

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.2.82>

С. Е. Федорович

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В настоящее время особенности взаимодействия базисных противовоспалительных лекарственных средств и системы органов дыхания у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом являются предметом глубокого изучения и подвергаются переоценке.

Цель исследования – оценить характер воздействия базисных противовоспалительных лекарственных средств (метотрексата) на систему органов дыхания у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 172 пациента со спондилоартритами и ревматоидным артритом. Проводили опрос и осмотр пациентов. Объём и характер поражения лёгких определяли при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки. Показатели функции внешнего дыхания измеряли при помощи спирометрии и бодиплетизмографии. Статистическую обработку данных проводили в пакете прикладных программ Statistica 10.

Результаты. У пациентов с ревматоидным артритом, принимающих метотрексат, поражения лёгких обнаружены в 77,1% случаев, в то время, как у пациентов с ревматоидным артритом, не принимающих базисные противовоспалительные лекарственные средства, поражения лёгких обнаружены в 100% случаев. У пациентов со спондилоартритами или ревматоидным артритом, принимающих метотрексат, показатели жизненной ёмкости лёгких и форсированной жизненной ёмкости лёгких значимо выше, чем у пациентов со спондилоартритами или ревматоидным артритом, не принимающих базисные противовоспалительные лекарственные средства.

Заключение. Поражения лёгких обнаружены реже у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих метотрексат, в сравнении с пациентами с ревматоидным артритом, не принимающими базисные противовоспалительные лекарственные средства. С учётом оценки функции внешнего дыхания можно говорить об отсутствии отрицательного влияния метотрексата на дыхательную систему у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: спондилоартриты, ревматоидный артрит, органы дыхания, базисные противовоспалительные лекарственные средства.

S. E. Fedorovich

DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS AND THEIR IMPACT ON THE RESPIRATORY SYSTEM IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITES AND RHEUMATOID ARTHRITIS

At present interaction peculiarities of disease-modifying anti-rheumatic drugs and respiratory system in patients with spondyloarthritides and rheumatoid arthritis are subject to thorough investigation and reassessment.

Objective. To assess the impact of disease-modifying anti-rheumatic drugs (methotrexate) on the respiratory system in patients with spondyloarthritides and rheumatoid arthritis.

Material and methods. The research involved 172 patients with spondyloarthritides and rheumatoid arthritis. The patients were interviewed and examined. The multispiral computer tomography of thorax was performed in order to determine the volume and nature of lung affection. Lung function was tested by means of spirometry and body plethysmography. In order to process the data Statistica 10 software package was used.

Results. Lung disorders were found in 77,1% of patients with rheumatoid arthritis who were taking methotrexate while the percentage of patients with lung affection who were not taking disease-modifying anti-rheumatic drugs reached 100%. The patients with spondyloarthritides or rheumatoid arthritis who were taking methotrexate showed significantly higher parameters of vital capacity and forced vital capacity than the patients with spondyloarthritides or rheumatoid arthritis who were not taking disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Conclusion. Lung disorders were found more rarely in patients with rheumatoid arthritis who were taking methotrexate as compared to patients with rheumatoid arthritis who were not taking disease-modifying anti-rheumatic drugs. Taking into account the assessment of the lung function, we can talk of absence of the negative impact of methotrexate on the respiratory system in patients with spondyloarthritides and rheumatoid arthritis.

Key words: spondyloarthritides, rheumatoid arthritis, respiratory system, disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Лечение пациентов со спондилоартритами (СПА) и ревматоидным артритом (РА) на протяжении многих лет является одним из самых серьёзных вопросов клинической медицины [6, 9]. Назначение пациентам любых лекарственных средств в первую очередь происходит через оценку их эффективности и безопасности. Новые лекарственные средства биологической терапии достаточно эффективны в отношении многих ревматических болезней, однако недостаточно доступны большинству пациентов ввиду их высокой стоимости. Поэтому традиционные базисные противовоспалительные лекарственные средства (БПВЛС), в том числе метотрексат, продолжают оставаться основными в лечении пациентов со СПА и РА [1]. В этой связи вопросы побочного действия БПВЛС требуют постоянной оценки и контроля со стороны специалистов.

В клинической медицине известно о побочном действии БПВЛС на систему органов дыхания пациентов, возможность лекарственного поражения лёгких при приёме данных лекарств отражена в классификации поражений дыхательной системы при РА Европейского респираторного общества [10]. Среди возможных побочных действий БПВЛС на систему органов дыхания называют пнев-

монит, фиброз лёгких [4, 8, 11]. Однако в последнее время появились исследования, в которых отмечается, что частота развития пневмонита, связанного с приёмом метотрексата, может быть ниже, чем принято считать [3]. Приводятся данные о невысоком риске развития метотрексат-индуцированного пневмонита и даже о положительном влиянии метотрексата на состояние дыхательной системы [2, 5]. Учитывая вышесказанное, имеется необходимость более детально оценить роль БПВЛС в состоянии дыхательной системы у пациентов со СПА и РА.

