

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПАНИНА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ КОМОРБИДНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА, ТИРЕОИДНОЙ И РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

3.1.18. внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Недогода Сергей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

Белан Элеонора Борисовна

ВОЛГОГРАД –2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЗНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Актуальные аспекты проблемы коморбидности.....	14
1.2. Современные подходы к диагностике и лечению коморбидных заболеваний.....	19
1.3. Выбор модели иммуноопосредованной коморбидной патологии диссертационного исследования.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Характеристика клинических наблюдений.....	39
2.2 Методы диагностики и лечения.....	51
2.2.1 Методы исследования.....	51
2.2.2 Методы лечения.....	59
2.3 Оценка достоверности результатов и систематических рисков, связанных с особенностями дизайна и методов диссертационного исследования.....	63
ГЛАВА 3. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА КАК КОМОРБИДНОГО ИММУНООПОСРЕДОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	70
3.1 Систематический обзор доказательной базы по проблеме аллергического ринита как коморбидного заболевания.....	70
3.2 Оценка клинической эффективности АСИТ и базисной терапии у больных аллергическим ринитом в условиях иммуноопосредованной коморбидности.....	82

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ХАРАКТЕР ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ (АЛЛЕРГИЧЕСКИХ) РЕАКЦИЙ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	96
4.1 Изучение взаимосвязи тиреоидного статуса и гуморального иммунитета у пациентов с патологией щитовидной железы.....	96
4.2 Возможность предупреждения развития и прогрессирования патологии щитовидной железы при применении иммуноопосредованных методов лечения аллергических заболеваний.....	111
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....	131
5.1 Базисное лечение аллергического ринита у пациентов с ревматоидным артритом.....	132
5.2 Изучение особенностей иммуноопосредованной коморбидности заболеваний ЖКТ, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i> , и аллергических заболеваний.....	147
ГЛАВА 6. СИНДРОМ ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ КОМОРБИДНОСТИ.....	165
6.1 Особенности диагностики и течения хронических рецидивирующих назофарингитов в условиях иммуноопосредованной коморбидности.....	165

6.2	Особенности иммунологической реактивности у коморбидных пациентов с хроническим назофарингитом и аллергическим ринитом.....	175
6.3	Использование некоторых комбинированных препаратов (инозин пранобекс) в условиях респираторной иммуноопосредованной коморбидности.....	187
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		201
7.1	Рассмотрение и обсуждение полученных результатов с позиции континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний.....	201
7.2	Особенности формирования комплексных многофакторных синдромов при иммуноопосредованных коморбидных заболеваниях.....	209
7.3	Возможности узловой (HUB) терапии при коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях.....	228
7.4	Узловая (HUB) терапия как фактор развития ятрогенной коморбидности у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями.....	238
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		253
ВЫВОДЫ.....		288
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		292
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		294
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		296
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ.....		336

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Необходимость изучения коморбидных состояний, объединенных едиными механизмами развития (Ширинский 2014; Гудков, Коновалов 2015; Пузырев 2015), в современной клинической практике не вызывает сомнений. Связано это с тем, что сочетание клинических проявлений нескольких заболеваний вызывает значительные трудности в диагностике, а также влияет на эффективность проводимого лечения.

Коморбидность среди пациентов в различных странах в зависимости от географического расположения и уровня экономического развития, а также демографических характеристик колеблется в широком диапазоне, доходя до уровня 50 % - 77 % (Akinyemiju et al. 2016, Violán et al. 2016, Larsen et al. 2017). В Российской Федерации частота встречаемости коморбидных состояний также варьирует, достигая у определенных групп населения показателя 94,2 % (Вёрткин и Скотников, 2009). Кроме того, имеется неблагоприятная тенденция роста коэффициента коморбидности в отдельных областях Российской Федерации (Митрофанов с соавт., 2013).

Лечение больных с коморбидными заболеваниями сопряжено со значительным увеличением расходования материальных средств (Thavorn et al. 2017), что требует поиска новых путей по оптимизации работы всей системы здравоохранения, особенно в условиях дефицита бюджетов всех уровней.

