

**И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК  
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ  
КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО  
МИНИСТРЛИГИНИН УЛУТТУК ФТИЗИАТРИЯ БОРБОРУ  
ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИ**

Д 14.23.683 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда  
УДК 616.-01/-999-616.06(575.2)(043)

**САЛИЕВА РАНА ШЕРБАЕВНА**

**РЕВМАТОИДДИК АРТРИТТЕГИ БРОНХИОЛИТТИН  
КЛИНИКАЛЫК-ИММУНДУК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ**

14.01.22 – ревматология

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук  
даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын  
**авторефераты**

**Бишкек – 2024**

Иш Ош мамлекеттик университетинин № 1 клиникалык дисциплиналар кафедрасында аткарылды.

**Илимий жетекчиси:** **Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич**  
медицина илимдеринин доктору, профессор,  
Ош мамлекеттик университетинин ички оорулар  
пропедевтикасы кафедрасынын профессору

**Расмий оппоненттери:** **Мазуров Вадим Иванович**  
медицина илимдеринин доктору, профессор,  
РИАнын акад., Россия Федерациясынын  
Саламаттык сактоо министрлигинин И. И.  
Мечникова атындагы Түндүк-Батыш мамлекеттик  
медициналык университетинин Ревматология  
илим-изилдөө институтунун директору; Э. Э.  
Эйхвальд атындагы терапия, ревматология,  
убактылуу эмгекке жарамсыздык экспертизасы  
жана медициналык жардамдын сапаты  
кафедрасынын башчысы, Санкт-Петербург ш.

**Исаева Бахытшолпан Габдулхакимовна**  
медицина илимдеринин доктору, профессор,  
С. Д. Асфендияров атындагы Казак мемлекеттик  
университетинин ревматология кафедрасынын  
профессору

**Жетектөөчү уюм:** Коммерциялык эмес акционердик коом «Астана медицина университети», № 1 үй-бүлөлүк медицина кафедрасы (010000, Казахстан Республикасы, Астана ш., Бейбитшилик көч., 49а.).

Диссертацияны коргоо 2024-жылдын 7-июнунда саат 15:30 медицина илимдеринин (доктору) кандидаты окумуштуулук даражасын коргоо боюнча Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук фтизиатрия борбору, И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы жана Ош мамлекеттик университетине караштуу Д 14.23.683 диссертациялык кеңештин отурумунда өткөрүлөт. Дареги: 720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 90 А, конференц залы. Диссертацияны коргоо боюнча видеоконференцияга кирүү шилтемеси: <https://vc.vak.kg/b/142-jra-vb6-jp9>

Диссертациялык иш менен Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук фтизиатрия борборунун (720038, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 90а), И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көчөсү, 92), Ош мамлекеттик университетинин (723500, Ош ш., Ленин көч., 331) китепканаларынан жана <https://vak.kg> сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2024-жылдын 7-майында жөнөтүлдү.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,  
медицина илимдеринин кандидаты



Б. Б. Мырзалиев

## ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

**Диссертациянын темасынын актуалдуулугу.** Ревматоиддик артрит (РА) – тутумдаштыргыч ткандын өнөкөт системалуу сезгенүү аутоиммундук оорусу, симметриялуу прогрессивдүү деструктивдүү полиартриттин өнүгүшү жана перифериялык муундардын туруктуу сезгениши менен мүнөздөлөт, көбүнчө муундан тышкары белгилер менен коштолот [Е. Л. Насонов, 2017; G. Nagy, 2021; W. Shah, 2021].

Ревматоид артрити кеңири таралган жана майып кылуучу оору (аныктоо жыштыгы дүйнө калкынын 1-2%га жетет жана алардын 50 пайызга жакыны оору башталгандан тартып алгачкы беш жылдын ичинде майып болуп калышат) [D. L. Scott, 2010; L. Hunt, 2014; J. S. Smolen, 2018], бул оору канчалык эрте аныкталып, дарылоо башталса, бул патология менен күрөшүүнүн натыйжасы ошончолук эффективдүү болот [Г. А. Тогизбаев, 2010; B. Combe, 2016; H. W. Van Steenberg, 2016; P. Katz, 2017; T. Kapoor, 2018].

РАнын патогенезинде ревматоиддик фактордун (РФ), циркуляциядагы цитрулляцияланган пептиддерге антителолордун синтези, перифериялык муундардын сезгенүү белгилеринин жана системалуу (экстра-артикулярдык) симптомдордун тез-тез өнүгүүсү жатат [F. J. Lopez-Longo, 2009; A. Kastbom, 2016; A. Van Zanten, 2017; E. Marcucci, 2018], мындай сезгенүү менен күрөшүү максатында негизги сезгенүүгө каршы дарылар (DMARDs) жана гендик-инженердик биологиялык дарылар колдонулат [J. Flint, 2016; A. E. Каратеев, 2018; C. R. Holroyd, 2019; V. Furer, 2020; J. S. Smolen, 2020; M. H. Buch, 2021; L. Fraenkel, 2021; G. Nagy, 2021; T. W. Kragstrup, 2022].

Ревматоид артритиндеги кеңири таралган системалуу (муундардан сырткы) көрүнүштөрүнө өпкөнүн жабыркашы кирет, ал ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптарда, кээ бир авторлордун айтымында, 4-30% учурларда аныкталган [B. И. Мазуров, 2003; R. Perez-Darame, 2015; H. Zayeni, 2016; A. Т. Мамасаидов, 2018], ал эми өпкөнүн мультиспиралдык компьютердик томографиясын колдонууда – 70 пайызга чейин аныкталган [М. В. Шеянов, 2009; Т. А. Аверкина, 2014; Д. В. Бестаев, 2014; E. J. Kim, 2010; R. Perez-Darame, 2015; F. Salaffi, 2019].

Ревматоиддик артрити өпкөнүн жабыркашы жеңил жана симптомсуз жүрүшүнө карабастан, ревматоиддик артрити менен ооругандардын 10-20 пайызы өлүмгө алып келет жана өлүмдүн себептеринин арасында жүрөк-кан тамыр органдарынын жабыркашынан кийинки, экинчи орунда турат жана оор формасы менен ооругандардын 5 жылдык жашоо көрсөткүчү 20-36 пайызды түзөт [A. L. Olson, 2011; Y. Tsuchiya, 2011].

Ревматоид артритиндеги өпкөнүн жабыркашынын түрлөрүнүн бири болуп төмөнкү дем алуу жолдорунун өнөкөтү болуп саналат [D. Madamaa, 2016; E. Lin, 2018; M. Shabrawishi, 2019].

Ревматоид артритинде төмөнкү дем алуу жолдорунун деңгээлиндеги жабыркатуу процессинин ар кандай варианттарда көбүнчө «РА менен айкалышкан бронхиолит же ревматоиддик бронхиолит» деген аталыш менен аталат. Баштапкы учурларда ревматоиддик бронхиолит обочолонгон, оор, тез прогрессивдүү, көбүнчө өлүмгө алып келген учурлары гана жазылып чыккан. Кийинчерээк бул ревматоиддик бронхиолиттин өтүүсү, оорунун оордугу жана өпкөдөгү кайтарылыгы өзгөрүүлөрдүн прогрессиясынын ылдамдыгына жараша өзгөрүлүп турганы жана кээ бир бейтаптарда олуттуу начарлоо жай жүрүп жатканы айкын болгон [С. К. Терновой, 2009; L. S. Avnon, 2009; М. Шеянов, 2011].

Ревматоиддик бронхиолиттин кездешүүсү анча жогору эмес, бирок өпкөнүн мультиспиралдык компьютердик томографиянын (МСКТ) жардамы менен тамеки тартпаган РАга чалдыккан бейтаптарды үзгүлтүксүз текшерүүдө РА менен ооругандардын болжол менен 28-33 пайызында бронхиолиттин түз жана кыйыр радиологиялык белгилери аныкталган [S. Mori, 2012; И. И. Нестерович, 2016].

Көптөгөн изилдөө эмгектеринин натыйжасы, ревматоиддик бронхиолиттин өнүгүшүнүн бейтаптардын эркек жынысы менен байланыштырган жана DAS28дин жогорку деңгээли, жаш курактагы ревматоид артрити менен жабыркагандар, тамеки тартууну, РАнын жогорку активдүүлүгүн, РФ жана ЦЦПА нын жогорку деңгээлин көрсөткөн [B. R. Gochuico, 2008; F. Aubart, 2011; H. M. Habib, 2011; C. A. Kelly, 2014; R. Perez-Darame, 2015; Д. В. Бестаев, 2014; И. И. Нестерович, 2016]. Ошол эле учурда, кээ бир авторлордун эмгектеринде, ревматоиддик бронхиолиттин өнүгүшү менен РФнын жогорку деңгээлинин ортосундагы байланышты табылган эмес [C. A. Kelly, 2014]. Кээ бир изилдөөлөр ревматоиддик бронхиолиттин өнүгүшү менен РАнын узактыгы ортосунда байланыштын жоктугун көргөзгөн [H. M. Habib, 2011], ал эми башка изилдөөлөр, тескерисинче, бул байланыштын бар экендигин белгилешет [D. Assayag, 2014].

Дүйнөлүк адабияттардагы маалыматтарга ылайык, РА менен ооругандардын бронхиолдорунун бузулушу анатомиялык жактан обочолонбогон жана төмөнкү дем алуу жолдорунун жалпы сезгенүү-склеротикалык жабыркоосунун компоненти гана болуп саналат [А. Т. Мамасаидов, 2013; J. H. Ryu, 2020]. Саягы, ревматоид артритиндеги бронхиолит төмөнкү дем алуу жолдорунун диффузиялык сезгенүү-склеротикалык жабыркоосуна кирет (обструктивдүү деформациялоочу ревматоиддик панбронхит), анын кесепети чоң бронхтордун дубалдарынын калыңдоосу жана люменинин деформациясына, бронхоэктаздардын пайда болушуна жана акырындык менен кайра калыбына келбеген бронхтордун бүтөлүүсү пайда болушу менен бронхиолалардын кысылышына алып келет.

