтрофилы, %	60,36 ± 1,70 (12,69)	58,63 ± 2,24 (16,82)	$p = 0,746$
Лимфоциты, %	28,00 ± 1,40 (10,47)	27,21 ± 1,36 (10,16)	$p = 0,531$
Моноциты, %	6,89 ± 0,53 (3,93)	6,77 ± 0,54 (4,03)	$p = 0,688$
СОЭ, мм/ч	15,61 ± 1,66 (12,44)	14,02 ± 1,42 (10,60)	$p = 0,422$
Са крови общий, ммоль/л (n = 28)	2,37 ± 0,06 (0,30)	2,36 ± 0,04 (0,19)	$p = 0,927$
АлАТ Ед (n = 49)	25,16 ± 1,31 (9,14)	36,94 ± 4,07 (28,52)	$p = 0,004$
АлАТ ≤ 40 Ед	47 (95,6%)	36 (73,5%)	$\chi^2 = 9,520$; $p = 0,002$
АлАТ > 40 Ед	2 (4,1%)	13 (26,5%)	
АсАТ Ед (n = 49)	23,41 ± 1,04 (7,28)	31,69 ± 2,81 (19,6)	$p = 0,002$
КТВР динамика			
Улучшение	1 (1,8%)	29 (51,8%)	$\chi^2 = 54,411$; $p = 0,0001$
Без динамики	21 (37,5%)	25 (44,6%)	
Ухудшение	34 (60,7%)	2 (3,6%)	
Нет очагов в легких	16 (28,6%)	18 (32,1%)	$\chi^2 = 0,169$; $p = 0,419$
Очаги в легких	40 (71,4%)	38 (67,9%)	
Нет «матового стекла»	52 (92,9%)	54 (96,4%)	$\chi^2 = 0,704$; $p = 0,339$
«Матовое стекло»	4 (7,1%)	2 (3,6%)	
Нет консолидации	52 (92,9%)	51 (91,1%)	$\chi^2 = 1,21$; $p = 0,50$
Консолидация	4 (7,1%)	5 (8,9%)	
Нет фиброза	41 (73,2%)	40 (71,4%)	$\chi^2 = 0,45$; $p = 0,50$
Признаки фиброза	15 (26,8%)	16 (28,6%)	
Нет полостных изменений	52 (92,6%)	52 (92,6%)	Равенство
Есть полостные изменения	4 (7,1%)	4 (7,1%)	
ВГЛУ до 10 мм	11 (19,6%)	11 (19,6%)	Равенство
ВГЛУ более 10 мм	45 (80,4%)	45 (80,4%)	
Размер ВГЛУ, мм	18,02 ± 0,95 (7,09)	15,77 ± 0,79 (5,93)	$p = 0,0001$

Примечание: обработка: критерий Стьюдента для попарно связанных вариантов; χ^2 – для таблиц 2 × 2 и критерий Краскела – Уоллиса – для таблиц 3 × 2. Проверка рядов на нормальное распределение по Z Колмогорова – Смирнова. МТТ – метотрексат.

- **Таблица 3.** Параметры пациентов на момент назначения метотрексата и спустя 6 мес. его приема (n = 89)
 ● **Table 3.** Parameters of patients on the date of MTX prescription and after a 6-month course (n = 89)