Цель исследования – оценить характер воздействия базисных противовоспалительных лекарственных средств (метотрексата) на систему органов дыхания у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование были включены 172 пациента со СПА и РА: 82 пациента со СПА и 90 пациентов с РА. Характеристика пациентов со СПА и РА представлена в таблице 1.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам проводили опрос, объективный осмотр. Уточняли характер принимаемых

Таблица 1. Характеристика пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

Характеристика	SpA, n = 82	РА, n = 90
Соотношение мужчины: женщины	2:1	1:1,3
Возраст, лет, Ме (25%-75%)	43,0 (33,0-53,0)	51,5 (40,0-59,0)
Длительность болезни, лет, Ме (25%-75%)	10,0 (5,0-16,0)	6,0 (2,0-13,0)
Форма для SpA, n (%): аксиальный периферический	14 (17,1) 68 (82,9)	
Серовариант для РА, n (%): серопозитивный серонегативный		80 (88,9) 10 (11,1)
Активность, n (%): низкая умеренная высокая	6 (7,3) 27 (32,9) 49 (59,8)	8 (8,9) 33 (36,7) 49 (54,4)
Стадия, n (%): 1 стадия 2 стадия 3 стадия 4 стадия	0 21 (25,6) 37 (45,1) 24 (29,3)	7 (7,8) 34 (37,8) 23 (25,5) 26 (28,9)

пациентом БПВАС. Определяли объём и характер поражения лёгких путём проведения мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Исследование проводили на компьютерном томографе «Light Speed 32 pro», производства General Electric, США. МСКТ ОГК была выполнена 169 пациентам из 172: 80 пациентам со SpA и 89 пациентам с РА. К распространённым поражениям лёгочной ткани относили поражение всех сегментов лёгких, к локальным – поражение 2-х сегментов лёгких и менее. По характеру выделяли поражение паренхимы лёгких, интерстиция, бронхиального дерева, плевры.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали при проведении спирометрии и бодиплетизмографии. Определяли жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ), форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и диффузионную способность лёгких (ДСЛ). Исследование ФВД проводили на спирометре MAC-1, производства УП «Унитехпром БГУ», Беларусь, и на бодиплетизмографе MasterScreen, производства E. Jaeger, Германия. Определение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 было выполнено 165 пациентам из 172, определение ДСЛ было выполнено 114 пациентам из 172. Для интер-

претации полученных результатов использовали рекомендации Европейской рабочей группы по стандартизации функциональных лёгочных тестов [7]. Значения показателей ФВД выражали в процентах от должной величины.

Клиническая часть исследования была завершена до начала пандемии COVID-19.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. При распределении количественных признаков, отличном от нормального, результаты представляли в виде исходных данных или медиан и межквартильных интервалов 25 и 75 (Ме (25%-75%)). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критериев Стьюдента или Манна-Уитни. Для сравнения двух и более групп по качественному бинарному признаку применяли построение и анализ таблиц сопряжённости с расчётом критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам МСКТ ОГК различные поражения лёгких были обнаружены у 77,5% пациентов со SpA (62 пациента из 80) и 90,0% пациентов с РА (80 пациента из 89). У пациентов со

СпА и РА поражения лёгких носили разнообразный характер и вовлекали паренхиму лёгких, бронхиальное дерево, плевру (таблица 2).

Почти все варианты поражений лёгких чаще встречались у пациентов с РА, чем у пациентов со СпА. Из всех поражений лёгких распространённые поражения лёгких были обнаружены у 9,7% пациентов со СпА (6 пациентов из 62) и 36,3% пациентов с РА (29 пациентов из 80). Локальные поражения лёгких были обнаружены у 75,8% пациентов с поражениями лёгких при СпА (47 пациентов из 62) и 31,3% пациентов с РА (25 пациентов из 80). У пациентов с РА распространённый характер поражения имели полости распада в лёгких ($F = 6,42$; $p = 0,032$), поражения интерстиция в виде обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии ($F = 7,54$; $p = 0,013$), утолщения стенок бронхов ($\chi^2 = 4,54$; $p = 0,033$).