Ревматоиддик бронхиолитти дарылоодо жалпы кабыл алынган ыкма али калыптана элек, базалык сезгенүүгө каршы жана гендердик-инжинердик дарылоо, симптоматикалык ( $\beta$ 2-агонисттер жана М-антихолинергиялык узак жана кыска

мөөнөттүү) терапия менен бирге колдонулат. Бирок жалпысынан алганда, РАдагы дисталдык бронхтордун сезгенүүсүн дарылоо боюнча жалпы кабыл алынган сунуштар иштелип чыккан эмес.

Жогоруда айтылгандар ревматоиддик бронхиолитти дарылоодо базалык сезгенүүгө каршы жана биологиялык активдүү каражаттардын клиникалык өзгөчөлүктөрүн жана эффективдүүлүгүн тактоо үчүн клиникалык изилдөөлөр зарыл экендигин айкындалып турат.

**Диссертациянын темасынын приоритеттүү илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүүчү негизги илимий-изилдөө иштери менен байланышы.** Диссертациялык иштин темасы өз демилгеси менен аткарылган.

**Изилдөөнүн максаты:** оорунун таралышын, клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрүн жана ревматоиддик артритте бронхиолитти дарылоонун ар кандай түрлөрүнүн натыйжалуулугун изилдөө.

**Изилдөөнүн милдеттери:**

1. Ревматоиддик артритте бронхиолиттин жана клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрүн изилдөө.

2. Ревматоиддик бронхиолитте В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүн изилдөө.

3. Ревматоиддик артрит жана ревматоиддик бронхиолиттин белгилери менен В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн индикаторуна корреляциялык анализ жүргүзүү.

4. Ревматоиддик бронхиолиттин дарылоодо метотрексат, циклофосфамид жана ритуксимабдын салыштырмалуу эффективдүүлүгүн изилдөө.

**Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы.** Кыргызстанда биринчи жолу ревматоиддик артриттеги бронхиолиттин кездешүүсү, алардын клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрү, дарылоонун ар кандай түрлөрү жана алардын салыштырмалуу натыйжалуулугу аныкталды.

Өпкөнүн МСКТ жыйынтыгы боюнча, РА менен тамеки тартпаган бейтаптардын 29,5%да ар кандай модификациядагы бронхиолиттин түз жана кыйыр белгилери аныкталган. Ошол эле учурда ревматоиддик бронхиолиттин клиникалык симптомдору бронхиолиттин МСКТ белгилери бар РА менен ооругандардын 52,2 пайызында гана табылган.

Ревматоиддик бронхиолиттин өнүгүшү менен бейтаптардын эркек жынысынын, РАнын жаш курагынын, ревматоиддик түйүндөрдүн болушунун жана DAS28, РФ жана ЦЦПА жогорку деңгээли ортосунда олуттуу байланыш табылган. РАда бронхиолиттин өнүгүшү менен бейтаптардын жашы жана оорунун узактыгы ортосунда эч кандай байланыш болгон эмес.

Ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда РА нын төмөнкү симптомдоруну (патологиялык процесстин сезгенүү активдүүлүгүнүн болушун жана даражасын чагылдыруучу) жогорку деңгээлде аныкталган, ага мисал

келтирсек, оорунун III стадиясынын активдүүлүгү, оорунун полиартриттик варианты, “туурадан кысуу” муундардын тестинин оң натыйжасы, муундардын 2 сааттан ашык таңкы катып калуусу, колдун кысуу күчүн алсыроосу, муундардын ооруксунткан контрактурасы, системдик көрүнүштөр (анын ичинде ревматоиддик түйүндөр, ысытма, арыктоо сыяктуу жалпы симптомдор), висцерит, эритроциттердин чөгүү ылдамдыктары (СОЭ), С-реактивдүү белоктун жогорулашы, IgG, РФ, ЦЦПА, рентгенографияда сөөк эрозиясы, муундардын магнетикалык-резонанстык томографиясы (МРТ) боюнча сөөк шишиги жана сөөк эрозиясы пайда болуусу.

Ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда РА симптомдорунун оордугу, мисалы, эртең мененки муундардын катып калуусунун узактыгы, муундардын оорушунун интенсивдүүлүгү, ооруткан муундардын саны, шишип кеткен муундардын саны, DAS28 баллы, эритроциттердин чөгүү ылдамдыктары (СОЭ), С-реактивдүү белоктордун мааниси, IgG деңгээли, РФ жана ЦЦПА өлчөмү, ревматоиддик бронхиолити жок РА менен ооругандарга салыштырмалуу кыйла жогору болгон.

Ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда В-лимфоциттердин спонтандык активдешүү (В-ЛСПА) деңгээли остеоартрит жана РА жок өнөкөт бронхиолит менен жабыркаган караганда кыйла жогору болгон, б.а. ревматоиддик бронхиолит үчүн көрсөткүчү сезгенүү иммунологиялык бузулуулардын болушун жана оорунун оордугун деңгээлин чагылдырат. Ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптардагы В-ЛСПА мааниси бронхиолити жок РА менен ооругандарга караганда кыйла жогору болгон, бул бронхиолити жок РАга салыштырмалуу бронхиолит коштогон РА дагы аутоиммундук сезгенүү өзгөрүүлөрүнүн айкын даражасын тастыктайт.

Негизги дарылоо катары колдонулган метотрексат, циклофосфамид жана ритуксимаб кабыл алынган бронхиолит менен ооруган РА пациенттеринин бардык 3 тобунда В-лимфоциттердин спонтандык активдешүү көрсөткүчү кыйла төмөндөгөн, бирок ритуксимаб алган тобунда бул көрсөткүчтүн мурдараак, б.а., эртерээк төмөндөшү белгиленген жана таасири эффективдүү болгон.

**Алынган натыйжалардын практикалык маанилүүлүгү.** Жүргүзүлгөн изилдөөлөр өпкөнүн МСКТ жыйынтыгы боюнча РА менен ооруган бейтаптарда бронхиолитти аныктоо салыштырмалуу жогорку жыштыгын жана ревматоиддик бронхиолитти стандарттык клиникалык изилдөө методдору менен аныктоонун төмөн жыштыгын көрсөткөн, бул учурда РА менен жабыркаган бейтаптар үчүн, бронхиолитти аныктоо максатында, өпкөнү МСКТсы милдеттүү түрдө колдонууну талап кылат.

Ревматоиддик бронхиолитте В-ЛСПАны аныктоо оорунун активдүүлүгүнүн даражасын аныктоодо жетиштүү маалыматтык болуп саналат жана ревматологдун клиникалык практикасында олуттуу мааниге ээ болгон дарылоонун натыйжалуулугун баалоо үчүн критерий катары колдонулуга болот.

Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен ооруган бейтаптарда В-ЛСПА оң натыйжасынын жыштыгы, бир жагынан, полиартриттин, муундардын “туурадан кысуусунун” оң тести, 2 сааттан ашык муундардын эртең мененки катып калуусу караганда жогору болгон, колду кармаган күчтүн алсызданышы, муундардын оорутуу контрактурасы, системалык көрүнүштөр, рентгендеги муундарын сөөк эрозиясы жана ЭЧЫ, ЦИК жана IgG жогорулашы, ал эми экинчи жагынан, С-реактивдүү белоктун, РФ деңгээлинин жогорулашын аныктоо жыштыгы менен бирдей болгон жана ЦЦПА, сөөк шишиги жана муундардын МРТда сөөк эрозиясы, бул РАнын классикалык клиникалык жана лабораториялык белгилерине караганда В-ЛСПА коэффициентинин диагностикалык маанисинин жогору экендигин көрсөтүп турат.

Бронхиолит менен ооруган РА менен ооруган бейтаптарды дарылоодо ритуксимаб (метотрексат жана циклофосфамидке салыштырмалуу) кыйла эрте оң таасирин тийгизет.

#### **Диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору:**

1. МСКТ өткөрүү учурунда бронхиолит тамеки тартпаган РА менен ооругандардын 29,5 пайызында, ал эми клиникалык ыкмалар боюнча – бронхиолиттин МСКТ белгилери бар РА менен ооругандардын 52,2 пайызында гана аныкталган.

2. Ревматоиддик бронхиолиттин өнүгүшү менен бейтаптардын эркек жынысы, РАнын жаш курагы, ревматоиддик түйүндөрдүн болушу жана DAS28, РФ жана ЦЦПА жогорку деңгээлдеринин ортосунда тыгыз байланыш бар болгон жана оорулуулардын жашы жана оорунун узактыгына эч кандай байланыш байкалбаган.

3. Ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда В-ЛСПА деңгээли ОА фонунда бронхиолит менен ооругандарга жана бронхиолит жок РА менен ооругандарга караганда бир кыйла жогору болгон, б.а. ревматоиддик бронхиолитте В-ЛСПА индикатору негизги сезгенүүгө каршы жана биологиялык активдүү дары-дармектер менен иммуносупрессивдүү терапия үчүн көрсөткүч катары колдонулушу мүмкүн болгон сезгенүү иммунологиялык бузулуулардын болушун жана оордугун чагылдырат.

4. Ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарга негизги иммуносупрессивдүү сезгенүүгө каршы терапияны жүргүзүүдө ритуксимаб метотрексат жана циклофосфамидке салыштырмалуу кыйла айкын жана эрте оң таасирин тийгизет.

**Издөнүүчүнүн жеке салымы.** Негизги жана контролдук топтордогу бейтаптарды тандоого жана текшерүүгө изденүүчү жеке өзү катышкан. Клиникалык материалдарды чогултуу, клиникалык, лабораториялык, иммунологиялык жана инструменталдык изилдөө ыкмаларынан алынган маалыматтар иликтөө жана чечмелөө, материалды статистикалык анализдер изденүүчүнү тарабынан толук аткарылды.