Обобщение результатов фундаментальных и клинических исследований последних двух десятилетий позволило создать представление о так называемых иммуноопосредованных заболеваниях (Ильина и Гудима, 2004, 2005). Группа иммуноопосредованных заболеваний на первый взгляд кажется несвязанной, в основном из-за того, что они вовлекают в патологический процесс разные системы органов и характеризуются значительным многообразием клинических проявлений. Вместе с тем, на современном этапе развития медицинской науки все эти разнородные заболевания объединены в рамках единой системы взглядов о повреждающем действии

на клетки и ткани организма различных иммунопатологических реакций, что обуславливает необходимость их изучения в рамках учения о коморбидности.

Важным и недостаточно изученным является вопрос взаимного влияния друг на друга иммуноопосредованных заболеваний, при которых реализуются различные иммунопатологические механизмы, а в патологический процесс вовлекаются различные системы (респираторный, желудочно-кишечный тракт, эндокринная система) (Арефьева, 2017). При этом активация различных звеньев иммунной системы вследствие проведения лечебных мероприятий может улучшить течение одного иммуноопосредованного заболевания, но при этом усугубить течение другого или спровоцировать его развитие. Особый интерес представляет формирование в процессе развития иммуноопосредованной коморбидности комплексных многофакторных синдромов, которые являются отражением сути происходящих патологических процессов.

На современном этапе развития медицинской науки при исследовании различных коморбидных заболеваний необходимо использовать комплексный подход, основанный на оценке не только клинической составляющей, но и определяющих её патогенетических и молекулярно-генетических изменений, обуславливающих поражение нескольких органов – мишеней (Ширинский 2014). Такой подход может быть реализован в рамках системы взглядов о едином континууме. Считается, что основы современной концепции континуума как непрерывной цепи последовательных патологических изменений впервые были сформулированы применительно к сердечно-сосудистым заболеваниям (Dzau, Braunwald 1991). В дальнейшем этот конструктивный принцип был использован и при изучении других внутренних заболеваний, в частности, были сформулированы кардиометаболический, кардиоренальный и цереброкардиоренальный континуумы (Недогода 2006, Nakagawa et al 2016). Были установлены связи между хроническим воспалением в дыхательных путях и прогрессированием атеросклеротического процесса в сосу-

дистой стенке (Куценко, Чучалин 2014) и сформулировано понятие об аллергическом (атопическом) марше как о развитии и прогрессировании различных аллергических заболеваний в течение всей жизни пациента (Хаитов, Ильина 2009).

Однако этот научный подход практически не реализован в отношении иммуноопосредованных заболеваний, обусловленных различными иммунопатологическими процессами. О важности изучения коморбидных иммуноопосредованных заболеваний с позиции общности объединяющего их единого континуума также свидетельствует тот факт, что коморбидные иммуноопосредованные состояния явно недооценены среди врачей общей практики (Gough et al. 2015; Larsen et al. 2017; Ziyab 2017), поскольку выявляемость этих болезней не соответствует степени распространенности среди общей популяции населения в различных странах (Meltzer et al. 2012; Vaptist и Nyenhuis 2016). Кроме того, действительная заболеваемость некоторыми иммуноопосредованными заболеваниями значительно выше цифр официальной статистики как в Российской Федерации, так и в других странах (Ильина 1996, Биличенко, Балдуева 2006, Pols et al. 2017).

Степень научной разработанности проблемы

Несмотря на то, что на современном этапе развития медицинской науки проблема коморбидности является предметом многочисленных диссертационных исследований, степень научной разработанности и изученности иммуноопосредованных болезней в клинике внутренних болезней остается недостаточной. Особенности диагностики и лечения коморбидных иммуноопосредованных заболеваний практически не исследованы с точки зрения единого континуума. Требуют детальной оценки корреляционные связи между универсальными патологическими процессами, обуславливающими поражение органов-мишеней, и особенностями клинического проявления конкретного фенотипа заболеваний. Характерное для коморбидности как явления одновременное использование множества лекарственных средств и лечебных процедур (полифармация или полипрагмазия) далеко не всегда приводит к выздоровлению пациента (Ширинский 2014, Пузырев 2015), что определяет необходимость изучения новых подходов в лечении коморбидных им-

муноопосредованных заболеваний, которые заключаются в смене парадигмы лечения с болезнь-ориентированного подхода на персонализированный (Дедов с соавт. 2012; Петров с соавт. 2016). В рамках холистического подхода также необходимо оценить возможности узловой (HUB) терапии (Ширинский 2014) в лечении коморбидных иммуноопосредованных заболеваний.