У пациентов со СпА значимой ассоциации какого-либо варианта поражения лёгких с распространённым характером поражения выявлено не было. У пациентов с РА так же, как и у пациентов со СпА, большинство поражений лёгких не являлись локальными, т.е. вовлекали в патологический процесс более чем 2 сегмента лёгких.

Состояние дыхательной системы у пациентов со СпА или РА при приёме БПВЛС, а именно метотрексата, проводили путём сравнения

группы пациентов со СпА или РА, которые принимали метотрексат, и группы пациентов со СпА или РА, которые не принимали никаких БПВЛС. В исследование не включались пациенты, которые принимали комбинированную терапию метотрексатом с другим БПВЛС: сульфасалазином или лефлуномидом. Из всех пациентов со СпА ($n = 82$) метотрексат принимали 18,3% пациентов ($n = 15$), никаких БПВЛС не принимали 22,0% пациентов ($n = 18$). Из всех пациентов с РА ($n = 90$) метотрексат принимали 38,9% пациентов ($n = 35$), никаких БПВЛС не принимали 20,0% пациентов ($n = 18$). Длительность приёма метотрексата пациентами со СпА до включения в исследование составила 48,0 (24,0-72,0) месяцев, у пациентов с РА – 24,0 (9,0-84,0) месяцев. Длительность отсутствия приёма любых БПВЛС у пациентов со СпА составила 114,0 (12,0-192,0) месяцев, у пациентов с РА – 24,0 (18,0-48,0) месяцев. Группа пациентов со СпА, которые принимали метотрексат, была сравнима с группой пациентов с тем же заболеванием, которые не принимали никаких БПВЛС, по полу ($F = 2,20$; $p = 0,133$), возрасту ($U = 131,0$; $p = 0,899$), длительности предшествующего приёма метотрексата или отсутствия приёма БПВЛС ($U = 102,0$; $p = 0,240$). Также были сравнимы между собой аналогичные группы пациентов с РА: по полу ($\chi^2 = 0,46$; $p = 0,497$), возрасту ($U = 256,0$;

Таблица 2. Варианты поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом, % (n)

Варианты поражения лёгких	Пациенты со СпА (n = 80)	Пациенты с РА (n = 89)
Эмфизема лёгких (n = 22)	8,8 (7)	16,9 (15)
Крупные зоны фиброза (n = 55)	20,0 (16)	43,8 (39)
Узелки (n = 28)	12,5 (10)	20,2 (18)
Обычная или неспецифическая интерстициальная пневмония (n = 6)	0	6,7 (6)
Участки «матового стекла» (n = 27)	12,5 (10)	19,1 (17)
Полости как результат некроза и распада ревматоидных узлов в лёгких (n = 3)	0	3,4 (3)
Утолщения стенок бронхов (n = 28)	5,0 (4)	27,0 (24)
Бронхоэктазы (n = 11)	1,3 (1)	11,2 (10)
Мелкие участки фиброза (n = 24)	16,3 (13)	12,4 (11)
Плевропюльмональные тяжи (n = 51)	32,5 (26)	28,1 (25)
Плевральные наложения (n = 46)	22,5 (18)	31,5 (28)
Утолщения плевры (n = 27)	13,8 (11)	18,0 (16)

$p = 0,272$), длительности предшествующего приёма метотрексата или отсутствия приёма БПВЛС ($U = 310,5$; $p = 0,940$).

В группах пациентов со СпА и РА, принимающих метотрексат и не принимающих БПВЛС, оценивали наличие и характер поражений лёгких, а также состояние ФВД. У пациентов со СпА не отмечалось различий между группой пациентов, принимающих метотрексат, и группой пациентов, не принимающих БПВЛС, по частоте обнаружения поражений лёгких ($F = 1,21$; $p = 0,254$), частоте обнаружения распространённых и локальных поражений лёгких ($F = 0,01$; $p = 0,726$; $\chi^2 = 1,05$; $p = 0,305$), частоте обнаружения различных вариантов поражений лёгких. А в группе пациентов с РА было обнаружено, что все пациенты, которые не принимали БПВЛС, значимо чаще, в 100% случаев, имели какие-либо поражения лёгких в отличие от пациентов, которые принимали метотрексат (100% к 77,1%; $F = 4,59$; $p = 0,031$). Различий по частоте обнаружения распространённых и локальных поражений лёгких ($\chi^2 = 2,61$; $p = 0,106$; $\chi^2 = 0,55$; $p = 0,457$), вариантов поражения паренхимы лёгких, бронхов, плевры у пациентов с РА при приёме метотрексата и отсутствии приёма БПВЛС обнаружено не было.