**Диссертациянын натыйжаларын апробациялоо.** Иштин материалдарынын натыйжалары: Өзбекстан ревматологдорунун I съездинде (Ташкент, 2016); Ревматологдордун IV Евразиялык конгрессинде (Москва, 2018), «Санкт-Петербургдагы ревматологдор күнү» аттуу Бүткүл Россия Эл аралык катышуу менен өткөрүлгөн конгрессинде (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2020, 2021, 2022), Россиянын жалпы практикалык дарыгерлердин (үй-бүлөлүк дарыгерлер) V съездинде (Киров, 2018); Андижан мамлекеттик институтунун окумуштууларынын Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Андижан, 2018); Ош областтар аралык клиникалык ооруканасынын дарыгерлеринин илимий-практикалык конференциясында (Ош, 2018); Жалпы практикалык дарыгерлердин 2-чи Эл аралык форумунда (үй-бүлөлүк дарыгерлер) (Н. Новгород, 2019); Казакстан ревматологдорунун II конгрессинде (Алмата, 2019); «Боткиндик окуу» аттуу Бүткүл Россия Эл аралык катышуу менен өткөрүлгөн конгрессинде (Москва, 2019); Ош мамлекеттик университетинин окумуштууларынын Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Ош, 2019); «Жүрөк-кан тамыр жана соматикалык оорулардын актуалдуу көйгөйлөрү» аттуу Азия жана КМШ өлкөлөрүнүн кардиолог жана терапевтеринин конгрессинде (Душанбе, 2019); Кардиологдордун VII Евразиялык конгрессинде (Ташкент, 2019); Ревматологдордун V Евразиялык конгрессинде (Москва, 2020); Кыргыз-Россия университетинин окумуштууларынын Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Ош, 2021); «Заманбап ревматология: диагностикага жана дарылоого жаңы ыкмалар» аттуу Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Ташкент, 2022); «Миррахимовдук окуу» аттуу жыл сайын өткөрүлүүчү Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 2022, 2023, 2024); Ревматологдордун VI Евразиялык конгрессинде (Алматы, 2022); Ревматологдордун Эл аралык мектебинде (Шымкент, 2022, 2023); «Ревматикалык ооруларда скелет-булчуңдардын оорушу» аттуу Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Москва, 2022); Казакстан ревматологдорунун V конгрессинде (Алматы, 2022); «Ички оорулар жонундо диалогдор» I ЖОЖдор аралык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 2023); «Жибек жолунун медицинасы» аттуу кардиологдордун биргелешкен конгрессинде жана Эл аралык симпозиумунда (Бишкек, 2023); «Ревматологиядагы дисциплиналар аралык көйгөйлөр» аттуу Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Ташкент, 2024); APLAR-2024 симпозиумунда жана Казакстан ревматологдорунун 7-чи конгрессинде (Алматы, 2024) талкууланып баяндалды.

**Диссертациянын натыйжаларынын жарыланышы.** Диссертациялык иштин материалдарынын негизинде 9 илимий макала чыккан, анын ичинен 1 макала - Scopus системасы аркылуу индекстелүүчү илимий мезгилдүү басылмада



жана 1 макала - РИНЦ системалары аркылуу индекстелүүчү илимий мезгилдүү, импакт-фактору 0,1ден кем эмес болгон басылмада жарыяланган.

**Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү.** Диссертация компьютердик текстте 120 бетте терилген, киришүүдөн, адабий серептен, «Изилдөөнүн методологиясы жана ыкмалары» аттуу баптан, «Жеке изилдөөнүн натыйжалары» аттуу баптан, корутундулардан, практикалык сунуштардан жана колдонулган адабияттардын тизмесинен турат. Иш 9 таблица менен камтылган. Колдонулган адабияттардын 235 булактарынан турат, анын ичинде 61 булак орус тилдүү жана 174 булак чет элдик авторлор, ошондой эле изденүүчүнүн өзүнүн макалалары да киргизилген.

## ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

**Киришүүдө** изилдөө темасынын актуалдуулугу көрсөтүлөт, максаты жана милдеттери белгиленет, иштин жаңылыгы жана практикалык мааниси, ошондой эле коргоого берилген диссертациянын негизги жоболору көрсөтүлөт.

**1-бап. Адабий сереп.** Ревматоиддик артритте бронхиолиттин пайда болуу жыштыгы жана клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрү, ошондой эле клиникада В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү жана ревматоиддик бронхиолиттин диагностикалык ыкмаларынын мүнөздөмөсү боюнча адабияттарды кылдат карап чыгуу жүргүзүлгөн. Ревматоиддик бронхиолитти дарылоонун ар кандай түрлөрүнүн эффективдүүлүгүнө кеңири талдоо жүргүзүлдү.

### **2-бап. Материалдар жана изилдөө ыкмалары.**

**Изилдөөнүн объектиси:** ревматоид артритиндеги бронхиолит менен жабыркаган бейтаптар.

**Изилдөөнүн предмети:** ревматоиддик бронхиолитти таралуусу, клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрү жана дарылоонун ар кандай түрлөрүнүн эффективдүүлүгү, бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарында В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн деңгээли.

**Изилдөөнүн ыкмалары:** клиникалык, лабораториялык, иммунологиялык, статистикалык изилдөөлөр.

**2.1 Изилденгендердин контингенти.** Изилдөө Америка Ревматология Коллегиясынын (ACR, 1987) жана Ревматизмге каршы Европа Лигасынын (EULAR, 2010) критерийлерине жооп берген РА деген так диагнозу бар, тамеки тартпаган 156 бейтаптарда жүргүзүлгөн.

Негизги изилдөө тобуна бронхиолиттин КТ белгилери бар 46 РА бейтаптар, ал эми салыштырма топко бронхиолиттин КТ белгилери жок 110 РА бейтаптары кирген. Кошумча салыштырмалуу топко остеоартрит (n=38) менен коштолгон бронхиолит (n=29) жана өнөкөт бронхиолит менен ооруган ревматоид артрити жок жана остеоартрозу жок бейтаптар кирген.

Жогоруда айтылгандай, диссертациялык иштин максатын жана милдеттерин аткаруу үчүн негизги топ катары бронхиолит менен ооруган 46 РА бейтаптары изилденген, ал эми ревматоиддик бронхиолит КТ белгилеринин жана бронхиолитти диагностикалоонун жалпы кабыл алынган (стандарттык) клиникалык жана аспаптык ыкмаларынын негизинде аныкталган.

Изилдөө Ош облустар аралык бириккен клиникалык ооруканасынын адистештирилген ревматология бөлүмүндө стационардык жана амбулатордук дарыланган бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарында жүргүзүлгөн.

Бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарын изилдөөгө киргизүү критерийлери болуп төмөнкүлөр саналат: оорунун активдүү стадиясы; активдүүлүктүн I, II же III даражаларына туура келген клиникалык жана лабораториялык белгилердин болушу, бейтаптарды негизги сезгенүүгө каршы дарылар менен (DMARDs) активдүүлүк даражасына жараша стероиддик эмес сезгенүүгө каршы же кортикостероиддер менен айкалыштыруу менен дарылоо, ошондой эле алардын маалыматтанган макулдугу.

Изилдөөдөн чыгаруу критерийлери болуп төмөнкүлөр кирген: чылымчынын бронхити (бронхиолити), оорунун ремиссиясы, изилдөө шарттарын аткара албагандыгы жана бейтаптын баш тартуусу.

Изилдөөгө киргизилген бронхиолит менен ооруган бардык РА бейтаптары терапияга жараша 3 (үч) топко бөлүнгөн, негизги дары катары метотрексат, циклофосфамид же ритуксимаб алынган.

## ***2.2 Бронхиолит менен ооруган РАны изилдөө ыкмалары.***

***2.2.1 Бронхиолит менен ооруган РА менен ооруган бейтаптардын изилдөөнүн клиникалык ыкмалары.*** Бейтаптарды клиникалык кароо даттанууларды чогултууну, анамнездик маалыматтарды жана антропометрикалык көрсөткүчтөрдү (бойду, салмагын, дене массасынын индексин) аныктоо менен бейтаптарды объективдүү текшерүүнү, перифериялык муундардын бузулушунун оордугун, бейтаптардын функционалдык абалын, сапатын баалоону камтыйт. пациенттин жашоосу, бронхиолитти диагностикалоонун стандарттуу клиникалык жана аспаптык ыкмалары. Бардык РА менен ооруган бейтаптарга DAS28 индексин (Disease Activity Score 28) колдонуу менен ревматоиддик артриттин активдүүлүгүнө баа берилди.

Бронхиолит менен РАда перифериялык муундардын бузулушунун клиникалык белгилеринин оордугу төмөнкү 4 (төрт) параметрди аныктоо менен бааланган:

1) миллиметрдеги ВАШ боюнча муундардын оорушу (операция учурунда оорунун оордугуна жараша 100 мм шкала боюнча пациент тарабынан бааланат, 0 – оорунун жоктугу, 100 мм - максималдуу ооруу;

2) ооруган муундардын санын арифметикалык эсептөө жолу менен аныкталган;

3) шишиген муундардын санын эсепке алуу менен аныкталган муундардын саны;

4) ВАШ боюнча энтезопатиянын оордугу миллиметрде жогоруда көрсөтүлгөндөй аныкталган.

Перифериялык муундардын бузулушунун клиникалык белгилеринин оордугу артикулярдык синдромдун оору активдүүлүгүнүн даражасын аныктоо жана бронхиолит менен ооруган РА менен ооругандардын синдромунун динамикасына дарылоонун таасирин көзөмөлдөө үчүн бааланган.

Ревматоиддик бронхиолиттин клиникалык белгилеринин оордук даражасын аныктоо жана оорунун симптомдорун аныктоонун жалпы кабыл алынган клиникалык ыкмаларын колдонуу менен РА менен ооруган пациенттерде бронхиолиттин динамикасына дарылоонун таасирин контролдоо үчүн бааланган дем алуу системасы: дем алуу санын аныктайт, көкүрөктү пальпациялоо, кургак жана нымдуу ышкырыктардын бар экендигин аныктоо үчүн өпкөнүн аускультациясы, кандын каныккандыгынын сатурациясы аныкталды.

Текшеруудон откон топтордон дем алуу органдарынын өнөкөт оорулары айкалышкан РА менен ооруган бейтаптар (бронхиалдык астма, ӨӨӨӨ, өпкөнүн эмфиземасы, өпкө рагы ж.б.) жана ревматикалык аутоиммундук системалык оорулардын башка түрлөрү, ошондой эле зыяндуу (өпкө үчүн уулуу) заттар менен узак убакыт байланышта болгон жана нур терапиясынан өткөн РА менен ооруган бейтаптар алынып салынды.