Цель исследования

Обоснование подходов к решению проблемы оптимизации диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у больных с различной терапевтической патологией.

Задачи исследования:

1. Обосновать выбор заболевания - модели коморбидной иммуноопосредованной патологии с помощью проведения аналитического научного исследования (систематического обзора).
2. Изучить взаимосвязь тиреоидного статуса и параметров гуморального иммунитета у пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью, определить влияние тиреоидного статуса на развитие иммунопатологических реакций.
3. Изучить особенности возрастных различий параметров тиреоидного статуса у пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью.
4. Изучить влияние специфических патогенетических методов терапии аллергических заболеваний (АСИТ) на тиреоидный статус пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью.
5. Обосновать пути профилактики развития и прогрессирования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при проведении аллергенспецифической иммунотерапии пациентам с иммуноопосредованной коморбидностью.
6. Обосновать выбор оптимального метода лечения коморбидной иммуноопосредованной патологии у пациентов с ревматоидным артритом и с заболеваниями ЖКТ, ассоциированными с *helicobacter pylori*. Подтвердить эффективность стандартной базисной терапии коморбидных аллергических заболеваний у данной группы пациентов в условиях наличия противопоказаний к АСИТ.

7. Оценить влияние базисной терапии РА на течение коморбидного иммуноопосредованного заболевания (аллергического ринита).

8. Определить клинический портрет (фенотип) пациента с хроническими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей в условиях коморбидной иммуноопосредованной патологии. Оценить возможность применения препарата с комплексным противовирусным и иммуномодулирующим действием в условиях иммуноопосредованной коморбидности как метода узловой (HUB) терапии.

9. Проследить формирование комплексных многофакторных синдромов, возникающих в условиях иммуноопосредованной коморбидности, с использованием собственных данных и учетом пространства соответствующего континуума.

10. Оценить возможность применения в качестве узловой HUB-терапии базисной терапии ревматоидного артрита в группе коморбидных пациентов с сочетанием РА и АР; комплексной эрадикационной терапии в группе пациентов с крапивницей, ассоциированной с заболеваниями ЖКТ; препаратов инозина пранобекса в группе пациентов с хроническими назофарингитами.

Научная новизна

1. Впервые, в рамках аналитического научного исследования изучены доказательные особенности коморбидности на модели аллергического ринита как иммуноопосредованного коморбидного заболевания.

2. Впервые изучена эпидемиологическая характеристика частоты встречаемости и вариантов течения аллергического ринита как модели коморбидного иммуноопосредованного заболевания в крупном агропромышленном регионе.

3. Впервые концепция континуума иммуноопосредованной коморбидности рассмотрена применительно к заболеваниям щитовидной железы, ревматоидному артриту, хеликобактер-ассоциированным заболеваниям верхних отделов ЖКТ, рецидивирующим герпес-ассоциированным назофарингитам.

4. Получены новые сведения о корреляционных связях иммунопатологических процессов у пациентов с коморбидными аутоиммунными и аллергическими заболеваниями.

5. Получены новые данные об особенностях применения узловой (HUB) терапии при различных коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях, а именно об использовании в качестве HUB-терапии базисной терапии ревматоидного артрита, эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний ЖКТ, комплексной терапии респираторных заболеваний верхних дыхательных путей в условиях коморбидного аллергического заболевания.

6. Разработан новый способ профилактики возникновения и развития тиреоидной патологии при проведении аллергенспецифической терапии, заключающийся в мониторинге показателей тиреоидного статуса в процессе проведения АСИТ и прекращении АСИТ в случае превышения верхних границ референса по показателям антител к тиреоидным фракциям.