Параметры	Назначение МТТ	6 мес. МТТ	Значимость различий
Состояние пациента			
Улучшение	5 (5,6%)	54 (60,7%)	$\chi^2 = 74,898$; $p = 0,0001$
Без динамики	34 (38,2%)	29 (32,6%)	
Ухудшение	50 (56,2%)	6 (6,7%)	
Слабости нет	32 (36,0%)	48 (52,9%)	$\chi^2 = 5,812$; $p = 0,012$
Слабость есть	57 (64,0%)	41 (46,1%)	
Кашля нет	36 (40,4%)	50 (56,2%)	$\chi^2 = 4,410$; $p = 0,025$
Кашель есть	53 (59,6%)	39 (43,8%)	
Одышки нет	37 (41,6%)	49 (55,1%)	$\chi^2 = 3,240$; $p = 0,049$
Одышка есть	52 (58,4%)	40 (44,9%)	
Динамика ФЖЕЛ			
Улучшение	12 (13,5%)	43 (48,3%)	$\chi^2 = 29,017$; $p = 0,0001$
Без динамики	31 (34,8%)	28 (31,5%)	
Ухудшение	46 (51,7%)	18 (20,2%)	
ФЖЕЛ, л	$3,27 \pm 0,10$ (0,98)	$3,49 \pm 0,12$ (1,09)	$p = 0,0001$
ОФВ ₁ , л	$2,51 \pm 0,08$ (0,79)	$2,68 \pm 0,09$ (0,86)	$p = 0,0001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$76,96 \pm 0,99$ (9,38)	$77,27 \pm 0,98$ (9,27)	$p = 0,626$
ПСВ, л/с	$6,71 \pm 0,22$ (1,99)	$7,12 \pm 0,22$ (2,08)	$p = 0,001$
Сатурация, %	$96,06 \pm 0,40$ (3,81)	$96,96 \pm 0,15$ (1,38)	$p = 0,028$
Лейкоциты, Гига/л	$6,14 \pm 0,21$ (1,99)	$5,97 \pm 0,18$ (1,68)	$p = 0,454$
Нейтрофилы, %	$60,90 \pm 1,23$ (11,69)	$61,19 \pm 0,97$ (9,39)	$p = 0,816$
Лимфоциты, %	$27,73 \pm 0,99$ (9,39)	$28,79 \pm 0,83$ (7,77)	$p = 0,247$
Моноциты, %	$7,72 \pm 0,45$ (4,20)	$7,39 \pm 0,39$ (3,69)	$p = 0,475$
СОЭ, мм/ч	$15,92 \pm 1,12$ (10,59)	$14,31 \pm 1,04$ (9,83)	$p = 0,106$
Са крови общий, ммоль/л (n = 64)	$2,38 \pm 0,03$ (0,18)	$2,36 \pm 0,04$ (0,20)	$p = 0,691$
АлАТ Ед (n = 79)	$24,37 \pm 1,62$ (14,41)	$31,13 \pm 2,38$ (21,14)	$p = 0,014$
АлАТ ≤ 40 Ед	75 (94,9%)	66 (83,5%)	$\chi^2 = 5,339$; $p = 0,019$
АлАТ > 40 Ед	4 (5,1%)	13 (16,5%)	
АсАТ Ед (n = 79)	$24,41 \pm 1,15$ (10,21)	$29,10 \pm 2,43$ (21,64)	$p = 0,074$
КТВР динамика			
Улучшение	4 (4,5%)	47 (52,8%)	$\chi^2 = 82,806$; $p = 0,0001$
Без динамики	22 (24,7%)	35 (39,3%)	
Ухудшение	63 (70,8%)	7 (7,9%)	
Нет очагов в легких	15 (16,9%)	18 (32,1%)	$\chi^2 = 0,335$; $p = 0,350$
Очаги в легких	74 (82,1%)	71 (79,8%)	
Нет «матового стекла»	82 (92,1%)	84 (94,4%)	$\chi^2 = 0,357$; $p = 0,383$
«Матовое стекло»	7 (7,9%)	5 (5,6%)	
Нет консолидации	79 (88,8%)	80 (89,9%)	$\chi^2 = 0,059$; $p = 0,50$
Консолидация	10 (11,2%)	9 (10,1%)	
Нет фиброза	61 (68,5%)	53 (59,6%)	$\chi^2 = 1,561$; $p = 0,137$
Признаки фиброза	28 (31,5%)	36 (40,4%)	
Нет полостных изменений	84 (94,4%)	84 (94,4%)	Равенство
Есть полостные изменения	5 (5,6%)	5 (5,6%)	
ВГЛУ до 10 мм	13 (14,6%)	30 (33,7%)	$\chi^2 = 8,862$; $p = 0,002$
ВГЛУ более 10 мм	76 (85,4%)	59 (66,3%)	
Размер ВГЛУ, мм	$16,60 \pm 1,09$ (7,31)	$14,51 \pm 1,15$ (7,21)	$p = 0,157$

Примечание: обработка: критерий Стьюдента для попарно связанных вариантов; χ^2 – для таблиц 2 × 2 и критерий Краскела – Уоллиса – для таблиц 3 × 2. Проверка рядов на нормальное распределение по Z Колмогорова – Смирнова. МТТ – метотрексат, ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

- **Таблица 4.** Параметры пациентов на момент назначения метотрексата и спустя 10–12 мес. его приема (n = 58)
 ● **Table 4.** Parameters of patients on the date of MTX prescription and after 10–12 months of MTX use (n = 58)