Поскольку из литературных данных известно, что приём метотрексата может вызывать пневмонит или фиброз лёгких, в группах

менений. В группе пациентов со СпА, принимающих метотрексат, крупные зоны фиброза обнаружены у 20,0% пациентов (3 пациента из 15), в группе пациентов, не принимающих БПВЛС – у 17,6% пациентов (3 пациента из 17), доля их обнаружения сравнима в обеих группах: $F = 0,03$; $p = 0,608$. В группе пациентов с РА, принимающих метотрексат, крупные зоны фиброза были обнаружены у 37,1% пациентов (13 пациентов из 35), в группе пациентов, не принимающих БПВЛС – у 52,9% пациентов (9 пациентов из 17). Как видно из результатов, крупные фиброзные изменения в лёгких были обнаружены более чем у половины пациентов с РА, не принимающих БПВЛС, но доля их обнаружения была сравнима в обеих группах: $\chi^2 = 1,17$; $p = 0,279$. Поражения лёгких в виде обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии были обнаружены у небольшого числа пациентов с РА и не обнаружены у пациентов со СпА. В группах пациентов с РА, принимающих метотрексат и не принимающих БПВЛС, доля их обнаружения была сравнима: 2,9% (1 из 35) к 17,6% (3 из 17); $F = 3,52$; $p = 0,097$.

При сравнении показателей ФВД у групп пациентов со СпА и РА были выявлены различия по величинам ЖЕЛ и ФЖЕЛ между группой пациентов со СпА или РА, принимающих метотрексат, и группой пациентов, не принимающих никаких БПВЛС (таблицы 3, 4).

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания в группах пациентов со спондилоартритами, принимающих метотрексат и не принимающих БПВЛС, %, Ме (25%-75%)

Показатель ФВД	Пациенты со СпА и приёме метотрексата (n = 15)	Пациенты со СпА без БПВЛС (n = 17)	Статистическая значимость различий
ЖЕЛ	98,0 (85,0-102,0)	75,0 (68,0-86,0)	$U = 72,5$; $p = 0,040$
ФЖЕЛ	100,0 (92,0-107,0)	82,0 (70,0-104,0)	$U = 80,5$; $p = 0,079$
ОФВ1	96,0 (83,0-106,0)	77,0 (65,0-95,0)	$U = 76,5$; $p = 0,057$
ДСЛ (n = 10/8)	82,7 (73,9-89,5)	75,8 (66,9-86,7)	$U = 36,0$; $p = 0,756$

пациентов со СпА и РА, принимающих метотрексат и не принимающих никаких БПВЛС, особое внимание было уделено доле обнаружения поражений интерстиция в виде обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии, а также крупных фиброзных из-

менений. Согласно данным таблиц 3, 4, у пациентов со СпА и РА, принимающих метотрексат, в сравнении с пациентами, не принимающими БПВЛС, обнаружены более высокие функциональные показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ. Группы пациентов, принимающих метотрексат

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания в группах пациентов с ревматоидным артритом, принимающих метотрексат и не принимающих БПВЛС, %, Ме (25%-75%)

Показатель ФВД	Пациенты с РА и приёме метотрексата (n = 34)	Пациенты с РА без БПВЛС (n = 16)	Статистическая значимость различий
ЖЕЛ	100,5 (92,0-112,0)	86,5 (58,0-94,5)	U = 121,0; p = 0,002
ФЖЕЛ	102,0 (90,0-114,0)	84,5 (70,5-101,5)	U = 130,5; p = 0,003
ОФВ1	98,5 (83,0-109,0)	87,0 (62,0-100,0)	U = 185,5; p = 0,074
ДСЛ (n = 22/13)	81,2 (65,4-89,3)	77,0 (69,6-84,7)	U = 123,0; p = 0,506

и не принимающих БПВЛС, при СПА и при РА были сравнимы по полу, возрасту, длительности предшествующей терапии метотрексатом или отсутствия терапии БПВЛС. С учётом полученных результатов можно предполагать улучшение функционального состояния лёгких на фоне приёма метотрексата.

Как отмечалось выше, в настоящее время происходит переоценка рисков развития нежелательных побочных явлений со стороны дыхательной системы как результата приёма метотрексата. Отмечено отсутствие высокого риска развития пневмонита, неблагоприятного исхода, других побочных явлений со стороны лёгких при приёме метотрексата [4]. В некоторых исследованиях речь идёт о положительном влиянии приёма метотрексата на дыхательную систему [2]. В нашем исследовании было обнаружено, что при приёме пациентами с РА метотрексата поражения лёгких были выявлены значимо реже, чем при отсутствии приёма пациентами с РА каких-либо БПВЛС. У пациентов с РА, которые не принимают БПВЛС, поражения лёгких были обнаружены в 100% случаев. Функциональное состояние лёгких у пациентов со СПА и РА, которые принимают метотрексат, также значимо лучше, чем у пациентов, которые не принимают БПВЛС.