7. Сформировано понятие о пространстве и уровнях континуума иммуноопосредованных заболеваний, что расширяет понятийную базу коморбидных иммуноопосредованных заболеваний за счет введения в глоссарий континуума понятий «пространство континуума» и «уровень континуума».

Практическая ценность

1. Показано, что проведение АСИТ с использованием нескольких аллергенов достоверно повышает риск развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и требует особого наблюдения за пациентами, включающего мониторинг показателей тиреоидного статуса и динамическую оценку структуры щитовидной железы.

2. Разработан способ профилактики развития аутоиммунного тиреоидита при проведении АСИТ, заключающийся в мониторинге показателей тиреоидного статуса в процессе проведения АСИТ и прекращении АСИТ в случае превышения верхних границ референса по показателям антител к тиреоидным фракциям.

3. Показано, что базисная терапия некоторых иммуноопосредованных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита, значительно уменьшает выраженность

клинических проявлений аллергического ринита как коморбидного заболевания, что затрудняет его диагностику.

4. Показано, что эрадикационная терапия хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта достоверно уменьшает выраженность клинических проявлений коморбидных аллергических заболеваний.

5. Изучена эффективность препаратов инозина пранобекса у пациентов с подтвержденным хроническим респираторным назофарингитом вирусной этиологии; показано, что назначение препаратов данной группы достоверно уменьшает выраженность клинических проявлений коморбидного аллергического ринита.

6. Установлено, что в условиях противопоказаний для назначения патогенетической терапии (АСИТ) базисная терапия с применением барьерных средств, топических кортикостероидов, антигистаминных, антилейкотриеновых препаратов является эффективным средством контроля коморбидного АР.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При рассмотрении проблемы иммуноопосредованной коморбидности аллергический ринит может быть использован в качестве «модели иммуноопосредованной патологии» у больных терапевтического профиля.

2. Оптимизация диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у пациентов с заболеваниями респираторного, желудочно-кишечного тракта, тиреоидной и ревматической патологией может быть достигнута при условии учета взаимного влияния коморбидных заболеваний друг на друга.

3. В процессе развития коморбидной иммуноопосредованной патологии отмечается формирование комплексных многофакторных синдромов, основными вариантами взаимного влияния коморбидных заболеваний являются:

-синдром взаимного отягощения в течении заболеваний (63% наблюдений);

-развитие нового патологического состояния (заболевания) в результате проведения терапевтических мероприятий (8% наблюдений);

-синдром взаимной нейтрализации патологических процессов, характеризующих развитие различных коморбидных иммуноопосредованных заболеваний (29% наблюдений).

4. Назначение патогенетического лечения аллергических заболеваний (АСИТ) в ряде случаев требует особого контроля за тиреоидным статусом пациента. В случае применения трех этиологически значимых аллергенов отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня антител к тиреоглобулину до 29,1 (25,3-32,3).

5. Назначение основной (базисной терапии) при иммуноопосредованных заболеваниях влияет на течение коморбидного аллергического ринита.

Внедрение результатов исследования

Тема диссертации входила в план научных исследований ВолгГМУ. Настоящая работа явилась результатом внедрения современных подходов по лечению пациентов с коморбидными заболеваниями в практику работы ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2» и 89 различных медицинских организаций Волгоградской области, имеющих в своем составе амбулаторно-поликлинические подразделения. Основные моменты диссертации используются при чтении лекционного курса и проведения практических занятий со студентами ВолгГМУ, применяются при подготовке клинических ординаторов и аспирантов, обучающихся на кафедрах ИНМФО ВолгГМУ.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на научной конференции молодых ученых Волгоградского государственного медицинского университета (апрель 2004), IV научно-практической конференции врачей-аллергологов и терапевтов "Актуальные вопросы аллергологии" (сентябрь 2014), V научно-практической конференции врачей-аллергологов и терапевтов "Актуальные вопросы аллергологии" (октябрь 2015), научно-практической конференции «Проблемы респираторной медицины» (октябрь 2016), научно-практической конференции врачей-аллергологов

