

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
имени И. К. АХУНБАЕВА**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Диссертационный совет Д 14.23.683**

На правах рукописи  
УДК 616.-01/-999-616.06(575.2) (043)

**САЛИЕВА РАНА ШЕРБАЕВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
БРОНХИОЛИТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

14.01.22 – ревматология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Бишкек - 2024**

Работа выполнена на кафедре клинических дисциплин 1 Ошского государственного университета.

**Научный руководитель:**

**Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры пропедевтики внутренних  
болезней Ошского государственного  
университета

**Официальные оппоненты:**

**Мазуров Вадим Иванович**

доктор медицинских наук, профессор, директор  
НИИ ревматологии, заведующий кафедрой  
терапии и ревматологии, экспертизы временной  
нетрудоспособности и качества медицинской  
помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ  
им. И. И. Мечникова МЗ РФ (г. Санкт-Петербург)  
академик РАН.

**Исаева Бахытшолпан Габдулхакимовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры ревматологии НАО  
«Казахский национальный медицинский  
университет им. С. Д. Асфендиярова»,  
г. Алматы.

**Ведущая организация:**

НАО «Медицинский университет Астана», кафедра  
семейной медицины № 1 (010000, Республика Казахстан, г. Астана,  
ул. Бейбитшилик, 49а).

Защита диссертации состоится «7» июня 2024 года в 15:30 часов на заседании диссертационного совета Д 14.23.683 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, соучредители: Национальный центр фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Ошский государственный университет: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а, конференц-зал, ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-jra-vb6-jpq>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а), Ошского государственного университета (723500, г. Ош, проспект Ленина, 331) и на сайте: <https://vak.kg>

Автореферат разослан 7 мая 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Б. Б. Мырзалиев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся персистирующим воспалением периферических суставов с развитием симметричного прогрессирующего деструктивного полиартрита, нередко проявляющееся внеартикулярными признаками [Е. Л. Насонов, 2017; Х. Кайзер, 2019; W. Shah, 2021].

Ревматоидный артрит относится к широко распространенным и инвалидизирующим болезням, частота выявления достигает 1-2% населения всего мира и около 50% из них уже в первые 5 лет от дебюта болезни становятся инвалидами [D. L. Scott, 2010; L. Hunt, 2014; J. S. Smolen, 2018], при этом чем раньше диагностировано и начато лечение болезни, тем лучше результат борьбы [Г. А. Тогизбаев, 2010; В. Combe, 2016; Н. W. Van Steenberghe, 2016; P. Katz, 2017; Т. Kapoor, 2018].

В основе патогенеза ревматоидного артрита лежит неконтролируемая активация В- и Т-лимфоцитов аутоиммунной природы, проявляющаяся синтезом ревматоидного фактора, антител к циркулирующим цитруллированным пептидам, признаками воспалительного поражения периферических суставов и частым развитием системных (внесуставных) симптомов [F. J. Lopez-Longo, 2009; A. Kastbom, 2016; A. Van Zanten, 2017; E. Marcucci, 2018], для подавления которых используются базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты [J. Flint, 2016; А. Е. Каратеев, 2018; С. R. Holroyd, 2019; V. Furer, 2020; J. S. Smolen, 2020; М. Н. Buch, 2021; L. Fraenkel, 2021; G. Nagy, 2021; T. W. Kragstrup, 2022].

К относительно частым системным (внесуставным) проявлениям ревматоидного артрита относится поражение легких, которое у больных ревматоидным артритом по данным разных авторов выявляется от 4 до 30% случаев [В. И. Мазуров, 2003; R. Perez-Darame, 2015; Н. Zayeni, 2016; А. Т. Мамасаидов, 2018], а при применении мультиспиральной компьютерной томографии легких – до 70% случаев [М. В. Шеянов, 2009; Т. А. Аверкина, 2014; Д. В. Бестаев, 2014; E. J. Kim, 2010; R. Perez-Darame, 2015; F. Salaffi, 2019].

Несмотря на мало- и бессимптомное течение, поражение легких становится причиной смерти 10–20% больных ревматоидным артритом и занимает второе место среди причин летальных исходов при данном заболевании, уступая только сердечно-сосудистым осложнениям, а 5-летняя выживаемость пациентов с тяжелыми формами поражения легких составляет 20–36% [А. L. Olson, 2011; Y Tsuchiya, 2011].

При ревматоидном артрите одним из видов легочной патологии является поражение нижних дыхательных путей [D. Madamaa, 2016; E. Lin, 2018; M. Shabrawishi, 2019].

Различные варианты воспалительного процесса на уровне нижних дыхательных путей при ревматоидном артрите часто обозначают обобщающим термином «РА-ассоциированный бронхиолит или ревматоидный бронхиолит». Первые описания ревматоидного бронхиолита относились к единичным тяжелым, быстро прогрессирующим, часто фатальным случаям. В дальнейшем стало ясно, что течение ревматоидного бронхиолита варьибельно по тяжести симптомов и скорости прогрессирования необратимых изменений в легких и у значительного числа пациентов ухудшение происходит медленно [С. К. Терновой, 2009; L. S. Avnon, 2009; М. Шеянов, 2011].

Частота встречаемости ревматоидного бронхиолита невысокая, но при сплошном проспективном обследовании некурящих больных ревматоидным артритом с использованием мультиспиральной компьютерной томографии легких прямые и косвенные признаки бронхиолита выявлены приблизительно у 28-33% больных ревматоидным артритом [S. Mori, 2012; И. И. Нестерович, 2016].

Результаты многочисленных работ свидетельствуют о наличии и связи развития ревматоидного бронхиолита с мужским полом больных, высоким уровнем DAS28, молодым возрастом дебюта болезни, курением, высокой активностью ревматоидного артрита, высокими уровнями ревматоидного фактора и антитела к циклическим цитрулинированным пептидам [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]. В тоже время, в работах некоторых авторов не была обнаружена связь развития ревматоидного бронхиолита с наличием высоких уровней ревматоидного фактора [C. A. Kelly, 2014]. В одних работах показано отсутствие связи развития ревматоидного бронхиолита с длительностью ревматоидного артрита [H. M. Habib, 2011], а в других работах наоборот отмечена наличие этой связи [D Assayag, 2014].

