

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИ
И.К.АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК
АКАДЕМИЯСЫ
УЛУТТУК ФТИЗИАТРИЯ БОРБОРУ
КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН БИЛИМ БЕРҮҮ ЖАНА ИЛИМ
МИНИСТРЛИГИ**

ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИ

Д14.23.683 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда

УДК 616.-01/-999-616.06(575.2)(043)

САЛИЕВА РАНА ШЕРБАЕВНА

**РЕВМАТОИДДИК АРТРИТТИНДЕГИ БРОНХИОЛИТТИН
КЛИНИКАЛЫК-ИММУНДУК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ**

14.01.22 – Ревматология

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук
даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

Бишкек – 2024

Илимий эмгек Ош мамлекеттик университетинин эл аралык медицина факультетинин клиникалык дисциплиналар 1 кафедрасында аткарылды.

Илимий жетекчи: Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич – медицина илимдеринин доктору, ОшМУнун ички оорулар пропедевтикасы кафедрасынын профессору.

Расмий оппоненттери:

1. **Мазуров Вадим Иванович** – Россия илимдер академиясынын академиги, медицина илимдеринин доктору, профессор, Россия илим-изилдөө институтунун директору, И. И. Сеченов атындагы Түндүк-Батыш мамлекеттик медициналык университетинин ревматология кафедрасынын башчысы.
2. **Исаева Бахытшолпан Габдулхакимовна** – медицина илимдеринин доктору, С. Д. Асфендиярова атындагы Казак мемлекеттик университетинин ревматология кафедрасынын профессору.

Жетектөөчү мекеме: Астана медицина университети (010000, Астана шаары, Бейбитшилик көчөсү 49а, Казахстан Республикасы)

Диссертацияны коргоо 2024-жылдын 7-июнда саат 13:00, 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 ОшМУнун алдындагы Д 14.23.683 диссертациялык кеңештин отурумунда өткөрүлөт. Дареги: 720020, Бишкек шаары, И.Ахунбаев атын. көч. 90а.

Диссертация жактоонун онлайн [zoom-webinar](https://vc.vak.kg/b/142-jra-vb6-jpq) шилтемеси: <https://vc.vak.kg/b/142-jra-vb6-jpq>

Диссертация менен диссертациялык кеңеш түзүлгөн уюмдардын китепканаларынан жана <https://vak.kg> веб-сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2024-жылдын 7 май күнү таркатылды.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы, мед. илим. кандидаты:

Мырзалиев Б. Б.

ИЛИМИЙ 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 [Насонов Е.Л., 2017; Надь Г., 2021; Шах В., 2021].

РА – кеңири таралган жана майып кылуучу оору (аныктоо жыштыгы дүйнө калкынын 1-2%га жетет жана алардын 50 пайызга жакыны оору башталгандан тартып алгачкы 5 жылдын ичинде майып болуп калышат) [Скотт Д.Л., 2010; Хант Л., 2014; Смолен Дж. С., 2018], бул оору канчалык эрте аныкталып, дарылоо башталса, бул патология менен күрөшүүнүн натыйжасы ошончолук эффективдүү болот [Тогизбаев Г.А., 2010; Комб Б., 2016; Ван Стинберген Х.В., 2016; Катц П., 2017; Капур Т., 2018].

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

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

РА өпкөнүн жабыркашы жеңил жана симптомсуз жүрүшүнө карабастан, РА 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 [Olson A. L., 2011; Tsuchiya Y., 2011].

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

РАнын төмөнкү дем алуу жолдорунун деңгээлиндеги жабыркатуу процессинин ар кандай варианттарда көбүнчө «РА менен байланышкан 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 кайтарылгыс өзгөрүүлөрдүн прогрессиясынын ылдамдыгына жараша өзгөрүлүп турганы жана кээ бир бейтаптарда олуттуу начарлоо жай жүрүп жатканы айкын болгон [Терновой С. К., 2009; Avnon L. S., 2009; Шеянов М., 2011].