**2.2.2 Лабораториялык жана жабдык-аспаптык изилдөө ыкмалары.** Диссертациянын максаттарын жана милдеттерин аткаруу үчүн биз бронхиолит менен ооруган РА менен ооруган бейтаптарды изилдөөнүн төмөнкү лабораториялык ыкмаларын жүргүздүк: эритроциттердин чөгүү ылдамдыгы (СОЭ) менен жалпы кан анализи жана какырыктын анализин аныктоо, С-реактивдүү протеинди (СРБ), иммуноглобулинди G (IgG), ревматоиддик факторду (РФ), циркуляциядагы цитруллиндүү пептиддерге (ЦЦПА) карата антителолорду аныктоо.

СРБ, IgG, РФ жана ЦЦПАны аныктоо иммуноферменттик анализ (ИФА) менен ишке ашырылган.

Төмөнкү жабдыктар менен изилдөө ыкмалары жүргүзүлдү: көкүрөктүн муундарын жана органдарын рентгендик изилдөө, жүрөктүн электро- жана эхокардиографиялык изилдөөлөр, Нейрософт Спиро-Спектр аркылуу тышкы дем алуу функциясы, ошондой эле өпкөнүн МСКТ, Hitachi Eclis 16x (0,5–1 мм) түзмөгүнө изилдөөлөр.

**2.2.3 В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүн аныктоо (В-ЛСПА).** Лимфоциттер 1,007 г/см<sup>3</sup> верографин-фиколл тыгыздыгы градиентинде антикоагулянт менен стабилдештирилген перифериялык веноздук кандан бөлүнүп алынды. Градиент 76% верографин

эритмесинин бир бөлүгүн Фиколлдун төрт бөлүгү менен аралаштыруу менен даярдалган. аралашма бөлмө температурасында калды. Кубиталдык венадан 5 мл кан алынып, гепарин (20 ед/мл кан) же 1 мл канга 0,1 мл 5% ЭДТА эритмеси кошулуп, уюп калуудан сактанышат. Турукташтырылган кан (4 мл) акырын градиентке катмарланып, 1500 айн/мин 30 мүнөттө центрифугаланган. Мононуклеардык клеткалар интерфейстен аспирацияланды, 1000 айн/мин ылдамдыкта 199 чөйрөсү менен эки жолу 5 мүнөткө жуулду жана азыктандыруучу чөйрөнүн эритмесинде кайра суспензияланды. Лимфоциттердин пролиферативдик функциясы айнек слайддарда бир катмарлуу культураларда изилденген. Эки стаканга бир тамчы лимфоцит суспензиясы (контролдоо жана эксперимент) колдонулду, 3-5 мүнөт инкубацияланды жана жабышпаган клеткалар 199 чөйрөсү менен жуулду. Лимфоциттердин бир катмары бар стакандар толук азыктандыруучу чөйрөсү бар культура камераларына жайгаштырылды. орто (ТАЧ). В-клетканын митогени (ЛПС 5 мпд/мл) эки культурага кошулду, контролдук культура 4°C муздаткычка коюлду, эксперименталдык культура - 37°C термостатта. Камералар 2 саат инкубацияланды, андан кийин слайддар физиологиялык эринге чайкалып, 70% этанолдо бекитилди. Майды Р. Риглер боюнча 0,001% акридин-ачык күрөң (ААК) менен боёп, цитраттык буферде жууп, КЦФ ыкмасы менен флюориметризациялашты. Флуоресценция ФМЭЛ-1 фотометрикалык тиркемеси бар ЛЮМАМ-ИЗ микроскопунда өлчөнүп, интенсивдүүлүк ФЭУ-39Ада жазылган. Флуоресценттик өлчөөлөр 640 нм (РНК) жана 530 нм (ДНК) аймактарында жүргүзүлүп, натыйжаларды Ф640/Ф530 катышы (А параметри) катары билдирген. В-ЛСПА көрсөткүчү төмөнкү формула менен эсептелген: В-ЛСПА=(Аконтроль/Аопыт)×100. В-ЛСПА 125 шарттуу бирдиктер жана дагы оң натыйжа деп эсептелген.

**2.2.4 Алынган натыйжаларды статистикалык иштетүү** IBM PC/XT персоналдык компютеринде вариациялык статистиканын ыкмаларын колдонуу менен стандарттык статистикалык EXCEL 5.0 жана STATISTICA 6.0 программаларын колдонуу менен орточо арифметикалык (М), стандарттык четтөө (δ), орточо эсеп менен жүргүзүлдү. ката арифметикалык орточо (м), ишенимдүүлүк коэффициенти (Стьюденттин t критерийи). Айырмачылыктар  $p < 0.05$  статистикалык жактан маанилүү деп эсептелген.

### **3-бап. Өздүк изилдөөлөрдүн натыйжалары жана аларды талкуулоо.**

**3.1 Ревматоиддик артритте бронхиолиттин өнүгүү жыштыгы жана клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрү.** РА менен ооруган бардык бейтаптар мурун бронхиолитти аныктоо үчүн өпкөнүн томографиясынан өтүшкөн.

Ошол эле, бир эле РА пациентинде жогоруда көрсөтүлгөн КТ белгилеринин 1 (бир) ден 3 (үчкө) чейин бронхиолиттин белгилери кездешкен. Ошол эле учурда жалпысынан РА менен 46 (29,5%) бейтапта бронхиолиттин КТ белгилеринин табылгандыгы 3.1-таблицада көрсөтүлгөн.

3.1-таблица – РА менен ооругандарда бронхиолиттин КТ белгилеринин кездешүүсү (n=156)

КТ-белгилеринин түрлөрү	Аныктоо жыштыгы	
	п	%
Бронхиолиттин түз белгилери (центрилобулярдык микрофокустар жана «бүчүрлүү дарак» структуралары)	15	9,6
Бронхиолиттин кыйыр белгилери («мозаикалык перфузия» аймактары жана «аба тузак» феномени)	13	8,3
Дисталдык бронхтордун калыңдоосу	19	12,2
Дисталдык бронхтордун деформациясы	18	11,5
Бронхоэктаздар	6	3,9
<b>Баары</b>	<b>46</b>	<b>29,5</b>

Бронхиолиттин «түз» белгилери (центрилобулярдык микрофокустар жана «бүчүрлүү дарак» тибиндеги структуралар) 15те (9,6%), бронхиолиттин «кыйыр» белгилеринде («мозаикалык перфузия аймактары», 13тө (8,3%) «аба тузак» көрүнүшү, 19да (12, 2%) дисталдык бронхтордын дубалдарынын калыңдоосу, 18де (11,5%) бронхиалдык люмендин деформациясы жана 6 (3,9%) бейтапта бронхоэктаздар аныкталган.

Жөтөл клиникалык изилдөөнүн ыкмалары боюнча 22синде (14,1%) аныкталган, какырыктын бөлүнүп чыгышы 19унда (12,2%), 20сында (12,8%) дем жетишсиздиги аныкталган, кургак жана/же нымдуу ышкырыктар 8 (5,1%) аныкталган, мажбурланган дем чыгаруунун (МДК) жана дем чыгаруунун максималдуу ылдамдыгы (ДМЫ) күтүлгөн маанилердин 80% төмөн түшүшү 17 (10,9%) РА бронхиолиттин КТ белгилери менен бейтаптарда аныкталган. Ошондой эле, ар бир бейтапта саналып өткөн белгилердин 1ден 4гө чейин болгондугун эске алуу менен, жалпысынан бронхиолиттин клиникалык симптомдору ревматоиддик бронхиолиттин белгилери менен РАнын 24 (15,4%) бейтаптан табылган, 3.2-таблицада берилген.

3.2-таблица – Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА бейтаптарда бронхиолиттин клиникалык симптомдорунун кездешүү жыштыгы (n=46)

Клиникалык белгилери	Аныктоо жыштыгы	
	п	%
Жөтөл	22	47,8
Какырык чыгуусу	19	41,3
Дем жетишсиздиги	20	43,5
Кургак жана нымдуу кырылдактар	8	17,4
ОФВ <sub>1</sub> 80 пайыздан ылдыйлануусу	17	37,0
МСВ 80 пайыздан ылдыйлануусу	17	37,0
<b>Жалпы</b>	<b>24</b>	<b>52,2</b>

*Эскертүү: кашаанын ичинде бронхиолиттин КТ белгилери бар бейтаптар.*

Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА пациенттерде бронхиолиттин клиникалык симптомдорунун кездешүү жыштыгы: изилдөөнүн жыйынтыгында жөтөл 22синде (47,8%) аныкталган, какырыктын бөлүнүп чыгышы 19унда (41,3%), 20сында (43,5%) дем жетишсиздиги аныкталган, кургак жана/же нымдуу ышкырыктар 8 (17,4%) аныкталган жана FEV1 жана дем чыгаруунун максималдуу ылдамдыгы (МСВ) күтүлгөн маанилердин 80% төмөн түшүшү 17 (37,0%) РА бронхиолиттин КТ белгилери менен бейтаптарда аныкталган. Ошол эле бейтапта саналып өткөн белгилердин 1ден бга чейин болгондугун эске алуу менен, жалпысынан ревматоиддик бронхиолиттин КТ белгилери менен РАнын 24 (52,2%) бейтаптарында бронхиолиттин клиникалык белгилери аныкталган.

Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен ооруган бейтаптарда бронхиолиттин коркунуч факторлору изилденген.

Бронхиолиттин КТ белгилери РА менен ооруган эркектердин 38,2 пайызында жана аялдардын 27,1 пайызында аныкталган, б.а. эркектерде, ревматоиддик бронхиолиттин симптомдору кыйла көп табылган ( $p < 0,05$ ).

Бронхиолиттин КТ белгилери менен РА менен ооругандардын орточо жашы  $45,7 \pm 2,6$  жашты, ал эми бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен ооругандардын орточо жашы  $48,2 \pm 2,5$  жашты, б.а. маанилүү айырмачылыктар болгон эмес ( $p > 0,05$ ).