Литература

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения : 8 Приложение к приказу МЗ РБ № 522 от 10.05.2012. – 149 с.

2. A dose-dependent beneficial effect of methotrexate on the risk of interstitial lung disease in rheuma-

тоид arthritis patients / J. Kur-Zalewska [et al.] // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16, iss. 4. – e0250339.

Выводы

1. Поражения лёгких по данным МСКТ обнаружены у 77,5% пациентов со СПА и 90,0% пациентов с РА.

2. У пациентов с РА, которые принимают метотрексат, поражения лёгких обнаружены в 77,1% случаев, в то время, как у пациентов, которые не принимают базисные противовоспалительные лекарственные средства, поражения лёгких присутствуют в 100% случаев, данные различия являются статистически значимыми.

3. У пациентов со СПА или РА, которые принимают метотрексат, обнаружены значимо более высокие показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ в сравнении с пациентами, которые не принимают базисные противовоспалительные лекарственные средства. Это может свидетельствовать о положительном воздействии метотрексата на состояние дыхательной системы при системном аутоиммунном процессе при СПА и РА.

4. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Conway [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66, iss. 4. – P. 803–812.

3. Fragoulis, G. E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature / G. E. Fragoulis, R. Conway, E. Nikiphorou // Rheumatology. – 2019. – Vol. 58, iss. 11. – P. 1900–1906.

4. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Conway [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66, iss. 4. – P. 803–812.

5. *Methotrexate* and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study / E. H. Ibfelt [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 60, iss. 1. – P. 346–352.

6. *Pharmacological* treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies / F. Caso [et al.] // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2015. – Vol. 6, iss. 6. – P. 328–338.

7. *Quanjer, P. H.* Standardized lung function testing. Report Working Party standardization of lung function tests. European Community for Coal and Steel /

P. H. Quanjer // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* – 1983. – Vol. 19, iss. 5. – P. 1–95.

8. *Raj, R.* Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review) / R. Raj, K. Nugent // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2013. – Vol. 30, iss. 3. – P. 167–176.

9. *Rheumatoid* arthritis: a brief overview of the treatment / J. Bullock [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2019. – Vol. 27, iss. 6. – P. 501–507.

10. *Rheumatoid* arthritis-associated lung disease / M. Shaw [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 24, iss. 135. – P. 1–16.

11. *Sulphasalazine* and lung toxicity / S. D. Parry [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – № 19. – P. 756–764.

References

1. *Klinicheskij* protokol diagnostiki i lechenija pacien-tov (vzrosloe naselenie) s revmatischeskimi zaboljevanijami pri okazanii medicinskoj pomoshhi v ambulatornyh i stacionarnyh uslovijah rajonnyh, oblastnyh i respublikanskih organizacij zdravoohraneniya : 8 Prilozhenie k prikazu MZ RB № 522 ot 10.05.2012. – Minsk : MZ RB, 2012. – 149 s.

2. A *dose-dependent* beneficial effect of methotrexate on the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients / J. Kur-Zalewska [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16, iss. 4. – e0250339.

3. *Fragoulis, G. E.* Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature / G. E. Fragoulis, R. Conway, E. Nikiphorou // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58, iss. 11. – P. 1900–1906.

4. *Methotrexate* and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Conway [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, iss. 4. – P. 803–812.

5. *Methotrexate* and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a na-

tionwide population-based study / E. H. Ibfelt [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 60, iss. 1. – P. 346–352.

6. *Pharmacological* treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies / F. Caso [et al.] // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2015. – Vol. 6, iss. 6. – P. 328–338.

7. *Quanjer, P. H.* Standardized lung function testing. Report Working Party standardization of lung function tests. European Community for Coal and Steel / P. H. Quanjer // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* – 1983. – Vol. 19, iss. 5. – P. 1–95.

8. *Raj, R.* Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review) / R. Raj, K. Nugent // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2013. – Vol. 30, iss. 3. – P. 167–176.

9. *Rheumatoid* arthritis: a brief overview of the treatment / J. Bullock [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2019. – Vol. 27, iss. 6. – P. 501–507.

10. *Rheumatoid* arthritis-associated lung disease / M. Shaw [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 24, iss. 135. – P. 1–16.

11. *Sulphasalazine* and lung toxicity / S. D. Parry [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – № 19. – P. 756–764.

Поступила 06.01.2022 г.