Ревматоиддик бронхиолиттин кездешүүсү анча жогору эмес, бирок өпкөнүн МСКТ жардамы менен тамеки тартпаган РА пациенттерин үзгүлтүксүз текшерүүдө РА менен ооругандардын болжол менен 28-33 пайызында бронхиолиттин түз жана кыйыр радиологиялык белгилери аныкталган [Mori S., 2012; Нестерович И. И., 2016; Mamasaïdov A. T., 2021]. 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 [Gochuico B. R., 2008; Aubart F., 2011; Habib H. M., 2011; Kelly C. A., 2014; Perez-Darame R., 2015; Бестаев Д. В., 2014; Нестерович И. И., 2016]. Ошол эле учурда, кээ бир авторлордун эмгектеринде, ревматоиддик бронхиолиттин өнүгүшү менен РФнын жогорку деңгээлинин ортосундагы байланышты табылган эмес [Kelly C. A., 2014]. Кээ бир изилдөөлөр ревматоиддик бронхиолиттин өнүгүшү менен РАнын узактыгы ортосунда байланыштын жоктугун көргөзгөн [Habib H. M., 2011], ал эми башка изилдөөлөр, тескерисинче, бул байланыштын бар экендигин белгилешет [Assayag D., 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 [Мамасаидов А. Т., 2013; Ryu J. H., 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-инженердик дарылоо, симптоматикалык (β 2-агонисттер жана М-антихолинэргиялык 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 негизги илимий программалар (долбоорлор) менен байланышы, окуу жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүп жаткан негизги изилдөө иштери

Изилдөөнүн максаты: оорунун таралышын, клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрүн, В-лимфоциттердин спонтандык-пролиферативдик активдүүлүгүн жана ревматоиддик артритте бронхиолитти дарылоонун ар кандай түрлөрүнүн эффективдүүлүгүн 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 пациенттердин 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-ЛСА) 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-ЛСА) 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 (В-ЛСА) көрсөткүчү кыйла төмөндөгөн, бирок ритуксимаб алган тобунда бул көрсөткүчтүн мурдараак, б.а., эртерээк төмөндөшү белгиленген жана таасири эффективдүү болгон.

Алынган натыйжалардын практикалык мааниси

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-ЛСА) 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-ЛСА) 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-ЛСА) коэффициентинин диагностикалык маанисинин жогору экендигин көрсөтүп турат.

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

Алынган натыйжалардын экономикалык мааниси

Ревматоиддик бронхиолиттин өз убагында диагностикасы жана бул оорунун сезгенүү активдүүлүгүн тез аныктоо аркылуу изилдөөлөрдүн натыйжаларын колдонууда медициналык-социалдык эффективдүүлүктү алуу мүмкүнчүлүгүн камтыйт.

Коргоого коюлган диссертациянын 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-ЛСА деңгээли ОА фонунда бронхиолит менен ооругандарга жана бронхиолит жок РА менен ооругандарга караганда бир кыйла жогору болгон, б.а. ревматоиддик бронхиолитте В-ЛСА 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.

Изденүүчүнүн 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 жыйынтыктарын апробациялоо

Иштин материалдары төмөнкү илимий конференцияларда талкууланып, журналдарга жарыяланган. Өзбекстандын ревматологдорунун I конгресси (Ташкент, 2016-ж.), V Бүткүл россиялык жалпы практикалык дарыгерлер конгресси (Москва, 2018-ж.), Эл аралык катышуу менен Бүткүл россиялык конгресси « Санкт-Петербургдагы ревматология күндөрү» (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2022), Ревматология боюнча илимий-практикалык конференция (Өзбекстан, Ташкент, 2022), Миррахимов окуулары (Бишкек, 2022), Евразиялык радиология институтунун VI Конгресси (2022), Казакстандын ревматологдор мектеби (Чымкент, 2022), “Ревматикалык ооруларда таяныч-кыймыл аппаратынын оорушу” илимий-практикалык конференциясы (Москва, 2022), Казакстан ревматологдорунун V конгресси (Алматы, 2022).