Эрте РА (оорунун узактыгы 2 жылга чейин) менен ооруган бейтаптарда ревматоиддик бронхиолиттин КТ белгилери 27 (40,3%) учурда, ал эми РАнын өнүккөн түрү (оорунун узактыгы 2 жылдан ашык) менен ооругандарда 19 (21,3%) учурда табылган, б.а., эрте РАда, бронхиолиттин КТ белгилеринин пайда болушу өнүккөн РАга караганда кыйла жогору болгон ( $p < 0,05$ ). Ревматоиддик түйүндөр ревматоиддик бронхиолиттин КТ белгилери менен ооругандардын 37,0%ында табылган, бул бронхиолиттин КТ белгилери жок РА бейтаптарына (19,1%) караганда кыйла көп ( $p < 0,05$ ) (3.3-таблица).

3.3-таблица – РА менен ооруган бейтаптарда бронхиолиттин кооптуу факторлорун аныктоонун жыштыгы ушул патологиянын КТ белгилеринин бар же жоктугуна жараша

Кооптуу факторлор	РА КТ-белгилери менен (n=46)	РА бронхиолит КТ-белгилери жок (n=110)	p
эркек / аял, n (%)	13 (38,2%) / 33 (27,1%)	21 (61,8%) / 89 (72,9%)	<0,05
Бейтаптын жаш курагы (годы), $M \pm m$	$45,7 \pm 2,6$	$48,2 \pm 2,5$	>0,05
Эрте РА / Өтүшкөн РА, n (%)	27 (40,3%) / 40 (59,7%)	19 (21,3%) / 70 (78,7%)	<0,05

3.3-таблицанын уландысы			
Ревматоиддик түйүндөр болушу, n (%)	17 (37,0%)	19 (19,1%)	<0,05
DAS28 (баллы), M±m	6,2 ± 0,65	4,5 ± 0,48	<0,05
РФ+ , n (%)	46 (100%)	84 (68,9%)	<0,05
ЦЦПА+ , n (%)	46 (100%)	87 (71,3%)	<0,05

*Эскертүү: t, p – бронхиолиттин КТ белгилери бар жана жок РА бейтаптарынын топторунун ортосундагы айырма.*

Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен ооруган бейтаптардагы DAS28 деңгээли бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен ооруган бейтаптарга караганда ( $6,2 \pm 0,65$  балл жана  $4,5 \pm 0,48$  балл) кыйла жогору болгон ( $p < 0,05$ ).

РФ жана ЦЦПА бронхиолиттин КТ белгилери бар РА пациенттеринин 100 пайызында аныкталган, бул бронхиолиттин КТ белгилери жок РА пациенттерине (тиешелүүлүгүнө жараша 68,9 пайыз жана 71,3 пайыз) караганда бир кыйла жогору болгон ( $p < 0,05$ ).

Оорунун активдүүлүгүнүн III даражасында бронхиолиттин КТ белгилери менен 40 (87,0%) РА бейтапта жана 58 (52,7%) РА бейтапта бронхиолиттин КТ белгилери жок аныкталган.

Полиартрит 42 (91,3%) РА менен ооруган бейтапта бронхиолиттин КТ белгилери менен жана 89 (80,9%) РА пациентинде гана бронхиолиттин КТ белгилери жок табылган.

Муундардын «туурасынан кысуу» тести, бронхиолиттин КТ белгилери менен РА менен ооруган 39 (84,8%) бейтапта жана бронхиолиттин КТ белгилери жок 76 (69,1%) гана РА менен ооруган бейтапта оң аныкталган.

Эртең мененки муундардын 2 сааттан ашык катып калуусу РА пациенттеринде бронхиолиттин КТ белгилери менен 35 (76,1%) жана бронхиолиттин КТ белгилери жок 64 (58,2%) гана бейтапта аныкталган.

Колду кысуу күчүнүн начарлашы РА бронхиолиттин КТ белгилери менен 38 (82,6%) жана бронхиолиттин КТ белгилери жок 71 (64,5%) РА менен ооруган бейтаптарда гана аныкталган (3.4-таблица).

3.4-таблица – Бронхиолиттин КТ белгилери бар жана жок РА менен ооруган бейтаптардагы негизги оорунун кээ бир классикалык клиникалык, лабораториялык жана инструменталдык симптомдорунун пайда болушу

Бейтаптардын мүнөздөмөлөрү	Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен ооругандар (n=46)		Бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен ооругандар (n=110)	
	n	%	n	%
III даражадагы активдүүлүк	40	87,0	58	52,7
Полиартрит	42	91,3	89	80,9
«Муундарды кысуу» тести	39	84,8	76	69,1
Эртең менен 2 сааттан ашык муундардын катып калуусу	35	76,1	64	58,2
Колду кысуу күчүн алсыроосу	38	82,6	71	64,5
Муундардын орутуу контрактурасы	30	65,2	49	44,5
Системалык көрүнүштөр, анын ичинде: ревматоиддик Түйүндөр жалпы симптомдору (ысытма ж.б.) висцериттер	41	83,6	32	29,1
	33	71,8	20	18,2
	29	63,0	18	16,4
	24	52,2	13	11,8
Эритроциттердин чөгүү ылдамдыгынын жогорулашы	44	95,7	86	78,2
С-реактивдүү белоктун өсүшү	46	100	79	71,8
ЦИК тин өсүшү	42	91,3	67	60,9
IgG өсүшү	39	84,8	68	61,8
РФ кан сары суусунда	46	100	89	80,9
ЦЦПА кан сары суусунда	46	100	91	82,7
Муундардын R сөөк эрозиясы	40	87,0	69	62,7
МРТда муун сөөктөрүнүн шишиги	46	100	83	75,5
МРТда муун сөөктөрүнүн эрозиясы	46	100	88	80,0

Муундардын ооруксунткан контрактурасы, бронхиолиттин КТ белгилери менен 30 (65,2%) жана бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен ооруган бейтаптарда 49 (44,5%) гана табылган.

Системдик көрүнүштөр 41де (83,6%), анын ичинде ревматоиддик түйүндөр 33тө (71,8%), жалпы симптомдордо (ысытма, арыктоо ж.б.) 29да



(63,0%) жана висцерит 24 (52,2%) бронхиолиттин КТ белгилери менен ооруган РА бейтаптарда ныкталган жана ошого жараша бронхиолиттин КТ белгилери жоктордо 32де (29,1%), 20да (18,2%), 18де (16,4%) жана 13 (11,8%) аныкталган.

ЭЧЫ, СРБ, ЦИК жана IgG көбөйүшү бронхиолиттин КТ белгилери менен 44 (95,7%), 46 (100%), 42 (91,3%) жана 39 (84,8%) бейтаптарда жана 86да гана аныкталган, ал эми, РА менен КТ менен бронхиолиттин белгилери жоктордо (78,2), 79 (71,8%), 67 (60,9%) жана 68 (61,8%) аныкталган.

РФ жана ЦЦПА, тиешелүүлүгүнө жараша, РА бронхиолиттин КТ белгилери менен 46 (100%) бейтаптарында жана РА бронхиолиттин КТ белгилери жок бейтаптарда тиешелүүлүгүнө жараша 89 (82,7) жана 91 (82,7%) пациентте аныкталган.

Рентгенограммада сөөк эрозиясы, сөөк шишиги жана муундардын МРТда сөөк эрозиясы 40 (87,0%) жана 46 (100%) бронхиолиттин КТ белгилери менен бейтаптарда табылган, ал эми, бронхиолиттин КТ белгилери жок бейтаптарда тиешелүүлүгүнө жараша 69 (62,7%), 83 (75,5%) жана 88 (80,0%) бейтаптарда гана аныкталган.

3.5-таблицадан көрсөтүлгөндөй, бронхиолиттин КТ белгилери бар РА пациенттеринде эртең мененки муундардын катып калуусунун узактыгы ( $155,6 \pm 14,9$  мин) бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен ( $102,1 \pm 13,8$  мин) салыштырганда кыйла узак ( $p < 0,01$ ) болгон.

Таблица 3.5 – Бронхиолиттин КТ белгилери бар жана жок негизги РА менен ооруган бейтаптардын симптомдорунун оордугу ( $M \pm m$ )

Белгилери	РА бейтаптар бронхиолиттин КТ белгилери менен (n=46)	РА бейтаптар бронхиолиттин КТ белгилери Жоктору (n=110)	t; p
Эрте мененки муундардын катып калуусунун узактыгы (мин)	$155,6 \pm 14,9$	$102,1 \pm 13,8$	$t=2,6; p<0,01$
Муун оорунун күчтүүлүгү (ВАШ в мм)	$54,9 \pm 2,9$	$42,1 \pm 3,8$	$t=2,7; p<0,01$
Оруган муундарын саны	$18,3 \pm 1,9$	$11,2 \pm 2,7$	$t=2,4; p<0,05$
Шишиген муундардын саны	$13,2 \pm 1,8$	$7,9 \pm 1,5$	$t=2,3; p<0,05$
DAS28	$7,2 \pm 1,3$	$3,0 \pm 1,4$	$t=2,2; p<0,05$
ЭЧЫ, мм/ч	$39,1 \pm 3,9$	$26,2 \pm 3,5$	$t=2,5; p<0,01$
СРБ, мг/мл	$22,5 \pm 2,7$	$12,8 \pm 3,1$	$t=2,4; p<0,05$
IgG, г/л	$25,6 \pm 3,7$	$13,7 \pm 3,3$	$t=2,4; p<0,05$
РФ, МЕ/мл	$72,1 \pm 6,4$	$50,4 \pm 5,6$	$t=2,6; p<0,01$
ЦЦПА, Ед/мл	$84,8 \pm 6,9$	$62,7 \pm 7,7$	$t=2,1; p<0,05$

Эскертүү: t, p – бронхиолиттин КТ белгилери бар жана жок РА бейтаптарынын топторунун ортосундагы айырма.

Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен ооруган бейтаптарда муундардын оорوشунун интенсивдүүлүгү (ВАШ боюнча  $54,9 \pm 2,9$  мм) бронхиолиттин КТ белгилери жок РА бейтаптар (ВАШ боюнча  $42,1 \pm 3,8$  мм) менен салыштырганда кыйла жогору ( $p < 0,01$ ) болгон.

Ооруган муундардын саны, бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен ооруган бейтаптарга салыштырганда ( $18,3 \pm 1,9$  каршы  $11,2 \pm 2,7$ ) кыйла жогору болгон ( $p < 0,05$ ).