По данным литературы, поражение бронхиол у больных ревматоидным артритом не является анатомически изолированным и представляет собой компонент тотального воспалительно-склеротического поражения нижних дыхательных путей [J. H. Ryu, 2020]. По-видимому, бронхиолит у больных ревматоидный артрит является частью диффузного воспалительно-склеротического поражения нижних дыхательных путей (обструктивного деформирующего ревматоидного панбронхита), последствиями которого становятся утолщение стенок и деформация просвета крупных бронхов, формирование бронхоэктазов и констрикция бронхиол с постепенным формированием малообратимой бронхиальной обструкции.

Общепринятый подход к лечению ревматоидного бронхолита на сегодняшний день не сформирован, чаще применяют базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты в комбинации с симптоматической ( $\beta$ 2-агонисты и М-холинолитики длительного и короткого действия) терапией. Но в целом, общепринятые рекомендации по лечению поражений дистальных бронхов при ревматоидном артрите не разработаны.

Вышеуказанное свидетельствует о том, что для окончательного уточнения клинических особенностей и эффективности БПВП и ГИБП в лечении ревматоидного бронхолита необходимы клинические исследования.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Тема диссертационной работы является инициативной.

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

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту развития и клинико-иммунологические особенности бронхолита при ревматоидном артрите.

2. Исследовать спонтанную пролиферативную активность В-лимфоцитов при ревматоидном бронхолите.

3. Провести корреляционный анализ показателя спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов с признаками ревматоидного артрита и ревматоидного бронхолита.

4. Изучить сравнительную эффективность метотрексата, циклофосамида и ритуксимаба при ревматоидном бронхолите.

**Научная новизна полученных результатов.** Впервые в Кыргызстане выявлены частота развития, клинико-лабораторные особенности и сравнительная эффективность различных видов лечения бронхолита при РА.

По результатам МСКТ легких прямые и косвенные признаки бронхолита в различных модификациях выявлены у 29,5% некурящих больных РА. В то же время, клинические симптомы ревматоидного бронхолита обнаружены только у 52,2% больных РА с МСКТ-признаками бронхолита.

Выявлена достоверная связь развития ревматоидного бронхолита с принадлежностью больных к мужскому полу, молодым возрастом дебюта РА, наличием ревматоидных узелков и высокими уровнями DAS28, ревматоидного фактора и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Отмечено отсутствие связи развития бронхолита при РА с возрастом больных и длительностью заболевания.

У больных ревматоидным бронхиолитом выявлена высокая встречаемость таких симптомов (отражающих наличие и степень воспалительной активности патологического процесса) РА, как III степень активности болезни, полиартритический вариант болезни, положительный тест «поперечного сжатия» суставов, утренняя скованность суставов более 2-х часов, ослабление силы сжатия кистей, болевая контрактура суставов, системные проявления (в том числе ревматоидные узелки, общие симптомы в виде лихорадки и похудания), висцериты, повышение СОЭ, СРБ, ЦИК, IgG, РФ, АЦЦП, эрозии костей на рентгенограмме, костный отек и эрозии костей на МРТ суставов.

У больных ревматоидным бронхиолитом выраженность таких симптомов РА, как длительность утренней скованности, интенсивность боли в суставах, число болезненных суставов, число припухших суставов, показатель DAS28, уровень СОЭ, значение СРБ, уровень IgG, значение РФ и АЦЦП, была достоверно выше по сравнению с больными РА без ревматоидного бронхиолита.

Уровень СПАВЛ у больных ревматоидным бронхиолитом был достоверно выше, чем у больных бронхиолитом на фоне ОА и хроническим бронхиолитом без ОА и РА, т.е. показатель СПАВЛ при ревматоидном бронхиолите отражает наличие и выраженность воспалительных иммунологических нарушений. Значение СПАВЛ у больных ревматоидным бронхиолитом было достоверно выше, чем у больных РА без бронхиолита, что подтверждает более выраженную степень аутоиммунных воспалительных изменений при РА с бронхиолитом по сравнению с РА без бронхиолита.

Во всех 3-х группах больных РА с бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат, циклофосфан и ритуксимаб, показатель СПАВЛ достоверно снизился, но при этом у больных, получавших ритуксимаб, отмечено более раннее снижение этого показателя.

**Практическая значимость полученных результатов.** Проведенные исследования свидетельствуют об относительной высокой частоте обнаружения бронхиолита у больных РА по результатам МСКТ легких и о низкой частоте обнаружения ревматоидного бронхиолита классическими клиническими методами исследования, что требует в настоящее время обязательного применения МСКТ легких в диагностике бронхиолита у больных РА.

Определение СПАВЛ при ревматоидном бронхиолите обладает достаточной информативностью в определении степени активности болезни и может использоваться в качестве критериев оценки эффективности проводимого лечения, что имеет существенное значение в клинической практике врача-ревматолога.

У пациентов РА с КТ-признаками бронхиолита частота положительного результата СПАВЛ, с одной стороны, была выше, чем выявление полиартрита, положительного теста «поперечного сжатия» суставов, утренней скованности

суставов более 2-х часов, ослабления силы сжатия кистей, болевой контрактуры суставов, системных проявлений, эрозий костей на R суставов и повышения СОЭ, ЦИК и IgG, и с другой стороны, была одинаковой с частотой обнаружения повышенного уровня СРБ, РФ и АЦЦП в сыворотке крови, костного отека и эрозии костей на МРТ суставов, что говорит о более высоком диагностическом значении коэффициента СПАВЛ, чем классические клинико-лабораторные признаки РА.

В лечении больных РА с бронхиолитом ритуксимаб (по сравнению с метотрексатом и циклофосфаном) оказывает более ранний положительный эффект.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Бронхиолит во время МСКТ выявлен у 29,5% некурящих больных РА, а клиническими методами признаки бронхиолита обнаружены почти в 2 раза реже (только у 15,4% больных РА в целом или у 52,2% больных РА с МСКТ-признаками бронхиолита).

2. Имеется связь развития ревматоидного бронхиолита с принадлежностью больных к мужскому полу, молодым возрастом дебюта РА, наличием ревматоидных узелков и высокими уровнями DAS28, РФ и АЦЦП; и отсутствие этой связи - с возрастом больных и длительностью заболевания.