Диссертациянын басылмаларда толук чагылдырылышы

Диссертациялык эмгектин материалдарынын негизинде 12 эмгек жарыялаган, анын ичинде 9 макала мезгилдүү илимий журналдарда жарыкка чыккан.

Диссертациянын структурасы жана көлөмү

Диссертация компьютердик тексттин 120 бетинде баяндалат, кириш сөздөн, адабияттарга сереп салуудан, материалдар жана усулдар боюнча бөлүмдөн, өздүк изилдөөнүн жыйынтыгы боюнча бөлүмдөн, корутундулардан, практикалык сунуштардан жана адабияттар тизмесинен турат. Бул илимий эмгекте 9 таблица бар. Адабият булактарынын индексине 235 басылма, анын ичинде 61 орус тилдүү жана 174 чет элдик авторлордун эмгектери кирет.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

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

1-бап. Адабияттарга сереп салуу

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 методдору

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 пациенттер, ал эми салыштырма топко бронхиолиттин КТ белгилери жок 110 РА пациенттери 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 пациенттери 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 пациенттерин 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 пациенттин баш тартуусу.

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

Алынган натыйжаларды статистикалык анализдөө, персоналдык компьютеринде IBM PC/XT стандарттык статистикалык EXCEL 5.0 жана STATISTICA 6.0 программаларын колдонуу менен орточо арифметикалык (M), стандарттык четтөө (δ) жана орточо арифметикалык катаны (m), ишенимдүүлүк коэффициенти (Стьюдент t-тест) эсептөө менен вариациялык статистиканын ыкмаларын колдонуу менен ишке ашырылган. 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.

Таблица 3.1. РА менен ооругандарда бронхиолиттин КТ белгилеринин кездешүүсү (n=156)

КТ-белгилеринин түрлөрү	Аныктоо жыштыгы	
	n	%
Бронхиолиттин түз белгилери (центрилобуляр)	15	9,6

микрофокустар жана «бүчүрлүү дарак» структуралары)		
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
Толугу менен	46	29,5

3.1-таблицадан көрүнүп тургандай, 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 бронхтордун дубалдарынын калыңдоосу, 18де (11,5%) бронхиалдык люмендин деформациясы жана 6 (3,9%) бейтапта бронхоэктаздар аныкталган.

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 белгилери табылган.

Таблица 3.2. Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА пациенттерде бронхиолиттин клиникалык симптомдорунун кездешүү жыштыгы (n=46)

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

3.2-таблицадан көрүнүп тургандай, 22синде (47,8%) жөтөл, 19унда (41,3%) какырыктын бөлүнүп чыгышы, 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.

Ошондой эле, ар бир пациентте саналып өткөн белгилердин 1ден 6га чейин болгондугун эске алуу менен, жалпысынан бронхиолиттин клиникалык симптомдору ревматоиддик бронхиолиттин КТ белгилери менен РА нын 24 (52,2%) пациентинде табылган.

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

Таблица 3.3. 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±m	45,7±2,6	48,2±2,5	>0,05
Эрте РА / Өтүшкөн РА, n (%)	27 (40,3%) / 40 (59,7%)	19 (21,3%) / 70 (78,7%)	<0,05
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 пациенттеринин топторунун ортосундагы айырма.

3.3-таблицадан көрүнүп тургандай, 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 пациенттерине (19,1%) караганда кыйла көп ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

Таблица 3.4. Бронхиолиттин КТ белгилери бар жана жок РА пациенттеринде негизги оорунун кээ бир классикалык клиникалык, лабораториялык жана инструменталдык симптомдорунун пайда болушу

Характеристика больных	Больные РА с признаками бронхиолита (n=46)		Больные РА без КТ- признаков бронхиолита (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 ал 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 жогорлашы	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

3.4-таблицадан көрүнүп тургандай, 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 пациентинде бронхиолиттин КТ белгилери менен жана 89 (80,9%) РА пациентинде гана бронхиолиттин КТ белгилери жок табылган.