«Актуальные вопросы аллергологии» (ноябрь 2016), научно-практической конференции для аллергологов, терапевтов, педиатров: "Новые возможности в лечении аллергических заболеваний" (апрель 2017), научно-практической конференции для врачей аллергологов-иммунологов "Актуальные вопросы аллергологии" (май 2017), научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины и аллергологии» (апрель 2017), междисциплинарной научно-практической конференции "Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии" (октябрь 2017); II междисциплинарной школе «Аллергология и иммунология сегодня – проблемы и перспективы» (июнь 2018), X областной научно-практической конференции врачей аллергологов-иммунологов (в рамках специализированной межрегиональной выставки «Медицина и здравоохранение 2018», октябрь 2018), мультидисциплинарной школе «Аллергология и иммунология сегодня» (март 2019), научно-практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии» (октябрь 2019), V Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (октябрь 2020), научно-практической конференции «Пульмонология-сегодня и завтра» (ноябрь 2020).

Публикации

По теме диссертации имеется 48 публикаций, из них 31 опубликована в изданиях перечня ВАК, подана 1 заявка на изобретение.

Структура и объем работы

Работа изложена на 342 страницах печатного текста и содержит разделы: введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованной литературы и список публикаций. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами и 68 рисунками. Список литературы включает 383 литературных источника, из них 222 отечественных и 161 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальные аспекты проблемы коморбидности

О возможности возникновения нескольких различных заболеваний у одного пациента в клинической практике известно давно. При этом в последние годы практически все авторы отмечают неуклонный рост числа таких больных [156, 215, 265, 323].

Необходимо отметить, что в этой области медицины до настоящего времени не существует единой общепринятой терминологии и классификации, используемой для унификации информации о характере заболеваний и их взаимном влиянии [169, 215].

Как показал критический анализ литературных данных, в медицинской практике для общего обозначения наличия у одного пациента совокупности из нескольких заболеваний в настоящее время наиболее часто используются два термина – «коморбидность» [62, 141, 223, 251, 276, 296, 363]. Кроме того, некоторые авторы используют термины «полиморбидность» [107, 108, 343] и «полипатия» [153, 212].

Изначально был предложен термин «коморбидность», который происходит от двух латинских слов - «со» - вместе и «morbus» – болезнь. В одном из первых доказательных исследований по этой проблеме, выполненных профессором Йельского университета (США) Alvan R. Feinstein, автор определял коморбидность как «любой дополнительный диагноз, который существовал до или был выявлен во время клинического обследования пациента» [288]. Необходимо отметить, что работа Feinstein A. R., оказала значительное влияние на проведение исследований в клинической эпидемиологии, и в этом исследовании впервые в мировой медицинской практике на большом клиническом материале было статистически подтверждено негативное влияние факта сочетания нескольких различных заболеваний на прогноз и исход лечения.

В 1996 группа авторов из Нидерландов [271] в ходе обзора литературы выявила, что для определения сочетания нескольких патологий у одного пациента врачи в таких странах, как Германия [289] и Франция [348], стали использовать

термин «полиморбидность». В свою очередь, Van den Akker et al. [271] предложили свой термин – «мультиморбидность», который они обозначали как: «совпадение множественных хронических или острых заболеваний у одного человека».

Упомянутый ранее термин «полипатия» подразумевает болезненное состояние организма человека, обусловленное множеством патологических процессов их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как клинико-диагностические признаки и симптомы, синдромы и нозологические формы (единицы) [6, 213].

Позже появилось мнение, что коморбидностью следует считать наличие нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим процессом или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них, а мультиморбидность представляет собой наличие нескольких заболеваний, не связанных единым патогенезом [50,127,215]. Однако, считать такое разделение на коморбидность и мультиморбидность общепринятым и окончательным также не совсем правомочно, поскольку существуют вполне определенные нерешенные вопросы терминологии при определении нескольких нозологий у одного пациента, а коморбидность представляется более общим, многоплановым понятием по сравнению с термином мультиморбидность.