Параметры	Назначение МТТ	10–12 мес. МТТ	Значимость различий
Состояние пациента			
Улучшение	5 (8,6%)	27 (46,6%)	$\chi^2 = 36,666$; $p = 0,0001$
Без динамики	23 (39,7%)	28 (48,3%)	
Ухудшение	30 (51,7%)	3 (5,2%)	
Слабости нет	25 (43,1%)	38 (65,5%)	$\chi^2 = 5,871$; $p = 0,012$
Слабость есть	33 (56,9%)	20 (34,5%)	
Кашля нет	24 (41,4%)	42 (72,4%)	$\chi^2 = 11,389$; $p = 0,001$
Кашель есть	34 (58,6%)	16 (27,6%)	
Одышки нет	28 (48,3%)	33 (56,9%)	$\chi^2 = 0,864$; $p = 0,229$
Одышка есть	30 (51,7%)	25 (43,1%)	
Динамика ФЖЕЛ			
Улучшение	8 (13,8%)	21 (41,4%)	$\chi^2 = 16,113$; $p = 0,0001$
Без динамики	18 (31,0%)	21 (36,2%)	
Ухудшение	32 (55,2%)	13 (22,4%)	
ФЖЕЛ, л	$3,57 \pm 0,15$ (1,14)	$3,77 \pm 0,15$ (1,13)	$p = 0,001$
ОФВ ₁ , л	$2,77 \pm 0,13$ (1,01)	$2,90 \pm 0,12$ (0,95)	$p = 0,010$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$77,03 \pm 1,34$ (10,17)	$76,69 \pm 1,23$ (9,38)	$p = 0,658$
ПСВ, л/с	$7,45 \pm 0,33$ (2,52)	$7,62 \pm 0,32$ (2,43)	$p = 0,322$
Сатурация, %	$96,00 \pm 0,61$ (4,64)	$97,00 \pm 0,20$ (1,54)	$p = 0,120$
Лейкоциты, Гига/л	$5,91 \pm 0,18$ (1,39)	$5,69 \pm 0,22$ (1,67)	$p = 0,281$
Нейтрофилы, %	$58,67 \pm 1,56$ (11,85)	$60,47 \pm 1,22$ (9,32)	$p = 0,262$
Лимфоциты, %	$28,50 \pm 1,27$ (9,32)	$28,59 \pm 1,05$ (7,93)	$p = 0,942$
Моноциты, %	$8,00 \pm 0,50$ (3,79)	$8,19 \pm 0,40$ (3,02)	$p = 0,728$
СОЭ, мм/ч	$14,50 \pm 1,47$ (11,21)	$13,72 \pm 1,39$ (10,55)	$p = 0,625$
Са крови общий, ммоль/л (n = 48)	$2,41 \pm 0,03$ (0,21)	$2,33 \pm 0,02$ (0,16)	$p = 0,025$
Гипокальциемия	6 (12,5%)	12 (25,0%)	$\chi^2 = 4,264$; $p = 0,039$
Норма	37 (77,1%)	35 (72,9%)	
Гиперкальциемия	5 (10,4%)	1 (2,1%)	
АлАТ Ед	$23,92 \pm 2,05$ (15,60)	$40,04 \pm 2,38$ (21,14)	$p = 0,010$
АлАТ ≤ 40 Ед	57 (98,3%)	45 (77,6%)	$\chi^2 = 11,697$; $p = 0,0001$
АлАТ > 40 Ед	1 (1,7%)	13 (22,4%)	
АсАТ Ед	$24,17 \pm 1,79$ (13,66)	$31,94 \pm 3,70$ (28,20)	$p = 0,070$
КТВР динамика			
Улучшение	3 (5,2%)	30 (51,7%)	$\chi^2 = 58,394$; $p = 0,0001$
Без динамики	14 (24,1%)	26 (44,8%)	
Ухудшение	41 (70,7%)	2 (3,4%)	
Нет очагов в легких	8 (13,8%)	17 (29,3%)	$\chi^2 = 4,130$; $p = 0,035$
Очаги в легких	50 (86,2%)	41 (70,7%)	
Нет «матового стекла»	56 (96,6%)	57 (98,3%)	$\chi^2 = 0,342$; $p = 0,500$
«Матовое стекло»	2 (3,4%)	1 (1,7%)	
Нет консолидации	50 (86,2%)	54 (93,1%)	$\chi^2 = 1,487$; $p = 0,181$
Консолидация	8 (13,8%)	4 (6,9%)	
Нет фиброза	48 (82,8%)	39 (67,2%)	$\chi^2 = 3,724$; $p = 0,043$
Признаки фиброза	10 (17,2%)	19 (32,8%)	
Нет полостных изменений	55 (94,8%)	54 (93,1%)	$\chi^2 = 0,152$; $p = 0,500$
Есть полостные изменения	3 (5,2%)	4 (6,9%)	
ВГЛУ до 10 мм	10 (17,2%)	25 (43,1%)	$\chi^2 = 9,206$; $p = 0,002$
ВГЛУ более 10 мм	48 (82,8%)	33 (56,9%)	
Размер ВГЛУ, мм	17 [12;22] $17,17 \pm 0,93$ (7,09)	12 [8;15] $12,64 \pm 0,98$ (7,43)	$p = 0,0001$

Примечание: обработка: критерий Стьюдента для попарно связанных вариантов; χ^2 – для таблиц 2 × 2 и критерий Краскела – Уоллиса – для таблиц 3 × 2. Проверка рядов на нормальное распределение по Z Колмогорова – Смирнова. ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

- **Таблица 5.** Параметры пациентов на момент назначения метотрексата и спустя более года его приема (n = 48)
 ● **Table 5.** Parameters of patients on the date of MTX prescription and after > 1 year of MTX use (n = 48)