3. Показатель СПАВЛ при ревматоидном бронхиолите отражает наличие и выраженность воспалительных иммунологических нарушений, что может быть использовано как показание для проведения иммунодепрессивной терапии БПВП и ГИБП.

4. При проведении базисной иммунодепрессивной противовоспалительной терапии у больных ревматоидным бронхиолитом ритуксимаб (по сравнению с метотрексатом и циклофосфаном) обладает более выраженным и ранним положительным эффектом.

**Личный вклад соискателя.** При выполнении исследований автором лично проведён сбор, анализ и систематизация литературных данных. Автор проводил набор пациентов, сбор клинических данных, осуществлял их анализ и обобщение.

При личном участии автора выполнены запланированные клинические исследования, статистическая обработка материала диссертации и написание статей.

**Апробации результатов диссертации.** Материалы диссертационной работы доложены на: I съезде ревматологов Узбекистана (Ташкент, 2016); Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2019, 2020, 2023); II съезде ревматологов Узбекистана (Ташкент, 2018); IV Евразийском конгрессе ревматологов, (Москва, 2018); V съезде врачей общей практики (семейных врачей) России (Киров, 2018); международной научно-практической конференции ученых Андижанского государственного института Республики

Узбекистан, (Андижан, 2018); научно-практической конференции врачей Ошской межобластной клинической больницы (Ош, 2018); 2-м международном форуме врачей общей практики (семейных врачей) (Н. Новгород, 2019); II конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2019); Всероссийском конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Москва, 2019); международной научно-практической конференции ученых Ошского государственного университета (Ош, 2019); конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» (Душанбе, 2019); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 2019); V Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2020); международной научно-практической конференции ученых Кыргызско-Российского университета (Ош, 2021); международной научно-практической конференции «Современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению» (Ташкент, 2022); ежегодной международной научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» (Бишкек, 2022, 2023, 2024); VI Евразийском конгрессе ревматологов (Алматы, 2022); международной школе ревматологов (Шымкент, 2022, 2023); международной научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 2022); V конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2022); I межвузовской научно-практической конференции «Диалоги о внутренней медицине» (КРСУ, Бишкек, 2023); объединенном конгрессе кардиологов и международном симпозиуме «Медицина шелкового пути» (Бишкек, 2023); международной научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы ревматологии» (Ташкент, 2024); симпозиуме APLAR-2024 и 7-м конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2024).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** Основные положения диссертации отражены в 9 научных статьях, которые опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных НАК ПКР, из них 4 статьи с импакт фактором не ниже 0,1.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы методологии и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников и приложений. Работа иллюстрирована 9 таблицами. Библиографический список состоит из 235 источника русскоязычных и иностранных авторов, включает собственные статьи соискателя и приложений.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** представлена актуальность темы исследования, отмечены цель и задачи, дана новизна работы и практическая значимость, а также

основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Глава 1. «Обзор литературы».** Проведен тщательный обзор литературы, посвященный частоте встречаемости и клинико-иммунологическим особенностям бронхиолита при ревматоидном артрите, а также спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов в клинике и терапии ревматоидного бронхиолита. Дана характеристика методов диагностики ревматоидного бронхиолита. Проведен подробный анализ эффективности различных видов лечения ревматоидного бронхиолита.

## **Глава 2. «Методология и методы»**

**Объект исследования:** больные ревматоидным артритом 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.

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

**2.1 Контингент исследованных лиц.** Исследование провели у 156 некурящих больных с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010).

Основную группу исследования составили 46 больных РА с КТ-признаками бронхиолита, а сравнительную группу - 110 больных РА без КТ-признаков бронхиолита. Дополнительную сравнительную группу составили больные ОА с сопутствующим бронхиолитом (n=29) и хроническим бронхиолитом (ХБ) без РА и ОА (n=38).

Как было указано выше, для выполнения цели и задач диссертационной работы в качестве основной группы исследованы 46 больных РА с бронхиолитом, при этом ревматоидный бронхиолит определяли на основании КТ-признаков и общепринятых клинических и инструментальных методов диагностики бронхиолита.

Исследование проводилось у больных РА с бронхиолитом, получавших стационарное и амбулаторное лечение на базе специализированного ревматологического отделения Ошской межобластной объединенной клинической больницы.

Критериями включения больных РА с бронхиолитом в исследование явились: активная стадия болезни; наличие клинических и лабораторных признаков, соответствующих I, II или III степеням активности, лечение больных базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в сочетании с НПВП или ГКС в зависимости от степени активности, а также информированное согласие больного.

Критериями исключения больных РА с бронхиолитом из исследования были: бронхит (бронхиолит) курильщика, ремиссия болезни, невозможность выполнения условий исследования, отказ пациента.

Все больные РА с бронхиолитом, включенные в исследование, в зависимости от проводимой терапии были разделены на 3 (три) группы, получавшие в качестве базисного препарата метотрексат, циклофосфамид или ритуксимаб.

## **2.2 Методы исследования больных РА с бронхиолитом.**

### **2.2.1 Клинические методы исследования больных РА с бронхиолитом.**

Клиническое обследование больных включало в себя сбор жалоб, анамнестических данных и объективного осмотра больных с определением антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела), оценку выраженности поражения периферических суставов, функционального статуса больных, качества жизни пациента, стандартных клинических и инструментальных методов диагностики бронхиолита. Всем больным РА оценивали активность ревматоидного артрита по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28).

Оценку выраженности клинических признаков поражения периферических суставов при РА с бронхиолитом определяли путем выявления следующих 4 (четырёх) параметров:

1) боль в суставах по ВАШ в миллиметрах (оценивалась больным по 100 мм шкале в зависимости от выраженности боли на момент опроса, при этом 0 – отсутствие боли, а 100 мм – максимальная боль;

2) число болезненных суставов определяли путем арифметического подсчета числа болезненных суставов;

3) число припухших суставов, определяли путем подсчета количества припухших суставов;

4) выраженность энтезопатии по ВАШ в миллиметрах выявляли, как указано выше.