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

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

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

Муундардын ооруксунткан контрактурасы, бронхиолиттин КТ белгилери менен 30 (65,2%) жана бронхиолиттин КТ белгилери жок РА пациенттеринде 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%) пациенттерде 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 пациенттерде 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 пациенттерде табылган, ал эми, бронхиолиттин КТ белгилери жок пациенттерде тиешелүүлүгүнө жараша 69 (62,7%), 83 (75,5%) жана 88 (80,0%) пациенттерде гана аныкталган.

Таблица 3.5. Бронхиолиттин КТ белгилери бар жана жок РА пациенттеринде негизги оорунун тандалган симптомдорунун оордугу ($M \pm m$)

Белгилери	РА бейтап бронхиолиттин КТ-белгил менен (n=46)	РА бейтап бронхиолиттин КТ-белгилери жоктору (n=110)	t; p
Эрте мененки муундардын калыңдыгы 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±1,8	7,9±1,5	t=2,3; p<0,05
DAS28	7,2±1,3	3,0±1,4	t=2,2; p<0,05
ЭЧЫ, мм/ч	39,1±3,9	26,2±3,5	t=2,5; p<0,01
СРБ, мг/мл	22,5±2,7	12,8±3,1	t=2,4; p<0,05
IgG, г/л	25,6±3,7	13,7±3,3	t=2,4; p<0,05
РФ, МЕ/мл	72,1±6,4	50,4±5,6	t=2,6; p<0,01
ЦЦПА, Ед/мл	84,8±6,9	62,7±7,7	t=2,1; p<0,05

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

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

Бронхиолиттин КТ белгилери бар РА менен ооруган бейтаптарда муундардын оорунун интенсивдүүлүгү (ВАШ боюнча 54,9±2,9 мм) бронхиолиттин КТ белгилери жок РА бейтаптар (ВАШ боюнча 42,1±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±1,9 каршы 11,2±2,7) кыйла жогору болгон ($p < 0,05$).

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

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

Эритроциттердин чөгүү ылдамдыгы (ЭЧЫ), бронхиолиттин КТ белгилери (39,1±3,9 мм/саат) менен ооруган РА бейтаптарга караганда бронхиолиттин КТ белгилери жок (26,2±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±2,7 мг/мл) бронхиолиттин КТ белгилери жок (12,8±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 пациенттерге 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

Таблица 3.6. Текшерилген топтордогу В-ЛСА деңгээли

Изилдөөгү топтор	n	M±m в шарт.бир	Оң көрсөткүч жыштыктары		t, p
			абс.	%	
ОА	29	$122,9 \pm 6,3$	5	17,2	$t_1=4,9$; $p_1<0,001$ $t_2=4,7$; $p_2<0,001$ $t_3=3,1$; $p_3<0,05$
ХБ	38	$124,7 \pm 6,2$	8	21,1	
РА бронхиалит жок	110	$141,3 \pm 5,4$	94	85,5	
РА бронхиолит менен	46	$165,7 \pm 5,9$	46	100	

Эскертүү: 125 шарттуу бирдикке барабар маани В-ЛСПА оң натыйжасы катары кабыл алынат. жана башкалар; t_1 , p_1 – 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_2 , p_2 айырмасы; t_3 , p_3 – бронхиолит менен ооруган жана бронхиолити жок РА менен ооругандардын топторунун ортосундагы В-ЛСПА көрсөткүчүнүн айырмасы.

3.6-таблицада көрсөтүлгөндөй, бронхиолиттин КТ белгилери бар РА пациенттеринде В-ЛСА деңгээли катарлаш 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 бронхиолитсиз РА менен ооругандар үчүн абдан маанилүү ($t=3,1$; $p<0,001$).

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

3.2 жана 3.6 таблицалардагы маалыматтарды салыштырганда бронхиолиттин КТ белгилери бар РА пациенттеринде 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 маалыматтарды салыштырганда бронхиолиттин КТ белгилери менен РА менен ооруган бейтаптарда КТ бронхиолит белгилери жок РА пациенттеринде В-лимфоциттердин спонтандык активдешүүсү ($p<0,001$) деңгээлиндеги ишенимдүү айырмачылыгы, ревматоиддик түйүнчөлөрдүн, РФ, ЦЦПА сыяктуу көрсөткүчтөрүнө караганда далилдүү жогору болгон ($p<0.05$).