Параметры	Назначение МТТ	10–12 мес. МТТ	Значимость различий
Состояние пациента			
Улучшение	6 (12,5%)	12 (25,0%)	$\chi^2 = 7,421$; $p = 0,006$
Без динамики	26 (54,2%)	31 (64,6%)	
Ухудшение	16 (33,3%)	5 (10,4%)	
Слабости нет	20 (41,7%)	31 (64,6%)	$\chi^2 = 5,061$; $p = 0,020$
Слабость есть	28 (58,3%)	17 (35,4%)	
Кашля нет	22 (45,8%)	33 (68,8%)	$\chi^2 = 5,151$; $p = 0,019$
Кашель есть	26 (54,2%)	15 (31,3%)	
Одышки нет	21 (43,8%)	24 (50,0%)	$\chi^2 = 0,376$; $p = 0,341$
Одышка есть	27 (56,3%)	24 (50,0%)	
Динамика ФЖЕЛ			
Улучшение	8 (16,7%)	14 (29,2%)	$\chi^2 = 0,003$ $p = 0,956$
Без динамики	21 (43,8%)	11 (22,9%)	
Ухудшение	19 (39,6%)	23 (47,9%)	
ФЖЕЛ, л	3,31 ± 0,17 (1,17) 3 [2,66; 3,71]	3,46 ± 0,17 (1,21) 3,1 [2,71; 4,16]	$p = 0,011$
ОФВ ₁ , л	2,53 ± 0,13 (0,91)	2,62 ± 0,13 (0,92)	$p = 0,097$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	76,73 ± 1,39 (9,65)	76,06 ± 1,10 (7,65)	$p = 0,523$
ПСВ л/с	6,86 ± 0,31 (2,11)	6,89 ± 0,31 (2,16)	$p = 0,866$
Сатурация, %	96,04 ± 0,72 (5,03) 97,0 [96,0; 98,0]	97,00 ± 0,19 (1,34) 97,0 [96,2; 98,0]	$p = 0,128$
Лейкоциты, Гига/л	6,03 ± 0,22 (1,55)	5,90 ± 0,28 (1,92)	$p = 0,693$
Нейтрофилы, %	61,17 ± 1,35 (9,32)	60,94 ± 1,11 (7,66)	$p = 0,892$
Лимфоциты, %	28,88 ± 1,40 (9,32)	27,90 ± 1,40 (9,73)	$p = 0,548$
Моноциты, %	7,42 ± 0,54 (3,74)	7,90 ± 0,47 (3,25)	$p = 0,498$
СОЭ, мм/ч	13,08 ± 1,41 (9,80)	12,42 ± 1,55 (10,77)	$p = 0,652$
Са крови общий, ммоль/л (n = 40)	2,39 ± 0,03 (0,19)	2,31 ± 0,03 (0,17)	$p = 0,238$
Гипокальциемия	6 (15,0%)	10 (25,0%)	$\chi^2 = 2,153$; $p = 0,142$
Норма	29 (72,5%)	28 (70,0%)	
Гиперкальциемия	5 (12,5%)	2 (5,0%)	
АлАТ Ед	20,82 ± 1,26 (8,46)	29,97 ± 2,69 (18,05)	$p = 0,002$
АлАТ ≤ 40 Ед	45 (100%)	37 (82,2%)	$\chi^2 = 8,780$; $p = 0,003$
АлАТ > 40 Ед	0 (0%)	8 (17,8%)	
АсАТ Ед	20,82 ± 0,89 (5,98)	25,06 ± 3,70 (10,44)	$p = 0,010$
КТВР динамика			
Улучшение	2 (4,2%)	16 (33,3%)	$\chi^2 = 32,209$; $p = 0,0001$
Без динамики	15 (31,3%)	27 (56,3%)	
Ухудшение	31 (64,5%)	5 (10,4%)	
Нет очагов в легких	9 (18,8%)	12 (25,0%)	$\chi^2 = 0,549$; $p = 0,311$
Очаги в легких	39 (81,3%)	36 (75,0%)	
Нет «матового стекла»	45 (93,8%)	46 (95,8%)	$\chi^2 = 0,211$; $p = 0,500$
«Матовое стекло»	3 (6,2%)	2 (4,2%)	
Нет консолидации	40 (83,3%)	42 (87,5%)	$\chi^2 = 0,334$; $p = 0,387$
Консолидация	8 (16,7%)	6 (12,5%)	
Нет фиброза	34 (70,8%)	25 (52,1%)	$\chi^2 = 3,562$; $p = 0,046$
Признаки фиброза	14 (29,2%)	23 (47,9%)	
Нет полостных изменений	45 (93,8%)	45 (93,8%)	Равенство
Есть полостные изменения	3 (6,2%)	3 (6,2%)	
ВГЛУ до 10 мм	10 (20,8%)	20 (41,7%)	$\chi^2 = 4,848$; $p = 0,023$
ВГЛУ более 10 мм	38 (79,2%)	28 (58,3%)	
Размер ВГЛУ, мм	16,78 ± 1,10 (7,63)	12,90 ± 0,81 (5,63)	$p = 0,0001$

Примечание: обработка: критерий Стьюдента для попарно связанных вариантов; χ^2 – для таблиц 2 × 2 и критерий Краскела – Уоллиса – для таблиц 3 × 2. Проверка рядов на нормальное распределение по Z Колмогорова – Смирнова. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МТТ – метотрексат, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения, ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

Среди 3 пациентов, которым был МТТ отменен, ухудшения общего состояния, картины КТВР и данных спирометрии не было.

Среди 58 пациентов, которые хорошо перенесли препарат, только 2 (5,3%) пациента отметили ухудшение состояния, по КТВР ухудшение было у 2 (5,3%) и у 10 (26,3%) было снижение ФЖЕЛ.

Оценка состояния пациентов, получавших метотрексат более года

В анализ включены 50 пациентов, которые получали МТТ более года (отслежены конечные точки наблюдения), – от 13 до 49 мес. (медиана 19 [15; 26,75], $21,56 \pm 1,12$ (7,76) мес.).

Среди них было 17 (35,4%) мужчин и 31 (64,6%) женщины, медиана возраста которых составляла 47,0 [37,25; 53,75] года, а средний возраст – $47,4 \pm 1,6$ (10,9) года.

Лучевая стадия I была у 4 (8,3%), стадия II – у 36 (75,0%), стадия III – у 5 (10,4%) и стадия IV – у 3 (6,2%); биопсия была проведена у 40 (83,3%) пациентов. Синдром Лефгрена на момент назначения МТТ был у 2 (4,2%) больных. Гиперкальциемия была у 5 (12,5%) пациентов до применения препарата.