В диссертационной работе будет использоваться термин «коморбидность», поскольку именно он изначально [288] употреблялся в литературе при проведении клинических исследований по изучению особенностей течения и исходов лечения у пациентов с комплексом из нескольких заболеваний. Также необходимо отметить, что у большинства нозологий, рассматриваемых в рамках диссертационной работы, имеется совпадение во времени и отдельные схожие моменты этиопатогенеза, поскольку все они могут быть отнесены к так называемым иммуноопосредственным заболеваниям [78, 202], которые, несомненно, оказывают взаимное влияние друг на друга [201, 210, 222] и на общее состояние пациента, страдающего этими заболеваниями. Исходя из этих фактов и вышеописанных дефиниций, термин «коморбидность» представляется наиболее целесообразным для использования в диссертационной работе.

Оценка классификационных аспектов коморбидности также выявила множество нерешенных вопросов, связанных с унификацией информации о коморбидных заболеваниях. Van den Akker et al. [271] предложили выделять три типа мультиморбидности/коморбидности: простая, ассоциативная (неслучайная) и случайная.

Несколько ранее в своих работах Schellevis (1993) разделял коморбидность на четыре типа: конкурентную (не связанную едиными патофизиологическими изменениями), кластерную (характерную для определенных групп людей, отличных от общей популяции), причинную (общие патофизиологические механизмы развития патологии) и специфическую (особенности этиопатогенеза одного заболевания обуславливают появление ещё одной болезни) [350].

Кроме того, существует разделение на транссиндромальную коморбидность (сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов, патогенетически взаимосвязанных между собой) и транснозологическую коморбидность (сосуществование у одного пациента двух и/или более заболеваний, не связанных между собой патогенетически) [144].

Основываясь на анализе отечественной и зарубежной медицинской литературы, Власова с соавт. (2015) считают необходимым выделять причинную, осложненную, ятрогенную и неутонченную коморбидность [38]. При этом причинная коморбидность определяется авторами как вызванное единым патологическим агентом поражение различных органов и систем; осложненная коморбидность проявляется последовательно, в виде поражения органов-мишеней через определенный промежуток времени как результат (возможный исход) основного заболевания; ятрогенная коморбидность обуславливается вынужденным негативным воздействием той или иной медицинской процедуры на организм пациента. Неутонченная коморбидность имеет место при единых патогенетических механизмах развития заболеваний, однако её наличие подтверждается не только предположением клинициста, но и требует проведения дополнительных целенаправленных исследований [38].

В 2009 г. Беляловым Ф.И. были сформулированы и обоснованы основные принципы оценки коморбидности как явления [20]. Всего их двенадцать, все они

эмпирические, основанные на многолетней клинической практике, и заключаются в следующем. Коморбидные болезни встречаются часто, особенно у пожилых пациентов. Повышенная частота коморбидности не может объясняться только широкой распространенностью болезней (характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами). У пациентов с коморбидными заболеваниями состояние становится более тяжелым и ухудшается прогноз. Коморбидность необходимо учитывать при диагностике болезней. Лечение заболевания требует учета коморбидности (лекарственные препараты, используемые в лечении одного заболевания, могут быть противопоказаны при другом, учитывая сложный механизм действия). Лечение нескольких заболеваний предполагает учет взаимного влияния медикаментов. Коморбидные заболевания требуют значительного увеличения медицинских ресурсов. Повышение числа медикаментов увеличивает риск побочных эффектов. Коморбидные болезни снижают приверженность пациентов к лечению. Необходимо проводить больше научных исследований в области диагностики и лечения сочетанных болезней (для стандартизации научных исследований предложены индексы коморбидности). Важно выработать оптимальную стратегию ведения сочетанных болезней. В рекомендации по диагностике и лечению заболеваний целесообразно включать разделы, касающиеся коморбидных заболеваний и состояний.