Ал эми, 3.4 жана 3,6. таблицалардагы маалыматтарды салыштырганда, бронхиолиттин КТ белгилери бар РА пациенттеринде В-лимфоциттердин спонтандык активдешүүсү, полиартрит (на 8,7%), муунадарды «туурасынан кеткен кысуу» тестинин оң натыйжасы (15,2%ке), муундардын эртең 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 пациенттеринде 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 бронхтардын 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 жетөл ($r = 0,56$), 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 корреляциясы 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 ритуксимабдын салыштырмалуу эффективдүүлүгү

Жогоруда айтылгандай, изилдөөгө киргизилген ревматоиддик бронхиолит менен ооруган бардык пациенттер дарылоо өзгөчөлүктөрүнө жараша 3 (үч) топко бөлүнгөн жана 1-топтогу пациенттер ($n=28$) 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 пациенттер ($n=11$) - 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.

Терапиянын 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 пациенттерде 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 пациенттеринде 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 пациенттерде 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 пациенттеринин 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. РА 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, РАда бронхиолиттин өнүгүшү менен бейтаптардын эркек жынысынын, РАнын эрте башталышынын, ревматоиддик түйүндөрдүн болушу жана DAS28, РФ жана ЦЦПА 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 РА менен ооругандардын дээрлик 100 пайызында табылган жана бронхиолити жок РА 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 КТ белгилери менен РА менен ооруган бейтаптарда В-ЛСПА оң натыйжасы ревматоиддик бронхиолиттин клиникалык белгилерине караганда алда канча көп аныкталган.
3. КТ менен бронхиолит менен ооруган РА пациенттеринде В-ЛСПА деңгээли, бронхиолиттин клиникалык белгилери менен РАнын классикалык көрсөткүчтөрүнүн ортосунда, айрыкча кандын сыворотасында РФ жана ЦЦПА деңгээлинин жогорулашы сыяктуу лабораториялык белгилер менен корреляция аныкталган.
4. Негизги дарылоо катары метотрексат жана ритуксимабды кабыл алган бронхиолит менен ооруган РА пациенттеринде 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 РА пациенттеринде оорунун жалпы кабыл алынган классикалык клиникалык жана лабораториялык көрсөткүчтөрү: КТ жана ревматоиддик бронхиолиттин клиникалык белгилери, FEV1 жана МСВ коэффициенттери, артикулярдык синдромдун белгилери, лабораториялык белгилер (ЭЧЫ, СРБ 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 РА пациенттеринде, В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн (В-ЛСПА) бронхиолиттин классикалык клиникалык, лабораториялык жана инструменталдык көрсөткүчтөрү менен корреляцияланган, жана ал, сезгенүүнүн активдүүлүгүн жана дарылоонун натыйжаларын чагылдырган, ошондуктан В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн (В-ЛСПА) изилдөө, сезгенүүнүн болушун жана алардын даражасын аныктоо үчүн колдонулушу мүмкүн.
3. Ревматоиддик бронхиолитти дарылоодо колдонулган 3 негизги дарылардын ичинен (метотрексат, циклофосфамид жана ритуксимаб) ритуксимаб эң айкын жана эрте оң таасирге ээ.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ

1. **Мамасаидов А. Т.** Ревматоиддик артритте дем алуу системасынын бузулушу [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева // Борбордук-Азия медициналык журналы, 2018. –Т. XXIV, № 1-2. – С. 174-176.
2. **Мамасаидов А. Т.** Негизги сезгенүүгө каршы жана гендик-инженердик биологиялык препараттардын РАдагы бронхиолитти индукциялоодогу ролу [Текст] /А.Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева // Борбордук-Азия медициналык журналы, 2018. –Т. XXIV, № 1-2.– С. 80-83.
3. **Мамасаидов А. Т.** Ревматоиддик артритте бронхиолитти дарылоодо негизги сезгенүүгө каршы жана генетикалык инженерияланган биологиялык препараттар [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева и.др. // Здравсохранение Кыргызстана, 2018. № 4. – С. 4-8; То же: [Электрондук ресурс]. – Кирүү режими: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36573275>
4. **Мамасаидов А. Т.** Ревматоиддик артритте бронхиолиттин өнүгүшү үчүн кооптуу факторлору [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева и.др. // Кыргыз-Орус Славян университетинин жарчысы, 2018. – Т. 18, № 9. – С. 103-107; То же: [Электрондук ресурс]. – Кирүү режими: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/14/249>
5. **Мамасаидов А. Т.** Ревматоиддик артрит менен ооругандарда бронхиолиттин клиникалык симптомдорунун пайда болуу жыштыгы [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева и.др. // И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын жарчысы, 2018. № 4. – С. 24-30; То же: [Электрондук ресурс]. – Кирүү режими: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36650034>
6. **Мамасаидов А. Т.** Ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптарда өпкөнүн КТ маалыматтарына ылайык бронхиолиттин таралышы [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева // ОшМУнун жарчысы, 2018. № 2. – С.

112-116; Ошол эле: [Электрондук ресурс]. – Кирүү режими: <https://www.oshsu.kg/univer/temp/url/ilim/2018-2.pdf>

7. **Мамасаидов А. Т.** Ревматоиддик артритте өпкө патологиясы [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Р. Ш. Салиева // ОшМУнун жарчысы, 2018. № 1. – С. 156-161; То же: [Электрондук ресурс]. – кирүү режими: <https://www.oshsu.kg/univer/temp/url/ilim/2018-1.pdf>
8. **Mamasaidov A. T.** Ревматоид артритиндеги бронхиолиттер [Text] /A. T. Mamasaidov, R. Salieva et al. // Acta Scientific Medical Sciences. – 2021. – Vol. 5, №8. – P. 69-7; The same: [Electronic resource]. Access mode: <https://www.actascientific.com/ASMS/ASMS-05-0978.php>
9. **Mamasaidov A. T.** Ревматоиддик артрит менен байланышкан дем алуу жолдорунун ооруларынын спектри [Text] / А. Т. Mamasaidov, R. Salieva et al. // Current Respiratory Medicine Reviews, 2022. – Vol. 18, № 3. – P. 179-189; The same: [Electronic resource]. Access mode: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57912728500>

Салиева Рана Шербаевнанын «Ревматоид артритиндеги 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, В-лимфоциттеринин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү (В-ЛСПА).

Изилдөөнүн максаты: Ревматоиддик артритиндеги бронхиолит менен жабыркаган пациенттеринде В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүн, клиникалык жана иммунологиялык өзгөчөлүктөрүн жана ар кандай дарылоо ыкмаларынын эффективдүүлүгүн изилдөө.

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 пациенттеринде В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн деңгээли.

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

Изилдөөнүн жыйынтыктары: Ревматоиддик артрити (РА) менен ооруган бейтаптарда өпкөнүн томографиясынын жыйынтыгы боюнча бронхиолитти аныктоонун салыштырмалуу жогорку жыштыгы (29,5%) жана бронхиолиттин клиникалык симптомдорун аныктоонун төмөнкү жыштыгы (КТ белгилери бар бейтаптардын 52,2%ында гана) аныкталган; РАда бронхиолиттин өнүгүшү менен эркек жынысынын коп кездешкен, РАнын эрте башталышы, ревматоиддик түйүндөрдүн болушу жана DAS28,