Следует отметить, что в период наблюдения этих пациентов 43 (89,6%) получали в разные периоды как ГКС, так и МТТ, и только 5 (10,4%) – только МТТ. В то же время в период применения МТТ только 5 (10,4%) пациентов в начале получали ГКС на этапе снижения дозы, а 43 (89,6%) получали только МТТ.

По завершении приема МТТ 12 (25,0%) пациентов отметили улучшение, 31 (64,6%) – не отметили изменений, а 5 (10,4%) – сообщили об ухудшении. Согласно КТВР, улучшение было у 16 (33,3%) пациентов, без динамики – у 27 (56,3%) и ухудшение – у 5 (10,4%). ФЖЕЛ улучшилась на 100 мл и более у 14 (29,2%), не менялась – у 11 (22,9%) и снизилась на 100 мл и более – у 23 (47,9%).

Тридцать два пациента (66,7%) хорошо перенесли этот курс МТТ, у 8 (16,7%) были незначительные реакции, 6 (12,5%) потребовалось снижение дозы и у 2 (4,2%) была отмена МТТ. Чаще всего возникали жалобы со стороны ЖКТ (6 пациентов, 12,5%) и повышения активности печеночных ферментов выше нормы (6 пациентов, 12,5%), у 3 (6,3%) были лейко- и лимфопения и у 1 (2,1%) – слабость и головокружение. Причиной отмены у одного пациента был рост активности АлАТ, а у другого – изменения со стороны белой крови. У одного из них было снижение ФЖЕЛ, ухудшения общего состояния и картины КТВР не было.

Среди 32 пациентов, которые хорошо перенесли препарат, только 5 (15,6%) пациентов отметили ухудшение состояния, по КТВР ухудшение также было у 5 (15,6%) и у 16 (50,0%) было снижение ФЖЕЛ.

Сопоставление изменений в параметрах, отражающих состояние больных саркоидозом на разных сроках лечения МТТ, представлено в *табл. 6*. Следует отметить, что на каждом этапе наблюдения сравнения были парные, с исходными данными у каждого пациента на каждом отрезке времени, а не с общими данными по группе.

● **Таблица 6.** Изменение состояния пациентов на разных сроках применения метотрексата

● **Table 6.** Changes in health status of patients across time points of MTX use

Параметры	На момент назначения МТТ, n = 146	3 мес., n = 56	6 мес., n = 89	10–12 мес., n = 58	Более года, n = 50
Состояние пациента					
Улучшение	11 (7,5%)	30 (53,6%)	54 (60,7%)	27 (46,6%)	12 (25,0%)
Без динамики	55 (37,7%)	22 (39,3%)	29 (32,6%)	28 (48,3%)	31 (64,6%)
Ухудшение	80 (54,8%)	4 (7,1%)	6 (6,7%)	3 (5,2%)	5 (10,4%)
Динамика ФЖЕЛ					
Улучшение	16 (11,0%)	29 (51,8%)	43 (48,3%)	21 (41,4%)	14 (29,2%)
Без динамики	52 (35,6%)	15 (26,8%)	28 (31,5%)	21 (36,2%)	11 (22,9%)
Ухудшение	78 (53,4%)	12 (21,4%)	18 (20,2%)	13 (22,4%)	23 (47,9%)
ФЖЕЛ норма	105 (71,9%)	41 (73,2%)	69 (77,5%)	49 (84,5%)	38 (79,2%)
ФЖЕЛ < 80%д	41 (28,1%)	15 (26,8%)	20 (22,5%)	9 (15,5%)	10 (20,8%)
КТВР динамика					
Улучшение	7 (4,8%)	29 (51,8%)	47 (52,8%)	30 (51,7%)	16 (33,3%)
Без динамики	41 (28,1%)	25 (44,6%)	35 (39,3%)	26 (44,8%)	27 (56,3%)
Ухудшение	98 (67,1%)	2 (3,6%)	7 (7,9%)	2 (3,4%)	5 (10,4%)
ВГЛУ до 10 мм	26 (17,8%)	11 (19,6%)	30 (33,7%)	25 (43,1%)	20 (41,7%)
ВГЛУ более 10 мм	120 (82,2%)	45 (80,4%)	59 (66,3%)	33 (56,9%)	28 (58,3%)
АлАТ ≤ 40 Ед	132 (95,0%)	36 (73,5%)	66 (83,5%)	45 (77,6%)	37 (82,2%)
АлАТ > 40 Ед	7 (5,0%)	13 (26,5%)	13 (16,5%)	13 (22,4%)	8 (17,8%)
Переносимость					
Хорошая переносимость		37 (66,1%)	58 (65,2%)	38 (65,5%)	32 (66,7%)
Незначительные реакции		6 (10,7%)	17 (19,1%)	13 (22,4%)	8 (16,7%)
Снижение дозы		4 (7,1%)	6 (6,7%)	4 (6,9%)	6 (12,7%)
Отмена		9 (16,1%)	8 (9,0%)	3 (5,2%)	2 (4,2%)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МТТ – метотрексат, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения, ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

Согласно критерию Краскела – Уоллиса, сопряженность изменений состояния пациентов с изменениями ФЖЕЛ была значимой при назначении МТТ, через 3 и 6 мес. Согласно критерию Краскела – Уоллиса, сопряженность изменений состояния пациентов с изменениями на КТВР была значимой во всех точках наблюдения, кроме срока более года. Сопряженность между динамикой КТВР и изменениями ФЖЕЛ была значимой в начале исследования и через 3 и 6 мес.