Шишип кеткен муундардын саны, бронхиолиттин КТ белгилери ( $13,2 \pm 1,8$ ) бар РА менен ооругандарга салыштырмалуу, бронхиолиттин КТ белгилери жок ( $7,9 \pm 1,5$ ) РА менен жабыркагандарда кыйла жогору ( $p < 0,05$ ) болгон.

Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен ооруган бейтаптарда DAS28 баллы ( $7,2 \pm 1,3$ ) бронхиолиттин КТ белгилери жок РА бейтаптарга салыштырмалуу ( $3,0 \pm 1,4$ ) кыйла жогору болгон ( $p < 0,05$ ).

Эритроциттердин чөгүү ылдамдыгы (ЭЧЫ), бронхиолиттин КТ белгилери ( $39,1 \pm 3,9$  мм/саат) менен ооруган РА бейтаптарга караганда бронхиолиттин КТ белгилери жок ( $26,2 \pm 3,5$  мм/саат) РА бейтаптарда салыштырмалуу кыйла жогору ( $p < 0,01$ ) болгон.

С-реактивдүү белоктордун (СРБ) деңгээли, бронхиолиттин КТ белгилери менен РА менен ооруган бейтаптарда ( $22,5 \pm 2,7$  мг/мл) бронхиолиттин КТ белгилери жок ( $12,8 \pm 3,1$  мг/мл) РА бейтаптарга салыштырмалуу кыйла жогору ( $p < 0,05$ ) болгон.

IgG деңгээли, бронхиолиттин КТ белгилери ( $25,6 \pm 3,7$  г/л) менен ооруган РА менен ооругандарда, бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен жабыркагандарга ( $13,7 \pm 3,3$  г/л) салыштырганда кыйла жогору ( $p < 0,05$ ) болгон.

Ревматоиддик факторлордун (РФ) өлчөмү, бронхиолиттин КТ белгилери ( $72,1 \pm 6,4$  МЕ/мл) менен ооруган РА бейтаптарда, бронхиолиттин КТ белгилери жок ( $50,4 \pm 5,6$  МЕ/мл) РА бейтаптарга салыштырмалуу кыйла жогору ( $p < 0,01$ ) болгон.

Циклдүү цитрулиндүү пептидге антителолордун (ЦЦПА) аныкталуусу, бронхиолиттин КТ белгилери ( $84,8 \pm 6,9$  U/мл) менен ооруган РА бейтаптарга салыштырмалуу, бронхиолиттин КТ белгилери жок ( $62,7 \pm 7,7$  U/мл) РА менен жабыркагандарга караганда кыйла жогору ( $p < 0,05$ ) болгон.

**3.2 Бронхиолит менен ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптарда В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү.** Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА бейтаптарында В-ЛСА деңгээли жөнөкөй бронхиолит ( $t=4,9$ ;  $p < 0,001$ ), ОА жана РА жок өнөкөт бронхиолит ( $t=4,7$ ;  $p < 0,001$ ) менен ооругандарга караганда кыйла жогору болгон жана бул бронхиолитсиз РА менен ооругандар үчүн абдан маанилүү ( $t=3,1$ ;  $p < 0,001$ ).

В-лимфоциттердин спонтандык активдешүүсү, бронхиолиттин КТ белгилери бар РА бейтаптарынын 100 пайызында аныкталган, бул көрсөткүч ОА аныкталган бронхиолит бейтаптарда жана ОА, РА жок өнөкөт бронхиолит (21,1%) менен ооругандарга караганда кыйла жогору, ошондой эле бронхиолити жок РА менен ооругандарга караганда жогору (85,5%).

3.2 жана 3.6 таблицалардагы маалыматтарды салыштырганда бронхиолиттин КТ белгилери бар РА бейтаптарында В-лимфоциттердин спонтандык активдешүүсү оң натыйжасын аныктоо жыштыгы ревматоиддик бронхиолиттин жетөл (52,2%), какырыктын чыгуусу (58,7%), дем кысылуу (56,5%ке), кургак жана нымдуу ышкырык (82,6%ке), FEV1 күтүлгөн көлөмдөн 80% төмөн төмөндөшү (63,0%), максималдуу дем чыгаруунун ылдамдыгы күтүлгөн мааниден 80% төмөн түшүүсү (63,0%) сыяктуу клиникалык симптомдордон жана бронхиолиттин жалпы клиникалык симптомдору (47,8%) аныктоого караганда жогору болгон.

Ал эми, 3.3 жана 3.6 таблицалардагы көрсөткүчтөрдү салыштырганда бронхиолиттин КТ белгилери менен РА менен ооруган бейтаптарда КТ бронхиолит белгилери жок РА бейтаптарында В-лимфоциттердин спонтандык активдешүүсү ( $p < 0,001$ ) деңгээлиндеги ишенимдүү айырмачылыгы, ревматоиддик түйүнчөлөрдүн, РФ, ЦЦПА сыяктуу көрсөткүчтөрүнө караганда далилдүү жогору болгон ( $p < 0,05$ ).

Салыштыруу учурунда РА менен ооруган бейтаптарда КТ бронхиолиттин белгилери менен (3.3-таблица) бронхиолиттин КТ белгилери жок РА менен ооруган бейтаптарга салыштырмалуу В-ЛСПА деңгээлиндеги айырманын ишенимдүүлүгү ( $p < 0,001$ ) мындай көрсөткүчтөрдөгү айырмачылыктын ишенимдүүлүгүнөн ашып кетет. ревматоиддик түйүндөрдүн болушу катары, ( $p < 0,05$ ) РФ жана ЦЦПА (3.6-таблица).

Таблица 3.6 – Текшерилген топтордогу В-ЛСПА деңгээли

Изилдөөгү топтор	n	M±m в шарт.бир	Оң көрсөткүч жыштыктары		t, p
			абс.	%	
ОА	29	122,9±6,3	5	17,2	t <sub>1</sub> =4,9; p <sub>1</sub> <0,00 t <sub>2</sub> =4,7; p <sub>2</sub> <0,00 t <sub>3</sub> =3,1; p <sub>3</sub> <0,05
ХБ	38	124,7±6,2	8	21,1	
РА бронхиалит жок	110	141,3±5,4	94	85,5	
РА бронхиолит менен	46	165,7±5,9	46	100	

Эскертүү: 125 шарттуу бирдикке барабар маани В-ЛСПА оң натыйжасы катары кабыл алынат. жана башкалар; t<sub>1</sub>, p<sub>1</sub> – бронхиолит менен РА жана экинчилик синовит менен ОА менен ооругандардын топторунун ортосундагы В-ЛСПА көрсөткүчүнүн айырмасы; бронхиолит жана өнөкөт бронхиолит менен ооруган РА пациенттеринин топторунун ортосундагы В-ЛСПА көрсөткүчүнүн t<sub>2</sub>, p<sub>2</sub> айырмасы; t<sub>3</sub>, p<sub>3</sub> – бронхиолит менен ооруган жана бронхиолити жок РА менен ооругандардын топторунун ортосундагы В-ЛСПА көрсөткүчүнүн айырмасы.

Ал эми, 3.4 жана 3.6 таблицалардагы маалыматтарды салыштырганда, бронхиолиттин КТ белгилери бар РА бейтаптарда В-лимфоциттердин спонтандык активдешүүсү, полиартрит (на 8,7%), муундарды «туурасынан кысуу» тестинин оң натыйжасы (15,2%ке), муундардын эрте менен 2 сааттан ашык катып калуусу (23,9%ке), колдун кысуу күчүнүн алсыроосу (17,4%ке), муундардын оорутуу контрактурасы (34,8%), системалык көрүнүштөр (16,4%га), анын ичинде ревматоиддик түйүндөр (28,2%ке), жалпы симптомдор (37,0%ке), висцерит (47,8%ке), ЭТЖ (4,3%ке), БЭК (8,7%ке) жана IgG (15,2%ке) көбөйгөн, рентгендик муундардагы сөөк эрозиясы (13,0%ке) сыяктуу оорунун классикалык белгилерин аныктоого караганда кыйла жогору болгон. Ошол эле учурда В-лимфоциттердин спонтандык активдешүүсү, СРБ, РФ, ЦЦПА деңгээли жана муундардын МРТде сөөк шишиги жана сөөк эрозиясы сыяктуу көрсөткүчтөр менен бирдей болгон.

**3.3 В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн ревматоиддик артрит жана ревматоиддик бронхиолиттин белгилери менен байланышы.** В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү, МСКТ боюнча РА бейтаптарында бронхиолиттин түз (центрилобулярдык микрофокустар жана “бүчүрлүү дарак” структуралары) ( $r = 0,60$ ) жаны кыйыр (“мозаикалык перфузия зоналары” жана “аба кармагыч” көрүнүшү) ( $r=0,58$ ) сыяктуу белгилери жана дисталдык бронхтардын дубалдарынын калыңдоосу ( $r=0,69$ ), дисталдык бронхтордун люменинин деформациясы ( $r=0,69$ ) жана жалпысынан бронхиолиттин башка КТ белгилери ( $r=0,71$ ) менен жогорку кореляциясы аныкталган.

Ошол сыяктуу эле, РА менен ооруган бейтаптарда В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдешүү индикатору менен бронхиолиттин жөтөл ( $r = 0,56$ ), какырыктын агып чыгуусу ( $r = 0,54$ ), кургак жана нымдуу ышкырыктар ( $r = 0,47$ ), күтүлгөндөн 80% төмөн FEV1 түшүүсү ( $r=0,57$ ), дем чыгаруунун максималдуу ылдамдыгынын күтүлгөндөн 80% төмөн түшүүсү ( $r=0,55$ ) сыяктуу белгилер жана жалпысынан бронхиолиттин клиникалык белгилери ( $r=0,62$ ) менен жогорку кореляциясы аныкталган.