Оценку выраженности клинических признаков поражения периферических суставов проводили для определения степени активности болезни суставного синдрома и контроля влияния лечения на динамику суставного синдрома у больных РА с бронхиолитом.

Оценку выраженности клинических признаков ревматоидного бронхиолита проводили для определения степени выраженности и контроля влияния лечения на динамику бронхиолита у больных РА проводили общепринятых клинических методов выявления симптомов поражения дыхательной системы: определили число дыхания, пальпация грудной клетки, аускультация легких для выявления наличие сухих и влажных хрипов, определили насыщенность сатурации крови.

Из обследованной группы исключались больные РА с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ,

эмфизема легких, рак легкого и т.д.) и другими видами ревматическими аутоиммунными системными заболеваниями, а также пациенты РА, имеющие длительный контакт с вредными (токсическими для легких) веществами и перенесшие лучевую терапию.

**2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования.** Для выполнения целей и задач диссертации нами были проведены следующие лабораторные методы исследования больных РА с бронхиолитом: общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и анализ мокроты, определение С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов G (IgG), ревматоидного фактора (РФ), антител к циркулирующим цитруллированным пептидам (АЦЦП).

Определение СРБ, IgG, РФ и АЦЦП проводили иммуноферментным анализом (ИФА).

Проводились следующие инструментальные методы исследования: рентгенологическое исследование суставов и органов грудной клетки, электро- и эхокардиографические исследования сердца, функции внешнего дыхания на Нейрософт Спиро-Спектр, а также МСКТ легких, проводимое на аппарате Hitachi Eclis 16x (0,5–1 мм).

**2.2.3 Определение спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ).** Лимфоциты выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной антикоагулянтом, на градиенте плотности 1,007 г/см<sup>3</sup> верографин-фиколл. Градиент готовили, смешивая одну часть 76% раствора верографина с четырьмя частями фикола. Смесь оставляли при комнатной температуре. Из локтевой вены брали 5 мл крови, добавляя гепарин (20 ед/мл крови) или 0,1 мл 5% раствора ЭДТА на 1 мл крови для предотвращения свертывания. Цельную стабилизированную кровь (4 мл) аккуратно наслаивали на градиент и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 30 минут. Мононуклеарные клетки отсасывали с границы раздела фаз, дважды отмывали средой 199 при 1000 об/мин в течение 5 минут и ресуспендировали в растворе питательной среды. Пролиферативную функцию лимфоцитов исследовали в монослойных культурах на предметных стеклах. Наносили каплю суспензии лимфоцитов на два стекла (контроль и опыт), инкубировали 3-5 минут, смывали неприлипшие клетки средой 199. Стекла с монослоем лимфоцитов помещали в камеры для культивирования с полной питательной средой (ППС). В обе культуры добавляли В-клеточный митоген (ЛПС 5 мпд/мл), контрольную культуру помещали в холодильник при 4°C, опытную культуру - в термостат при 37°C. Камеры инкубировали 2 часа, после чего стекла ополаскивали в физиологическом растворе и фиксировали в 70% этаноле. Мазки окрашивали 0,001% акридиновым оранжевым (АО) по R.Rigler, промывали в цитратном буфере и флюориметрировали методом КЦФ. Флюоресценцию измеряли на микроскопе ЛЮМАМ-ИЗ с фотометрической приставкой ФМЭЛ-1, регистрируя интенсивность на ФЭУ-39А. Измерения

флюоресценции проводили в областях 640 нм (РНК) и 530 нм (ДНК), выражая результаты как соотношение Ф640/Ф530 (параметр А). Показатель СПАВЛ рассчитывали по формуле:  $СПАВЛ = (A_{\text{контроль}}/A_{\text{опыт}}) \times 100$ . СПАВЛ 125 усл. ед. и более считался положительным результатом.

**2.2.4 Статистическая обработка полученных результатов** проводилась с помощью методов вариационной статистики на персональном компьютере IBM PC/XT с применением стандартных статистических EXCEL 5,0 и STATISTICA 6,0 программ с вычислением средней арифметической (М), среднеквадратичного отклонения (δ), средней ошибки средней арифметической (m), коэффициента достоверности (t-критерий Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Глава 3. «Результаты собственных исследований и их обсуждение»

**3.1 Частота развития и клинико-иммунологические особенности бронхоолита при ревматоидном артрите.** Всем больным РА предварительно проводили КТ легких для диагностики бронхоолита.

У одного и то же больного РА выявлялись от 1 (одного) до 3 (трех) вышеуказанных КТ-признаков бронхоолита. При этом, в целом КТ-признаки бронхоолита обнаруженные у 46 (29,5%) пациентов РА представлены в таблице 3.1

Таблица 3.1 – Встречаемость КТ-признаков бронхоолита у больных РА (n=156)

Вид КТ-признака	Частота обнаружения	
	n	%
Прямые признаки бронхоолита (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками»)	15	9,6
Косвенные признаки бронхоолита (участки «мозаичной перфузии» и феномен «воздушной ловушки»)	13	8,3
Утолщение стенок дистальных бронхов	19	12,2
Деформация просвета дистальных бронхов	18	11,5
Бронхоэктазы	6	3,9
Всего	46	29,5

При этом «прямые» признаки бронхоолита (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками») выявлены у 15 (9,6%), «косвенные» признаки бронхоолита (участки «мозаичной перфузии», феномен «воздушной ловушки») обнаружены у 13 (8,3%), утолщение стенок дистальных бронхов определены у 19 (12,2%), деформация просвета бронхов выявлены у 18 (11,5%) и бронхоэктазы обнаружены у 6 (3,9%) больных РА.