В конечной точке наблюдения у 63 (43,2%) пациентов описание КТВР содержало в себе описание участков фиброза легочной ткани, что могло привести к заключению о прогрессирующем фиброзе. Однако только в 15 случаях (10,3%) фиброз был описан как обширный и соответствовал критериям фиброза по КТВР, которые были приняты экспертами WASOG [9], у 5 (3,4%) соответствовал типу А – бронхоцентрическая ретикуляция, типу В – у 3 (2,1%) – «сотовое легкое», типу С – у 4 (2,7%) – фиброзно-полостные изменения и типу D – у 3 (2,1%) – плотные двусторонние бронхоцентрические массы. Все эти пациенты получали сначала ГКС, а позднее МТТ. Восемь пациентов (53,3%) получали МТТ менее 10 лет, 1 (6,7%) – до года и 6 (40%) – более года. Время от начала болезни до обращения к пульмонологу ЛПУ 3-го уровня у 14 (93,3%) было более 3 лет, и у 1 – 2 года. У этих пациентов были выявлены вопросы в отношении начального ведения пациентов после выявления: тактика и назначение врачей только в 4 (26,7%) случаев соответствовали федеральным рекомендациям. У 8 (53,3%) пациентов ГКС были назначены сразу после выявления, у 6 (40%) – начальная доза ГКС была менее 25 мг, у 8 (53,3%) – первый курс ГКС был менее 10 мес. ФЖЕЛ у 11 (73,3%) из этих пациентов была ниже 80% от должных, среди них у 2 (13,3%) – ниже 50%. Десатурация менее 95% была у 4 (26,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Начиная обсуждение материала, следует подчеркнуть, что ни в одном случае МТТ не был назначен «наивным» в отношении предшествующей терапии пациентам, они как минимум в течение года были под наблюдением врача, причем в 87,0% случаев они в этот период получали ГКС, при этом в 45,2% не было периода наблюдения перед назначением ГКС.

Проведенное исследование прежде всего подтвердило эффективность и безопасность применения МТТ при саркоидозе в дозе 15 мг в неделю, как это было принято в публикации WASOG в 2013 г. [10]. Значимая динамика как частотных, так и количественных показателей достигалась начиная с 6-го мес. лечения.

Жалобы больных саркоидозом играют важную роль в оценке состояния больных, а качество жизни является одним из критериев назначения ГКС [11]. Значимость холистического подхода – целостное рассмотрение человека, лечение «целого человека» (тело, разум, дух), а не отдельной болезни – к больным саркоидозом подтвердили практически все активные участники обсуждения WASOG [12]. На сроке в 6 мес. наибольшее число пациентов

(60,7%) сообщили об улучшении своего состояния, а еще 32,5% оценили его как стабильное.

Значимость слабости и утомляемости при саркоидозе доказана многими исследованиями. В Японии в комплексном поперечном и продольном исследовании было показано, что слабость и утомляемость существенно влияют на качество жизни как минимум у 50% пациентов [13]. В исследовании, проведенном в Дании, у впервые выявленных больных усталость и слабость была в 51% случаев [14]. В нашем исследовании снижение частоты жалоб на слабость и утомляемость происходило начиная с 3-го мес., но значимое снижение частоты этого признака происходило спустя 6 мес. и позднее – с 75% при назначении МТТ до 35,4% – на сроках более года. Влияние на кашель было значимым, начиная с 6-го мес. терапии, наиболее выраженное снижение частоты кашля было с 58,6 до 27,6% через 10–12 мес. Значимое снижение частоты одышки было только через 6 мес. терапии.

Выбор ФЖЕЛ как критерия динамики изменений связан с тем, что рестриктивные нарушения при саркоидозе были связаны с наиболее низким качеством жизни [15]. Оценка ФЖЕЛ является наиболее важным параметром для мониторинга заболеваний и часто используется как первичная конечная точка в клинических исследованиях саркоидоза [16]. Эксперты WASOG отмечали в европейской монографии, что снижение ФЖЕЛ происходит более чем у 30% больных саркоидозом [11]. Прогностическая значимость снижения ФЖЕЛ ранее была изучена в Японии, и снижение функции легких в течение 1 года не было связано с выживаемостью, тогда как снижение функции легких в течение 2 лет предсказывало смертность [17]. Изменения этого показателя в нашем исследовании начинались уже с 3-го мес. Если при назначении МТТ у 53,4% пациентов имелось снижение ФЖЕЛ в динамике, то через 3 мес. ухудшение было только в 21,4%, а в 51,8% был прирост этого показателя на 100 мл и более. Однако при сравнении значений ФЖЕЛ значимой динамики не было. Увеличение ФЖЕЛ было значимым как в частоте прироста, так и в фактических показателях на всех сроках наблюдения более 3 мес. Следует отметить, что динамика ФЖЕЛ была наиболее «консервативным показателем», значимый прирост значений был на сроке наблюдения более года, частота положительной динамики возросла с 16,7 до 29,2% в сравнении с началом применения МТТ, но в то же время снижение ФЖЕЛ произошло в 47,9% случаев: тогда в течение первого года частота снижения не превышала 22,4%. Несмотря на то что ФЖЕЛ реже других критериев давала прирост, эффект МТТ был значимым. Это соответствует положению о том, что улучшение процента ФЖЕЛ от должной более чем на 5% считается эффективным [18].