Ошол эле учурда, РА менен ооруган бейтаптарда В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдешүү индикатору менен полиартрит ( $r = 0,66$ ), симметриялык артрит ( $r = 0,65$ ), муундарды «туурасынан кысуу» метакарпофалангалдык муундардын позитивдүү тести ( $r = 0,56$ ), эрте мененки муундардын катып калуусу ( $r = 0,53$ ), метакарпофалангалдык муундардын артрити ( $r = 0,61$ ), эритроциттердин чөгүү ылдамдыгы ( $r = 0,59$ ), СРБ ( $r = 0,63$ ), РФ ( $r=0,44$ ) жана кан сывороткасындагы ЦЦПА ( $r = 0,68$ ), рентгендеги муундары сөөк шишиги ( $r = 0,56$ ) жана компьютердик томографиядагы муундары жана сөөк эрозиясы ( $r = 0,69$  жана  $r = 0,68$ ) сыяктуу РАнын

классикалык белгилерин аныктоо жыштыгынын ортосунда жогорку корреляция аныкталган.

Ал эми, В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү менен колдун кысуу күчүнүн ( $r = 0,59$ ), проксималдык фаланг аралык муундардын артритинин ( $r = 0,59$ ) жана ЦИК ( $r = 0,59$ ) жана IgG ( $r = 0,57$ ) деңгээлинин жогорулашын аныктоо жыштыгы ортосунда орточо корреляция аныкталган.

В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүк көрсөткүчү, РА менен ооруган бейтаптарда, МСКТ боюнча бронхоэктаз сыяктуу бронхиолиттин белгилерин аныктоо жыштыгы ( $r = 0,34$ ) жана РА менен ооруган бейтаптарда бронхиолиттин демгүү сыяктуу клиникалык белгилерин ( $r=0,32$ ) аныктоо жыштыгы менен начар корреляцияланган.

**3.4 Ревматоиддик бронхиолитте метотрексат, циклофосфамид жана ритуксимабтын салыштырмалуу эффективдүүлүгү.** Жогоруда айтылгандай, изилдөөгө киргизилген ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бардык бейтаптар дарылоо өзгөчөлүктөрүнө жараша 3 (үч) топко бөлүнгөн жана 1-топтогу бейтаптар ( $n=28$ ) негизги терапия катары жумасына 15-20 мг тери астына метотрексат алышкан, 2-топ бейтаптар ( $n=7$ ) - циклофосфамид 1000 мг вена тамырына тамчы айына бир жолу жана 3-топтогу бейтаптар ( $n=11$ ) - В-клеткага каршы дары-ритуксимаб (Мабтера, Хофман ля Рош, Швейцария) 500 дозадан 6 ай сайын 2 жумалык интервал менен 2 жолу мг (жалпы 2000 мг дозада 4 инфузия курсу үчүн) дарылоо курсун алашкан.

Бейтаптардын бардык 3 тобунда негизги терапия кортикостероид эмес сезгенүүгө каршы дарыларды стандарттуу дозаларда кабыл алуу учурунда жүргүзүлгөн.

Дарылоонун 3-айынын аягында, айрыкча 6 жана 12 айлык дарылоонун аягында метотрексат, циклофосфамид жана ритуксимаб (Мабтера) алган ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптардын бардык 3 тобунда КТ жана бронхиолиттин клиникалык белгилеринин төмөндөшү байкалган. Негизги дарылоо катары метотрексат жана циклофосфамидди алган ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда терапиянын 3 айынын аягында олуттуу эмес (тенденция катары,  $p>0,05$ ) жана 6 жана 12 айлык дарылоонун аягында байкалган. FEV1 жана MCV коэффициенттеринин олуттуу ( $p < 0,05$ ) төмөндөшү. Ал эми, ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда ритуксимабды (Мабтера) негизги дарылоо катары кабыл алган бейтаптарда 3 айлык курстун аягында FEV1 жана MCV коэффициенттери бир топ жогорлогон ( $p < 0,05$ ), ал эми 6 жана 12 айлык дарылоонун фонунда - алардын оң жакка өзгөрүүсү ишенимдүүлүгү ого бетер жогору болгон ( $p < 0,01$ ).

Үч айлык терапиянын фонунда, өзгөчө алты жана он эки айлык дарылоодо, негизги дарылоо катары метотрексат жана ритуксимаб (Мабтера) алган бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарында симптомдордун оордугунун

азайышы (эрте мененки муундардын катып калуусунун узактыгы, муундардын оорушунун интенсивдүүлүгү, ооруган муундардын саны, шишип кеткен муундардын саны жана DAS28 баллы) ( $p < 0,05$  жана  $p < 0,01$ ) олуттуу азайган. Ал эми негизги дарылоо катары циклофосфамидди кабыл алган бронхиолит менен ооруган РА пациенттеринде артикулярдык синдромдун бардык белгилеринин оордугунун ишенимсиз (тенденция түрүндө,  $p > 0,05$ ) төмөндөшү аныкталган.

Терапиянын 3 айынын аягында, өзгөчө 6 жана 12 айлык дарылоонун аягында, спецификалык эмес эки лабораториялык параметрлердин (ЭЧЫ жана СРБ) бир кыйла төмөндөшү ( $p < 0,05$  жана  $p < 0,01$ ) бардык негизги дарылоо катары метотрексат, циклофосфамид жана ритуксимаб (Мабтера) алган ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда белгиленген.

Негизги дарылоо катары метотрексат жана ритуксимаб (Мабтера) алган бронхиолит менен ооруган РА менен ооруган бейтаптарда ревматоиддик фактордун жана ЦЦПАнын көрсөткүчү, 3 айлык терапия, өзгөчө 6- жана 12 ай дарылоо учурунда, олуттуу ( $p < 0,05$  жана  $p < 0,001$ ) төмөндөшү аныкталган. Ал эми, ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бейтаптарда циклофосфамидди базалык дарылоо катары кабыл алган пациенттерде 2 спецификалык лабораториялык көрсөткүчтөрдүн (РФ жана ЦЦПА) ишенимсиз (тенденция түрүндө,  $p > 0,05$ ) төмөндөшү аныкталган.

Негизги дарылоо катары метотрексат, циклофосфамид жана ритуксимаб кабыл алынган бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарынын бардык 3 тобунда, В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү кыйла төмөндөгөн, бирок, оорулуулардын 1- жана 2-топторунда (тиешелүүлүгүнө жараша метотрексат жана циклофосфамидди кабыл алган) дарылоо курсунун 6- жана 12-айынын аягында гана байкалган. Ал эми, 3-топтогу бейтаптарда (ритуксимаб алган) 3 айлык дарылоонун аягында бул көрсөткүчтүн олуттуу төмөндөшү жана 6-жана 12-айынын аягында бул төмөндөөнүн улантылышы байкалган.

## КОРУТУНДУ:

1. Ревматоиддик артрити менен ооруган бейтаптарда өпкөнүн томографиясынын натыйжалары боюнча бронхиолитти аныктоонун салыштырмалуу жогорку жыштыгы (29,5%) жана бронхиолиттин клиникалык симптомдору аныктоодо төмөн жыштыкты (бронхиолиттин КТ белгилери менен ооругандардын 52,2 пайызында гана) көргөзгөн, ревматоиддик артритинде бронхиолиттин өнүгүшү менен бейтаптардын эркек жынысынын, ревматоиддик артритинин эрте башталышынын, ревматоиддик түйүндөрдүн болушу жана DAS28, ревматоид фактору жана циклдүү цитрулиндүү пептидге антителолордун жогорку деңгээлдеринин ортосунда байланыш аныкталган. Негизги оорунун

сезгенүү активдүүлүгүнүн жогорку даражасы менен ревматоиддик бронхиолиттин пайда болуу байланышы жогору болгон.

2. В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн (В-ЛСПА) нормадан жогору деңгээли бронхиолит менен ревматоиддик артрити менен ооругандардын дээрлик 100 пайызында табылган жана бронхиолити жок ревматоиддик артрити менен (85,5%), катарлаш остеоартроз менен бронхиолит (21,1%) менен ооругандарга караганда кыйла жогору болгон. Остеоартроз жана РА жок өнөкөт бронхиолит (17,2%); ревматоиддик бронхиолиттин компьютердик томографиялык белгилери менен ревматоиддик артрити менен ооруган бейтаптарда В-ЛСПА оң натыйжасы ревматоиддик бронхиолиттин клиникалык белгилерине караганда алда канча көп аныкталган.

3. МСКТ менен бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарында SPAWL көрсөткүчтөрү менен бронхиолиттин клиникалык белгилери ( $r=0,71$  жана  $r=0,62$ ) жана РАнын классикалык параметрлери ( $r=0,62$ ) жана кандын сывороткасында РФ жана ЦЦПА деңгээлинин жогорулашы сыяктуу лабораториялык белгилеринин ортосундагы корреляция ( $r=0,63$  жана  $r=0,68$ ) аныкталган.

4. Негизги дарылоо катары метотрексат жана ритуксимабды кабыл алган бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарында КТ жана бронхиолиттин клиникалык белгилери, артикулярдык синдромдун симптомдору, РАнын классикалык лабораториялык көрсөткүчтөрү (анын ичинде РФ, ЦЦПА жана биз сунуш кылган В-ЛСПА), дарылоонун 6 жана 12 айынын аягында бир кыйла азайган, ал эми, ритуксимаб алган группаларда – 3 айлык дарылоонун аягында эле бир кыйла төмөндөгөн, бирок циклофан алган группада артикулярдык синдромдун симптомдоруна жана РАнын классикалык лабораториялык көрсөткүчтөрүнө (РФ, ЦЦПА) олуттуу таасирин тийгизген эмес.

5. Негизги терапиянын натыйжалуулугун баалоодо, В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү, бронхиолит менен ооруган ревматоиддик артрити бар бейтаптарда оорунун жалпы кабыл алынган классикалык клиникалык жана лабораториялык көрсөткүчтөрү: КТ жана ревматоиддик бронхиолиттин клиникалык белгилери, 1СФДЧК жана ЭОК дем чыгаруунун максималдуу ылдамдыгы коэффициенттери, артикулярдык синдромдун белгилери, лабораториялык белгилер (ЭЧЫ, СРБ, РФ жана ЦЦПА) сыяктуу эле колдонууга сунуш кылынат.

## **ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР**

1. РА менен ооруган бейтаптарда ревматоиддик бронхиолиттин диагнозун коюу үчүн биринчи кезекте өпкөнүн томографиясын колдонуу зарыл, анын диагностикалык мааниси бронхиолиттин клиникалык белгилерин аныктоого караганда 2 эседен жогору.