По данным клинических методов исследования кашель выявлен у 22 (14,1%), отхождение мокроты определено у 19 (12,2%), одышка определена у 20 (12,8%), сухие и/или влажные хрипы обнаружены у 8 (5,1%) и снижение показателей ОФВ<sub>1</sub>

и МСВ ниже 80% от должной выявлены у 17 (10,9%) больных РА. Так как у одного и того же пациента наблюдались от 1 до 4 перечисленных признаков, то в целом в группе больных РА клинические симптомы бронхолита обнаружены в 24 (15,4%) случаев, как представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Частота встречаемости клинических симптомов бронхолита у больных РА (n=156) и у пациентов РА с КТ-признаками бронхолита (n=46)

Клинический симптом бронхолита	Частота обнаружения	
	n	%
Кашель	22	14,1 (47,8)
Отхождение мокроты	19	12,2 (41,3)
Одышка	20	12,8 (43,5)
Сухие и влажные хрипы	8	5,1 (17,4)
Снижение ОФВ <sub>1</sub> ниже 80% от должной	17	10,9 (37,0)
Снижение МСВ ниже 80% от должной	17	10,9 (37,0)
<b>Всего</b>	<b>24</b>	<b>15,4 (52,2)</b>

*Примечание: в скобках у пациентов с КТ-признаками бронхолита.*

Но при этом, у больных РА с КТ-признаками бронхолита кашель обнаружен в 22 (47,8%), отхождение мокроты - в 19 (41,3%), одышка - в 20 (43,5%), сухие и/или влажные хрипы – в 8 (17,4%) и снижение показателей ОФВ<sub>1</sub> и МСВ ниже 80% от должной - в 17 (37,0%) случаев. С учетом того, что у одного и того же больного наблюдались от 1 до 6 перечисленных признаков, то в целом клинические симптомы бронхолита выявлены у 24 (52,2%) больных РА с КТ-признаками ревматоидного бронхолита.

У больных РА с КТ-признаками бронхолита проводили изучение факторов риска бронхолита.

КТ-признаки бронхолита выявлены у 38,2% больных РА мужского пола и у 27,1% пациентов женского пола, т.е. у мужчин достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) обнаружены симптомы ревматоидного бронхолита.

Средний возраст больных РА с КТ-признаками бронхолита составил  $45,7 \pm 2,6$  лет, а у больных РА без КТ-признаков бронхолита -  $48,2 \pm 2,5$  лет, т.е. достоверных различий не было ( $p > 0,05$ ).

У больных ранним РА (продолжительностью болезни до 2-х лет) КТ-признаки ревматоидного бронхолита обнаружены в 27 (40,3%) случаев, а у больных развернутым РА (продолжительностью болезни более 2-х лет) в 19 (21,3%) случаев, т.е., при раннем РА встречаемость КТ-признаков бронхолита достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем при развернутом РА. Ревматоидные узелки обнаружены у 37,0% больных с КТ-признаками ревматоидного бронхолита,

что достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем у больных РА без КТ-признаков бронхиолита (19,1%) таблица 3.3.

Таблица 3.3 – Частота обнаружения факторов риска бронхиолита у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия КТ-признаков этой патологии

Фактор риска	РА с КТ-признаками бронхиолита (n=46)	РА без КТ-признаков бронхиолита (n=110)	p
Мужчины / женщины, n (%)	13 (38,2%) / 33 (27,1%)	21 (61,8%) / 89 (72,9%)	<0,05
Возраст больного (годы), M±m	45,7±2,6	48,2±2,5	>0,05
Ранний РА / Развернутый РА, n (%)	27 (40,3%) / 40 (59,7%)	19 (21,3%) / 70 (78,7%)	<0,05
Наличие ревматоидных узелков, 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
АЦЦП+, n (%)	46 (100%)	87 (71,3%)	<0,05

*Примечание: p – разница между группами больных РА с наличием и без КТ-признаков бронхиолита.*

Уровень DAS28 у больных РА с КТ-признаками бронхиолита был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов РА без КТ-признаков бронхиолита ( $6,2 \pm 0,65$  баллов и  $4,5 \pm 0,48$  баллов соответственно).

РФ и АЦЦП выявлены у 100% больных РА с КТ-признаками бронхиолита, что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов РА без КТ-признаков бронхиолита (68,9% и 71,3 % соответственно).

Как видно из таблицы 3.4, III степень активности болезни выявлена у 40 (87,0%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита и лишь у 58 (52,7%) больных РА без КТ-признаков бронхиолита.

Полиартрит обнаружен у 42 (91,3%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита и только у 89 (80,9%) больных РА без КТ-признаков бронхиолита.

Положительный тест «поперечного сжатия» суставов определен у 39 (84,8%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита и всего лишь у 76 (69,1%) больных РА без КТ-признаков бронхиолита.

Утренняя скованность суставов более 2-х часов установлена у 35 (76,1%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита и только у 64 (58,2%) больных РА без КТ-признаков бронхиолита (таблица 3.4).

Ослабление силы сжатия кистей выявлено у 38 (82,6%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита и лишь у 71 (64,5%) больных РА без КТ-признаков бронхиолита (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Встречаемость некоторых клинико-лабораторно инструментальных признаков основной болезни у больных РА с КТ-признаками бронхоолита и без него

Характеристика больных	Больные РА с КТ-признаками бронхоолита (n=46)		Больные РА без КТ-признаков бронхоолита (n=110)	
	n	%	n	%
III степень активности	40	87,0	58	52,7
Полиартрит	42	91,3	89	80,9
Положительный тест «поперечного сжатия» суставов	39	84,8	76	69,1
Утренняя скованность суставов более 2-х часов	35	76,1	64	58,2
Ослабление силы сжатия кистей	38	82,6	71	64,5
Болевая контрактура суставов	30	65,2	49	44,5
Системные проявления, в т.ч.:	41	83,6	32	29,1
ревматоидные узелки	33	71,8	20	18,2
общие симптомы (лихорадка т.д.)	29	63,0	18	16,4
висцериты	24	52,2	13	11,8
Повышение СОЭ	44	95,7	86	78,2
Повышение уровня СРБ	46	100	79	71,8
Повышение уровня ЦИК	42	91,3	67	60,9
Повышение уровней IgG	39	84,8	68	61,8
РФ в сыворотке крови	46	100	89	80,9
АЦЦП в сыворотке крови	46	100	91	82,7
Эрозии костей на R суставов	40	87,0	69	62,7
Костный отек на МРТ суставов	46	100	83	75,5
Эрозии костей на МРТ суставов	46	100	88	80,0

Болевая контрактура суставов обнаружена у 30 (65,2%) больных РА с КТ-признаками бронхоолита и только у 49 (44,5%) больных РА без КТ-признаков бронхоолита.