ревматоид фактору жана цитрулиндүү циклдик пептиддерге антителолор жогорку деңгээли ревматоиддик брохиолиттин жогорку деңгээли менен байланышы белгиленген. Негизги оорунун сезгенүү активдүүлүгүнүн даражасы белгиленген В-лимфоциттердин спондандык пролиферативдик активдүүлүгүнүн нормадан жогору деңгээли бронхиолит менен аныкталган РА менен ооругандардын 100% табылган жана бронхиолити жок РА менен (85,5%), катарлаш бронхиолит менен (21,1%) остеоартроз (ОА) менен ооругандарга караганда кыйла жогору болгон. ОА жана РА жок өнөкөт бронхиолит (17,2%). КТ менен бронхиолит менен ооруган РА пациенттеринде В-ЛСПА индикатору менен бронхиолиттин клиникалык белгилери менен РАнын классикалык параметрлеринин ортосунда корреляция белгиленген. Биз сунуш кылган В-ЛСПА. индикатору бронхиолит менен ооруган РА оорулууларында негизги ооруну өзгөртүүчү терапиянын натыйжалуулугун баалоо үчүн колдонулушу мүмкүн. Негизги дарылоо катары метотрексат жана ритуксимаб алган бронхиолит менен ооруган пациенттерде КТ жана бронхиолиттин клиникалык белгилери, РАнын классикалык лабораториялык көрсөткүчтөрү дарылоонун 6 жана 12-айынын аягында (жана ритуксимаб алган бейтаптарда) 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 сламатыкты сактоо мекемелери.

РЕЗЮМЕ

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

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

Цель исследования: Изучение частоты развития, клинико-иммунологических особенностей и эффективности различных видов лечения ревматоидного бронхолита, спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов у больных РА с бронхолитом.

Объект исследования: больные ревматоидным артритом (РА) с бронхолитом.

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

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

Полученные результаты исследования и их научная новизна. У больных РА выявлена относительно высокая частота обнаружения бронхиолита по результатам КТ легких (29,5%) и низкая частота обнаружения клинических симптомов бронхиолита (только у 52,2% больных с КТ-признаками бронхиолита), отмечена связь развития бронхиолита при РА с мужским полом больных, ранним возрастом дебюта РА, наличием ревматоидных узелков и высокими уровнями DAS28, РФ и АЦЦП, установлена ассоциация ревматоидного бронхиолита с более высокой степенью воспалительной активности основной болезни. Уровень спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ) выше нормы обнаружен у 100% больных РА с бронхиолитом и было значительно выше, чем у больных РА без бронхиолита (85,5%), ОА с сопутствующим бронхиолитом (21,1%) и хроническим бронхиолитом без ОА и РА (17,2%). Отмечена коррелятивная связь показателя СПАВЛ у больных РА с бронхиолитом с КТ- и клиническими признаками бронхиолита и классическими параметрами РА. Предложенный нами показатель СПАВЛ можно использовать в оценке эффективности базисной болезнь-модифицирующей терапии у больных РА с бронхиолитом. У больных РА с бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат и ритуксимаб, КТ- и клинические признаки бронхиолита, симптомы суставного синдрома, классические лабораторные параметры РА достоверно снизились к концу 6- и 12-го месяцев лечения (а у больных, получавших ритуксимаб - уже к концу 3-х месячного лечения).

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.

SUMMARY

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).

The aim of the study: to Study of the prevalence, clinical and immunological features and effectiveness of various types of treatment of rheumatoid bronchiolitis, spontaneous proliferative activity of B-lymphocytes in RA patients with bronchiolitis.

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.

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

Research results: In patients with RA, a relatively high frequency of detection of bronchiolitis according to the results of CT scan of the lungs (29.5%) and a low frequency of detection of clinical symptoms of bronchiolitis were revealed (only in 52.2% of patients with CT signs of bronchiolitis); a connection between the development of bronchiolitis in RA and male gender was noted patients, early age of onset of RA, the presence of rheumatoid nodules and high levels of DAS28, RF and ACCP, an association of rheumatoid bronchiolitis with 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 and was significantly higher than in patients with RA without bronchiolitis (85.5%), OA with concomitant bronchiolitis (21.1%) and chronic bronchiolitis in osteoarthritis and RA (17.2%). A correlation was noted between the SPABL indicator in RA patients with bronchiolitis with CT and clinical signs of bronchiolitis and 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, 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.