Исследования в области радиомикрии, в которых паттерны КТВР количественно оцениваются и анализируются, показали перспективу в различении саркоидоза от контроля и могут лучше объяснить изменчивость ФЖЕЛ, чем стадии Scadding [10]. Значимое улучшение изменений на КТВР начиналось уже с 3-го мес. При назначении МТТ

отрицательная динамика была у 60,7%, а через 3 мес. – только у 3,6%, тогда как улучшение было у 51,8%. На всех сроках значимым динамическим показателем было уменьшение размера наибольшего внутригрудного лимфатического узла. Динамичность изменений КТВР под влиянием МТТ подтверждает эффективность этого препарата, поскольку КТВР отражает морфологические изменения в легких и соответствует концепции морфологических/КТВР-фенотипов [19].

Фиброзирование легких расценивается как один из самых неблагоприятных факторов в прогностическом плане изменений. Однако при легочном саркоидозе фиброзу предшествует воспаление, и он возникает из-за неконтролируемого хронического воспаления вокруг гранулем [20]. Это стало предметом отдельного анализа частоты упоминания рентгенологами фибротических изменений в легких – до 47,9% при лечении в течение более года. Однако при пересмотре пульмонологом КТВР-дисков только в 15 случаях (10,3%) фиброз соответствовал критериям фиброза по КТВР, которые были приняты экспертами WASOG [9], и только у 3 (2,1%) картина соответствовала «сотовому легкому», характерному для идиопатического легочного фиброза, однако локализация изменения отличалась преобладанием поражения верхних и средних легочных полей.

И наконец, при назначении МТТ при саркоидозе в начале 2000-х годов у наших коллег возникали опасения в отношении безопасности применения препарата, особенно по влиянию на функцию печени, показателей гемограммы и возможному развитию интерстициальных изменений в легких, которые встречаются в публикациях по применению МТТ [21]. Чаще всего активность АлАТ была выше 40 Ед на 3-м мес. терапии и не увеличивалась в дальнейшем. Отмена МТТ по всем причинам через 3 мес. была у 9 (16,1%) пациентов, через 6 мес. – у 8 (9,0%), через 10–12 мес. – у 3 (5,2%) и спустя более года – у 2 (4,2%). По завершении применения МТТ на всех сроках лечения повышение АлАТ выше 80 Ед было отмечено у 8 (5,4%) пациентов, у 4 пациентов – через 3 мес., у 3 – через 6 мес., у 7 – через год и у 1 – при лечении более года.

Отличить влияние МТТ на интерстициальные изменения от изменений, вызванных саркоидозом, не представлялось возможным, поскольку в исследовании не было группы сравнения, которая не получала МТТ. Именно поэтому это может быть предметом дальнейшего сравнительного анализа. Следует отметить, что очень немногие пациенты имели значительный фиброз, который мог бы привести к повышению смертности.

Исследование было ретроспективным наблюдательным сплошным в условиях реальной практики без заслепления и рандомизации, что делает результаты умеренными по силе их доказательности. К недостаткам следует отнести отсутствие полных данных у всех пациентов во всех точках исследования, что привело к разделному анализу. Другим ограничением, возможно, является вариативность дозировки МТТ. Однако большое количество участников и стабильные результаты в разные моменты времени являются важной особенностью этого исследования. Разносторонняя статистическая обработка свидетельствует о значимости результатов и целесообразности проведения исследования, соответствующего всем правилам доказательной медицины.

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что применение МТТ у пациентов с хронически протекающим саркоидозом легких позволяет значимо улучшить и сохранить стабильным состояние пациентов. Нежелательные реакции и отмена МТТ чаще всего происходили в первые 3 мес. лечения и не нарастали по частоте в дальнейшем. Частота развившегося фиброза была низкой, что позволило сделать предположение о том, что причина была в нерациональной начальной тактике ведения этих пациентов, а не в низкой эффективности МТТ. Целесообразны дальнейшие исследования МТТ при саркоидозе в соответствии с требованиями доказательной медицины.



Поступила / Received 10.01.2026
Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2026
Принята в печать / Accepted 14.03.2026

Список литературы / References

- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Баранова ОП, Борисов СЕ и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(6):806–833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
- Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Baranova OP, Borisov SE et al. Sarcoidosis: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):806–833. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
- Dhooria S. Five principles and protocols for the clinician based on the 2021 ERS and BTS statements for treating sarcoidosis. *Lung India*. 2024;41(6):459–463. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_499_24.
- Wells AU, Lower EE, Baughman RP, Culver DA, Judson MA, Bonham CA et al. A paradigm shift in corticosteroid therapy for sarcoidosis: a World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Position Paper, endorsed by the Americas Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Lancet Respir Med*. 2026;14(4):363–374. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00338-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00338-8).
- Onuora S. Methotrexate as first-line therapy for pulmonary sarcoidosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;21(7):373. <https://doi.org/10.1038/s41584-025-01273-2>.
- Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2012;106(10):1351–1361. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.013>.
- Baughman RP, Lower EE. Methotrexate as initial therapy for symptomatic pulmonary sarcoidosis? *N Engl J Med*. 2025;393(3):303–305. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2504736>.
- Визель АА, Визель ИЮ. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования). *Клиническая медицина*. 2015;93(1):41–46. Режим доступа: <https://sarcoidosis.stormway.ru/vizel/methotrexate.pdf>.
- Vizel AA, Vizel IYu. The use of methotrexate for the treatment of sarcoidosis (data from a controlled prospective study). *Clinical Medicine*. 2015;93(1):41–46. (In Russ.) Available at: <https://sarcoidosis.stormway.ru/vizel/methotrexate.pdf>.
- Vizel I, Vizel A. Methotrexate as a single agent for the treatment of patients with progressive pulmonary sarcoidosis. *Europ Res J*. 2015;46(Suppl. 59):PA843.
- Desai SR, Sivarasan N, Johansson KA, George PM, Culver DA et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(5):409–418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00267-9).
- Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D 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 opin-