Системные проявления определены у 41 (83,6%), в том числе ревматоидные узелки - у 33 (71,8%), общие симптомы (лихорадка, похудание и т.д.) - у 29 (63,0%) и висцериты - у 24 (52,2%) больных РА с КТ-признаками бронхоолита и соответственно всего лишь у 32 (29,1%), 20 (18,2%), 18 (16,4%) и 13 (11,8%) больных РА без КТ-признаков бронхоолита.

Повышение СОЭ, СРБ, ЦИК и IgG выявлено соответственно у 44 (95,7), 46 (100%), 42 (91,3%) и 39 (84,8%) больных РА с КТ-признаками бронхоолита и лишь соответственно у 86 (78,2), 79 (71,8%), 67 (60,9%) и 68 (61,8%) больных РА без КТ-

признаков бронхиолита. РФ и АЦЦП соответственно обнаружены у 46 (100%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита и лишь соответственно у 89 (82,7) и 91 (82,7%) больных РА без КТ-признаков бронхиолита.

Эрозии костей на рентгенограмме, костный отек и эрозии костей на МРТ суставов соответственно обнаружены у 40 (87,0%) и 46 (100%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита и лишь соответственно у 69 (62,7), 83 (75,5%) и 88 (80,0%) больных РА без КТ-признаков бронхиолита.

Длительность утренней скованности у больных РА с КТ-признаками бронхиолита ( $155,6 \pm 14,9$  мин) было достоверно больше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с РА без КТ-признаков бронхиолита ( $102,1 \pm 13,8$  мин) таблица 3.5.

Таблица 3.5 – Выраженность избранных симптомов основной болезни у больных РА с КТ-признаками бронхиолита и без него ( $M \pm m$ )

Признаки	Больные РА с КТ-признаками бронхиолита (n=46)	Больные РА без КТ-признаков бронхиолита (n=110)	t; p
Длительность утренней скованности (мин)	$155,6 \pm 14,9$	$102,1 \pm 13,8$	$t=2,6; p<0,01$
Интенсивность боли в суставах (ВАШ в мм)	$54,9 \pm 2,9$	$42,1 \pm 3,8$	$t=2,7; p<0,01$
Число болезненных суставов	$18,3 \pm 1,9$	$11,2 \pm 2,7$	$t=2,4; p<0,05$
Число припухших суставов	$13,2 \pm 1,8$	$7,9 \pm 1,5$	$t=2,3; p<0,05$
DAS28	$7,2 \pm 1,3$	$3,0 \pm 1,4$	$t=2,2; p<0,05$
СОЭ, 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	$72,1 \pm 6,4$	$50,4 \pm 5,6$	$t=2,6; p<0,01$
АЦЦП, Ед/мл	$84,8 \pm 6,9$	$62,7 \pm 7,7$	$t=2,1; p<0,05$

*Примечание: t; p – разница между группами больных РА с наличием и без КТ-признаков бронхиолита.*

У больных РА с КТ-признаками бронхиолита интенсивность боли в суставах ( $54,9 \pm 2,9$  мм по ВАШ) было достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхиолита ( $42,1 \pm 3,8$  мм по ВАШ).

Число болезненных суставов у больных РА с КТ-признаками бронхиолита было достоверно больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхиолита ( $18,3 \pm 1,9$  против  $11,2 \pm 2,7$ ).

Число припухших суставов у больных РА с КТ-признаками бронхиолита ( $13,2 \pm 1,8$ ) было достоверно больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхиолита ( $7,9 \pm 1,5$ ).

У больных РА с КТ-признаками бронхоолита показатель DAS28 ( $7,2 \pm 1,3$ ) было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхоолита ( $3,0 \pm 1,4$ ).

Уровень СОЭ у больных РА с КТ-признаками бронхоолита ( $39,1 \pm 3,9$  мм/ч) было достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхоолита ( $26,2 \pm 3,5$  мм/ч).

У больных РА с КТ-признаками бронхоолита значение СРБ ( $22,5 \pm 2,7$  мг/мл) было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхоолита ( $12,8 \pm 3,1$  мг/мл).

Уровень IgG у больных РА с КТ-признаками бронхоолита ( $25,6 \pm 3,7$  г/л) было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхоолита ( $13,7 \pm 3,3$  г/л).

У больных РА с КТ-признаками бронхоолита ( $72,1 \pm 6,4$  МЕ/мл) значение РФ было достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхоолита ( $50,4 \pm 5,6$  МЕ/мл).

Уровень АЦЦП у больных РА с КТ-признаками бронхоолита ( $84,8 \pm 6,9$  Ед/мл) было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными РА без КТ-признаков бронхоолита ( $62,7 \pm 7,7$  Ед/мл).

**3.2 Спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом с бронхоолитом.** Уровень СПАВЛ у больных РА с КТ-признаками бронхоолита был достоверно выше, чем у больных ОА с сопутствующим бронхоолитом ( $t=4,9$ ;  $p < 0,001$ ), хроническим бронхоолитом без ОА и РА ( $t=4,7$ ;  $p < 0,001$ ) и что очень важно у больных РА без бронхоолита ( $t=3,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Положительный результат СПАВЛ обнаружен у 100% больных РА с КТ-признаками бронхоолита, что значительно выше, чем у больных ОА с сопутствующим бронхоолитом (17,2%) и хроническим бронхоолитом без ОА и РА (21,1%), а также выше, чем у больных РА без бронхоолита (85,5%).

При сравнении данных, у больных РА с КТ-признаками бронхоолита частота обнаружения положительного результата СПАВЛ была выше, чем выявление таких клинических признаков ревматоидного бронхоолита, как кашель (на 52,2%), отхождение мокроты (на 58,7%), одышка (на 56,5%), сухие и влажные хрипы (на 82,6%), снижение ОФВ<sub>1</sub> ниже 80% от должной (на 63,0%), снижение МСВ ниже 80% от должной (на 63,0%) и в целом клинических симптомов бронхоолита (на 47,8%).