2. Бронхиолит менен ооруган РАга чалдыккандарда сезгенүү активдүүлүгүнүн болушун жана даражасын аныктоо жана ревматоиддик бронхиолитте сезгенүүгө каршы негизги терапиянын эффективдүүлүгүн көзөмөлдөө үчүн В-ЛСПАны аныктоо сунушталат.

3. Ритуксимабды ревматоиддик атритти дарылоодо колдонуу сунушталат, анткени бул дары эң таасирдүү жана эрте натыйжа берет.

## **ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ**

1. Распространенность и факторы риска развития бронхиолита при ревматоидном артрите [Текст] / А. Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева // Вестник Медицины и Образования. - 2022. – № 4. – С. 72-81; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50198518>

2. Анти В- клеточная терапия при ревматоидном артрите с бронхиолитом [Текст] / А. Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева // Вестник Медицины и Образования. - 2022. - № 3.– С. 37-43; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48618737>

3. Базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты в терапии бронхиолита при ревматоидном артрите [Текст] / [А. Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева, С. М. Маматова и др.] // Здравоохранение Кыргызстана, 2018. - № 4. - С. 4-8; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36573275>

4. Факторы риска развития бронхиолита при ревматоидном артрите [Текст] / [А. Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева, С. М. Маматова и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2018. – Т. 18, № 9. – С. 103-107; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/14/249>

5. Частота встречаемости клинических симптомов бронхиолита у больных ревматоидным артритом [Текст] / [А. Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева, С. М. Маматова и др.] // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. - 2018. - № 4. – С. 24-30; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36650034>



6. Распространенность бронхиолита по данным КТ легких у больных ревматоидным артритом [Текст] / [А. Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева, С. М. Маматова и др.] // Вестник Ошского государственного университета. - 2018. - № 2. - С. 112-116; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.oshsu.kg/univer/temp/url/ilim/2018-2.pdf>

7. Патология легких при ревматоидном артрите [Текст] / А. Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева // Вестник Ошского государственного университета. - 2018. - № 1. - С. 156-161; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.oshsu.kg/univer/temp/url/ilim/2018-1.pdf>

8. Bronchiolitis in Rheumatoid Arthritis [Text] / [A. T. Mamasaidov, R. Salieva, R. Azhimamatova et al.] // Acta Scientific Medical Sciences. - Hyderabad, 2021. - Vol. 5, № 8. - P. 69-73; The same: [Electronic resource]. Access mode: <https://www.actascientific.com/ASMS/ASMS-05-0978.php>

9. The spectrum of airway disease associated with rheumatoid arthritis [Text] / [A. T. Mamasaidov, R. Salieva, R. Azhimamatova et al.] // Current Respiratory Medicine Reviews. - 2022. - Vol. 18, № 3. - P. 179-189; The same: [Electronic resource]. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=57674040>

**Салиева Рана Шербаевнаынын «Ревматоиддик артриттеги бронхиолиттин клиникалык-иммундук өзгөчөлүктөрү» деген темадагы 14.01.22 – ревматология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** ревматоиддик артрити, ревматоид бронхиолити, лимфоциттеринин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү (СПАВЛ).

**Изилдөөнүн объектиси:** Ревматоид артритиндеги бронхиолит менен жабыркаган бейтаптар.

**Изилдөөнүн предмети:** ревматоиддик бронхиолитти таралуусу, клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрү жана дарылоонун ар кандай түрлөрүнүн эффективдүүлүгү, бронхиолит менен ооруган РА бейтаптарында В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн деңгээли.

**Изилдөөнүн максаты:** Ревматоиддик артритиндеги бронхиолит менен жабыркаган бейтаптарда клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрүн жана ар кандай дарылоо ыкмаларынын эффективдүүлүгүн изилдөө.

**Изилдөөнүн ыкмалары:** клиникалык, лабораториялык, иммунологиялык, статистикалык изилдөөлөр.

**Алынган натыйжалар жана алардын жанылыгы.** Ревматоиддик артрити (РА) менен ооруган бейтаптарда өпкөнүн томографиясы боюнча

бронхиолитти аныктоонун жыштыгы 29,5%ды түзгөн жана клиникалык симптомдор 52,2%да гана аныкталган. Бронхиолиттин өнүгүшү эркек жынысы, РАнын эрте башталышы, ревматоиддик түйүндөрдүн болушу жана DAS28, ревматоид фактору жана ЦЦПА жогорку деңгээли менен байланыштуу. В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү (В-ЛСПА) бронхиолит менен РА оорулууларында 100% жогору болгон, бул бронхиолити жок РА (85,5%), ОА менен бронхиолит (21,1%) жана өнөкөт бронхиолит менен (17,2%) ооругандарга караганда кыйла жогору болгон. В-ЛСПА көрсөткүчү бронхиолиттин клиникалык белгилери жана РАнын параметрлери менен корреляцияланган. Метотрексат жана ритуксимаб менен дарыланган пациенттерде дарылоонун 6 жана 12-айларында бронхиолиттин клиникалык белгилери жана РАнын лабораториялык көрсөткүчтөрү кыйла төмөндөгөн.

**Колдонуу боюнча сунуштар:** аталган изилдөөнүн жыйынтыктарын адистешкен медициналык мекемелерге, ошондой эле медициналык билим берүү программаларына киргизүүгө болот.

**Колдонуу тармагы:** ревматология, терапия (ички оорулар), экинчи жана үчүнчү деңгээлдеги саламаттыкты сактоо мекемелери.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Салиевой Раны Шербаевны на тему «Клинико-иммунологические особенности бронхиолита при ревматоидном артрите» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология**

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ревматоидный бронхиолит, спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов (СПАВЛ).

**Объект исследования:** больные ревматоидным артритом (РА) с бронхиолитом.

**Предмет исследования:** частота развития, клинико-иммунологические особенности и эффективность различных видов лечения ревматоидного бронхиолита, уровни спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов у больных РА с бронхиолитом.

**Цель исследования:** Изучение частоты развития, клинико-иммунологических особенностей и эффективности различных видов лечения бронхиолита при ревматоидном артрите.

**Методы исследования:** клинические, лабораторные, иммунологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** У больных ревматоидным артритом (РА) выявлена высокая частота бронхиолита по результатам КТ (29,5%) и низкая частота клинических симптомов (только у 52,2% больных с

КТ-признаками бронхиолита). Развитие бронхиолита при РА связано с мужским полом, ранним возрастом дебюта РА, наличием ревматоидных узелков, высокими уровнями DAS28, РФ и АЦЦП, а также с высокой степенью воспалительной активности. У 100% больных РА с бронхиолитом наблюдается повышенный уровень спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ), что выше, чем у больных РА без бронхиолита (85,5%) и у больных с хроническим бронхиолитом без РА (17,2%). СПАВЛ коррелирует с КТ- и клиническими признаками бронхиолита и параметрами РА, что позволяет использовать его для оценки эффективности базисной терапии. У пациентов, получавших метотрексат и ритуксимаб, к концу 6 и 12 месяцев лечения (а при ритуксимабе уже к концу 3 месяцев) наблюдалось значительное снижение клинических признаков бронхиолита, симптомов суставного синдрома и классических лабораторных показателей РА.

**Рекомендации по применению:** на основании комплекса клинических, лабораторных и иммунологических исследований, научно обоснованны и внедрены в практическое здравоохранение рекомендации по диагностике, определению активности и эффективности лечения РА с бронхиолитом.

**Область применения:** терапия (внутренние болезни), ревматология, вторичный и третичный уровень здравоохранения.

## RESUME

of the dissertation of Salieva Rana Sgerbaevna on the topic «Clinical-immunological features of the bronchiolitis in rheumatoid arthritis» for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.22 – rheumatology

**Keywords:** rheumatoid arthritis, rheumatoid bronchiolitis, spontaneous proliferative activation B-lymphocytes (SPABL).

**Object of study:** patients with rheumatoid arthritis (RA) with bronchiolitis.

**Subject of research:** frequency of development, clinical and immunological features and effectiveness of various types of treatment of rheumatoid bronchiolitis, levels of spontaneous proliferative activity of B-lymphocytes in RA patients with bronchiolitis.

**The aim of the study:** to Study of the prevalence, clinical and immunological features and effectiveness of various types of treatment of rheumatoid bronchiolitis in RA patients with bronchiolitis.

**Research methods:** clinical, laboratory, immunological, statistical examinations.

**The results obtained and their novelty.** In patients with RA, a relatively high frequency of bronchiolitis detection was revealed based on CT scan results (29.5%), while clinical symptoms of bronchiolitis were detected at a lower frequency (only in

52.2% of patients with CT signs of bronchiolitis). A connection was noted between the development of bronchiolitis in RA and male gender, early onset of RA, the presence of rheumatoid nodules, and high levels of DAS28, RF, and ACCP. An association between rheumatoid bronchiolitis and a higher degree of inflammatory activity of the underlying disease was established. The level of spontaneous proliferative activity of B-lymphocytes (SPABL) above normal was found in 100% of RA patients with bronchiolitis, significantly higher than in patients with RA without bronchiolitis (85.5%), OA with concomitant bronchiolitis (21.1%), and chronic bronchiolitis in osteoarthritis without RA (17.2%). A correlation was noted between the SPABL indicator in RA patients with bronchiolitis and both CT and clinical signs of bronchiolitis, as well as classical parameters of RA. The SPABL indicator we proposed can be used to assess the effectiveness of basic disease-modifying therapy in RA patients with bronchiolitis. In RA patients with bronchiolitis who received methotrexate and rituximab as basic treatment, CT and clinical signs of bronchiolitis, symptoms of articular syndrome, and classical laboratory parameters of RA significantly decreased by the end of the 6th and 12th months of treatment (and in patients receiving rituximab, by the end of 3 months of treatment).

**Recommendations for use:** the results of this study should be implemented in the practice of medical specialized institutions, as well as in medical education programs.

**Scope:** internal medicine, rheumatology, secondary and tertiary healthcare.



Кагаздын форматы 60 х 90/16. Көлөмү 1,5 п. л.  
Офсеттик кагаз. Нускасы 50 даана.  
“Софбасмасы” ЖК да басылып чыкты  
720020, Бишкек шаары, Ахунбаев көчөсү, 92.