- ion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):545–561. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642a7a>.
11. Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D. *Sarcoidosis.* 2022; 349 p.
 12. Drent M, Russell AM, Saketkoo LA, Spagnolo P, Veltkamp M, Wells AU. Breaking barriers: holistic assessment of ability to work in patients with sarcoidosis. *Lancet Respir Med.* 2024;12(11):848–851. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00297-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00297-2).
 13. Tomioka H, Kobayashi Y, Iwabayashi M, Lee M, Matsuoka T et al. Use of fatigue assessment scale and small fiber neuropathy screening list in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2025;42(3):16824. <https://doi.org/10.36141/svdl.v42i3.16824>.
 14. Møller J, Hilberg O, Bendstrup E. Fatigue in patients with sarcoidosis in Denmark. *Lung.* 2023;201(1):103–110. <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00602-0>.
 15. Sharp M, Mathial K, Poole C, Sevilla A, Lin N., Chen E. et al. Late breaking abstract – sarcoidosis pulmonary function phenotypes associated with quality of life. *Eur Respir J.* 2025;66(Suppl. 69):PA1899. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2025.PA1899>
 16. Baughman RP, Drent M, Culver DA, Grutters JC, Handa T, Humbert M et al. Endpoints for clinical trials of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis.* 2012;29(2):90–98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461070>.
 17. Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Ikezoe K, Kubo T, Yokomatsu T et al. One-year lung function decline in sarcoidosis. *Respir Investig.* 2024;62(1):9–12. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.09.005>.
 18. Yao Q, Ji Q, Zhou Y. Pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *J Clin Med.* 2023;12(21):6701. <https://doi.org/10.3390/jcm12216701>.
 19. Bailey GL, Wells AU, Desai SR. Imaging of Pulmonary Sarcoidosis-A Review. *J Clin Med.* 2024;13(3):822. <https://doi.org/10.3390/jcm13030822>.
 20. Kawanobe T, Yamaguchi T, Ishida Y, Sawahata M, Johkoh T, Kono C et al. Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis with Honeycomb-Like Changes mimicking idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP) in the lower lobes: A case treated with anti-fibrotic therapy. *Intern Med.* 2026;65(3):474–478. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5537-25>.
 21. Drent M, Jessurun NT, Wijnen PA, Bekers O, Bast A. Drug-induced comorbidities in patients with sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2022;28(5):468–477. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000889>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Визель, Р.П. Боффман, С.Н. Авдеев

Концепция и дизайн исследования – А.А. Визель, И.Ю. Визель

Написание текста – А.А. Визель

Сбор и обработка информации – А.А. Визель, И.Ю. Визель, Г.Р. Шакирова

Обзор литературы – И.Ю. Визель, Г.Р. Шакирова

Анализ материала – А.А. Визель, И.Ю. Визель

Редактирование – А.А. Визель, Р.П. Боффман, И.Ю. Визель

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Визель, Р.П. Боффман, С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandr A. VizeI, Robert P. Baughman, Sergey N. Avdeev

Study concept and design – Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI

Text development – Aleksandr A. VizeI

Collection and processing of material – Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI, Gulnaz R. Shakirova

Literature review – Irina Yu. VizeI, Gulnaz R. Shakirova

Material analysis – Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI

Editing – Aleksandr A. VizeI, Robert P. Baughman, Irina Yu. VizeI

Approval of the final version of the article – Aleksandr A. VizeI, Robert P. Baughman, Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; Scopus Author ID: 195447; SPIN-код: 5918-5465; lordara@inbox.ru

Боффман Роберт Филипп, д.м.н., профессор, Медицинский центр Университета Цинциннати; 45219, США, Цинциннати, Огайо, Бельвью-авеню, 3188; Scopus Author ID: 7202722744; Bob.Baughman@uc.edu

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист пульмонолог Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Scopus Author ID: 194984; SPIN-код: 1645-5524; serg_avdeev@list.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; Scopus Author ID: 246946; SPIN-код: 6000-3813; tatpulmo@mail.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; adeleashakirova@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. VizeI, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Robert P. Baughman, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Cincinnati Medical Center; 3188, Bellevue Ave, Cincinnati, OH 45219, USA; Scopus Author ID: 7202722744; Bob.Baughman@uc.edu

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; serg_avdeev@list.ru

Irina Yu. VizeI, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Gulnaz R. Shakirova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Phthisiopulmonology Department, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; adeleashakirova@mail.ru