При сравнении, у больных РА с КТ-признаками бронхоолита (см. таблицу 3.3) в сравнении с больными РА без КТ-признаков бронхоолита достоверность разницы уровня СПАВЛ ( $p < 0,001$ ) превышает достоверность отличий по таким показателям, как наличие ревматоидных узелков, ( $p < 0,05$ ) РФ и АЦЦП (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Уровни СПАВЛ в обследованных группах

Обследованные группы	n	M±m в усл. ед	Частота положительных результатов		t, p
			абс.ч	%	
ОА	29	122,9±6,3	5	17,2	t <sub>1</sub> =4,9; p <sub>1</sub> <0,001 t <sub>2</sub> =4,7; p <sub>2</sub> <0,001 t <sub>3</sub> =3,1; p <sub>3</sub> <0,05
ХБ	38	124,7±6,2	8	21,1	
РА без бронхиолита	110	141,3±5,4	94	85,5	
РА с бронхиолитом	46	165,7±5,9	46	100	

*Примечание:* за положительный результат СПАВЛ принято его значение равное 125 усл.ед. и более; t<sub>1</sub>, p<sub>1</sub> – разница по показателю СПАВЛ между группами больных РА с бронхиолитом и ОА с вторичным синовитом; t<sub>2</sub>, p<sub>2</sub> – разница по показателю СПАВЛ между группами больных РА с бронхиолитом и хроническим бронхиолитом; t<sub>3</sub>, p<sub>3</sub> – разница по показателю СПАВЛ между группами больных РА с бронхиолитом и без бронхиолита.

У больных РА с КТ-признаками бронхиолита частота обнаружения положительного результата СПАВЛ была выше, чем выявление таких классических признаков болезни, как полиартрит (на 8,7%), положительный тест «поперечного сжатия» суставов (на 15,2%), утренняя скованность суставов более 2-х часов (на 23,9%), ослабление силы сжатия кистей (на 17,4%), болевая контрактура суставов (на 34,8%), системные проявления (на 16,4), в т.ч., ревматоидные узелки (на 28,2%), общие симптомы (на 37,0%), висцериты (на 47,8%), повышение СОЭ (на 4,3%), ЦИК (на 8,7%) и IgG (на 15,2%), эрозии костей на R суставов (на 13,0%) таблицы 3.4.и 3.6. В то же время частота положительного результата СПАВЛ была одинаковой с частотой положительного результата таких показателей, как повышение уровня СРБ, РФ и АЦЦП в сыворотке крови, костный отек и эрозии костей на МРТ суставов.

**3.3 Корреляция показателя спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов с признаками ревматоидного артрита и ревматоидного бронхиолита.** Выявлена высокая корреляция показателя СПАВЛ с частотой обнаружения у больных РА на МСКТ таких признаков бронхиолита, как прямые признаки (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками») (r=0,60), косвенные признаки (участки «мозаичной перфузии» и феномен «воздушной ловушки») (r=0,58), утолщение стенок дистальных бронхов (r=0,69), деформация просвета дистальных бронхов (r=0,69) и КТ-признаков бронхиолита в целом (r=0,71).

Также у больных РА обнаружена высокая корреляция показателя СПАВЛ с наличием таких клинических признаков бронхиолита, как кашель (r=0,56), отхождение мокроты (r=0,54), сухие и влажные хрипы (r=0,47), Снижение ОФВ<sub>1</sub> ниже 80% от должной (r=0,57), снижение МСВ ниже 80% от должной (r=0,55) и клинических признаков бронхиолита в целом (r=0,62).

В то же время отмечена высокая корреляция показателя СПАВЛ у больных ревматоидным бронхиолитом с частотой обнаружения таких классических признаков РА, как полиартрит ( $r=0,66$ ), симметричный артрит ( $r=0,65$ ), тест «поперечного сжатия» пястнофаланговых суставов ( $r=0,56$ ), утренняя скованность ( $r=0,53$ ), артрит пястно-фаланговых суставов ( $r=0,61$ ), повышенные уровни СОЭ ( $r=0,59$ ), СРБ ( $r=0,63$ ), РФ ( $r=0,44$ ) и АЦЦП ( $r=0,68$ ) в сыворотке крови, эрозии костей на R суставов ( $r=0,56$ ), костный отек и эрозии костей на КТ суставов ( $r=0,69$  и  $r=0,68$ ).

Отмечена средняя коррелятивная связь показателя СПАВЛ с частотой обнаружения ослабления силы сжатия кистей ( $r=0,59$ ), артрита проксимальных межфаланговых суставов ( $r=0,59$ ) и повышенных уровней ЦИК ( $r=0,59$ ) и IgG ( $r=0,57$ ).

Значение СПАВЛ слабо коррелировал с частотой обнаружения у больных РА на МСКТ такого признака бронхиолита, как бронхоэктазы ( $r=0,34$ ) и с частотой обнаружения у больных РА такого клинического признака бронхиолита, как одышка ( $r=0,32$ ).

**3.4 Сравнительная эффективность метотрексата, циклофосфида и ритуксимаба при ревматоидном бронхиолите.** Как указано выше, все больные ревматоидным бронхиолитом, включенные в исследование, в зависимости от проводимой терапии были разделены на 3 (три) группы: 1-ая группа больных ( $n=28$ ) в качестве базисной терапии получали метотрексат подкожно 15-20 мг/нед, 2-ая группа больных ( $n=7$ ) - циклофосфамид 1000 мг в/в кап 1 раз в месяц и 3-ая группа больных ( $n=11$ ) - анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (Мабтера, Хофман ля Рош, Швейцария) в дозе 500 мг 2 раза с интервалом в 2 недели каждые 6 месяцев (на курс 4 инфузии в общей дозе 2000 мг).

Во всех 3-х группах больных базисную терапию проводили на фоне приема НПВП в стандартных дозах. Длительность лечения во всех 3-х группах составила 12 месяцев.

К концу 3-х месячной терапии, особенно к концу 6- и 12-ти месячного лечения, отмечено снижение КТ- и клинических признаков бронхиолита у всех 3-х групп больных ревматоидным бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат, циклофосфан и ритуксимаб (Мабтера). У больных ревматоидным бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат и циклофосфан, к концу 3-х месячной терапии отмечено недостоверное (в виде тенденции,  $p>0,05$ ), а к концу 6- и 12-ти месячного лечения - достоверное ( $p <0,05$ ) уменьшение коэффициентов ОФВ<sub>1</sub> и МСВ. А вот у больных ревматоидным бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения ритуксимаб (Мабтера) коэффициенты ОФВ<sub>1</sub> и МСВ уже к концу 3-х месячной терапии достоверно уменьшились ( $p <0,05$ ), а на фоне 6- и 12-ти месячного лечения – достоверность их уменьшения стало еще больше ( $p <0,01$ ).

На фоне 3-х месячной терапии, особенно на фоне 6- и 12-ти месячного лечения, у больных РА с бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат и ритуксимаб (Мабтера) отмечено достоверное ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) уменьшение выраженности суставного синдрома (длительность утренней скованности, интенсивность боли в суставах, число болезненных суставов, число припухших суставов и показатель DAS28). А вот у больных РА с бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения циклофосфан выявлено недостоверное (в виде тенденции,  $p > 0,05$ ) уменьшение выраженности всех признаков суставного синдрома.

В конце 3-х месячной терапии, особенно к концу 6- и 12-ти месячного лечения, отмечено достоверное ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) снижение 2-х лабораторных неспецифических показателей (СОЭ и СРБ) у всех 3-х групп больных ревматоидным бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат, циклофосфан и ритуксимаб (Мабтера).

В ходе 3-х месячной терапии, особенно 6- и 12-ти месячного лечения, у больных РА с бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат и ритуксимаб (Мабтера) отмечено достоверное ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ) снижение 2-х лабораторных специфических показателей (РФ и АЦЦП). А вот у больных ревматоидным бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения циклофосфан выявлено недостоверное (в виде тенденции,  $p > 0,05$ ) снижение 2-х лабораторных специфических показателей (РФ и АЦЦП).

Во всех 3-х группах больных РА с бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат, циклофосфан и ритуксимаб, показатель СПАВЛ достоверно снизился, но при этом в 1- и 2-ой группах пациентов (принимавших метотрексат и циклофосфан соответственно) только к концу 6- и 12-го месяца лечения, а в 3-ей группе больных (получавших ритуксимаб) отмечено достоверное снижение этого показателя уже к концу 3-х месячного лечения и продолжение этого снижения к концу 6- и 12-го месяцев лечения.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

1. У больных ревматоидным артритом отмечена относительно высокая частота обнаружения бронхиолита по результатам легких (29,5%) и низкая частота обнаружения клинических симптомов бронхиолита (только у 15,4% больных ревматоидным артритом в целом или у 52,2% больных с КТ-признаками бронхиолита), выявлена связь развития бронхиолита при ревматоидном артрите с мужским полом больных, ранним возрастом дебюта болезни, наличием ревматоидных узелков и высокими уровнями DAS28, ревматоидного фактора и антитела циклическим цитрулинированным пептидам, установлена ассоциация ревматоидного брохиолита с более высокой степенью воспалительной активности основной болезни.

2. Уровень спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ) выше нормы обнаружен у 100% больных ревматоидным артритом с бронхиолитом и было значительно выше, чем у больных ревматоидным артритом без бронхиолита (85,5%), остеоартрозом с сопутствующим бронхиолитом (21,1%) и хроническим бронхиолитом без остеоартроза и ревматоидного артрита (17,2%); у больных ревматоидным артритом с МСКТ-признаками бронхиолита положительный результат СПАВЛ определялся гораздо чаще, чем клинические признаки ревматоидного бронхиолита.

3. Отмечена коррелятивная связь показателя СПАВЛ у больных РА с бронхиолитом с МСКТ- и клиническими признаками бронхиолита ( $r=0,71$  и  $r=0,62$ ) и классическими параметрами ( $r=0,62$ ) РА и с такими лабораторными признаками, как повышенные уровни РФ и АЦЦП ( $r=0,63$  и  $r=0,68$ ) в сыворотке крови.

4. У больных ревматоидным артритом с бронхиолитом, получавших в качестве базисного лечения метотрексат и ритуксимаб, МСКТ- и клинические признаки бронхиолита, симптомы суставного синдрома, классические лабораторные параметры ревматоидного артрита (в том числе РФ, АЦЦП и предложенный нами СПАВЛ) достоверно снизились к концу 6- и 12-го месяцев лечения (а у больных, получавших ритуксимаб - уже к концу 3-х месячного лечения), а вот циклофосфан не оказал существенного влияния на симптомы суставного синдрома и классические лабораторные параметры ревматоидного артрита (РФ и АЦЦП).

5. Показатель СПАВЛ может быть использован в оценке эффективности базисной терапии у больных РА с бронхиолитом, наряду с общепринятыми классическими клинико-лабораторными показателями болезни: КТ- и клинические признаки ревматоидного бронхиолита, коэффициенты ОФВ1 и МСВ, признаки суставного синдрома, лабораторные признаки (СОЭ, СРБ, РФ и АЦЦП).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. У больных РА для диагностики ревматоидного бронхиолита необходимо применять МСКТ легких, диагностическая ценность которой выше более чем в 2 раза, чем выявление клинических симптомов бронхиолита.

2. У больных РА с бронхиолитом рекомендовано определение СПАВЛ для выявления наличия и степени воспалительной активности и для контроля эффективности проводимой базисной противовоспалительной терапии ревматоидного бронхиолита.

3. В лечение ревматоидного артрита рекомендуется применение ритуксимаба, так как этот препарат обладает наиболее выраженным и ранним эффектом.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Салиева Р. Ш. 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. Салиева Р. Ш. 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.] // Здоровоохранение 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. Салиева Р. Ш. 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. – 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.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57912728500>

**Салиева Рана Шербаевнанын «Ревматоид артриндеги 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 максаты:** Ревматоиддик артритиндеги бронхиолит менен жабыркаган пациенттеринде 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 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 АЦЦП жогорку деңгээли менен байланыштуу. В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик активдүүлүгү (СПАВЛ) 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. СПАВЛ 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 сламатыкты 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).

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

**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.

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

**Полученные результаты исследования и их научная 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).

**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.

**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 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.



Тираж 50 экз. Бумага офсетная.  
Формат бумаги 60 х 90/16. Объем 1,5 п. л.  
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»  
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92