Оценка степени выраженности коморбидности в каждом конкретном клиническом наблюдении является необходимым этапом для определения характера течения и прогноза заболеваний. В обобщающих работах [38, 144, 244] указывается на тот факт, что в настоящее время отсутствует единый подход к оценке коморбидности как явления в клинике внутренних болезней. Начиная с конца 60-х годов двадцатого столетия, было предложено более десяти различных диагностических шкал для определения тяжести коморбидных заболеваний. К общепризнанным методикам оценки коморбидности относятся следующие индексы и шкалы. Одной из первых в клинической практике стали использовать предложенную Linn et al (1968) шкалу CIRS (Cumulative Illness Rating Scale). Её модификация CIRS-G (Cumulative

Illness Rating Scale for Geriatrics), опубликованная Miller et al (1992), содержит уточнения с учетом возросшего количества пациентов пожилого и старческого возраста. Для оценки коморбидности также применялись: индекс Kaplan–Feinstein (1974); шкала хронических заболеваний - CDS (the chronic disease score), предложенная Von Korff et al (1992); индекс сосуществующих болезней - ICED (Index of co-existent disease), разработанные Greenfield et al (1993); гериатрический индекс коморбидности - GIC (Geriatric Index of Comorbidity), апробированный в клинике Rozzini et al (2002), и другие [311, 320, 288, 376, 294, 346].

Упомянутые оценочные индексы, в большинстве своем, имеют историческое значение, так как содержат определенные недостатки, не позволяющие определить прогноз для пациента из-за отсутствия в них некоторых прогностических переменных. Кроме того, в этих шкалах не учитывается «легкие» формы коморбидности, для которых прогнозирование риска летальности не имеет существенного значения.

В настоящее время врачи клинической практики широко используют индекс Charlson (1987) и его модификацию (1992) (Charlson et al 1987) [225]. Для расчета индекса Charlson необходимо выполнить балльную оценку (от 0 до 40 баллов) более двадцати переменных с добавлением определенного количества баллов для пациентов позднего зрелого, пожилого и старческого возраста. Данная шкала позволяет оценить вероятность отдаленного прогноза для больных в плане прогнозирования вероятности десятилетней выживаемости при наличии нескольких заболеваний. Необходимо отметить, что дальнейшие исследования установили хорошую прогностическую ценность этой диагностической шкалы [322].

Научные исследования, выполненные в нашей стране и за рубежом, также подтверждают, что коморбидность влияет на общую летальность и снижает вероятность благоприятного исхода лечения. В систематическом обзоре и мета-анализе Nunes et al. (2016) подтвердили прямую зависимость между количеством коморбидных заболеваний и развитием летального исхода [322]. По сравнению с пациентами без коморбидных заболеваний при двух взаимосвязанных патологиях летальность увеличивается в 1,73 раза, при трех – в 2,72 раза. Ширинский с соавт. (2014)

указывают, что при полипатиях происходит увеличение трехлетней смертности, которая при двух и более заболеваниях достигает 82% [215]. Куценко, Чучалин (2014) также выявили, что при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца больные имеют большую летальность по сравнению с теми, у которых ХОБЛ не отмечалась [105].

Фактор коморбидности оказывает существенное влияние на каждодневную активность (ADL – activities of daily living), качество жизни и инвалидизацию пациентов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Популяционные когортные исследования в США [325] показали, что сочетание ревматоидного артрита и артериальной гипертензии приводит к возникновению серьезных депрессивных состояний, не только требующих постоянного наблюдения за больными, помощи сиделок, но и являющихся причиной инвалидизации.

В рамках литературного обзора необходимо также кратко отметить, что коморбидность можно рассматривать как социально-экономическое явление, что особенно важно с учетом дефицита бюджета здравоохранения во многих странах. Так, Thavorn et al. (2017), анализируя экономические аспекты коморбидности в Канаде, выявили значительное увеличение расходования материальных средств при лечении больных с коморбидной патологией [284]. Авторами была отмечена статистически значимая зависимость между уровнем коморбидности и количеством расходов из бюджета материальных средств. При этом при коморбидных состояниях стоимость лечения каждого отдельного пациента возрастает в разы.

1.2 Современные подходы к диагностике и лечению коморбидных заболеваний

На современном этапе развития медицинской науки для диагностики и определения оптимального лечения больного с различными коморбидными заболеваниями необходим комплексный подход, основанный на оценке клинической составляющей, а также определяющих её патогенетических и молекулярно-генетических изменениях.

Существующие научные исследования определяют круг возможных причин развития коморбидных состояний, однако их точные механизмы действия в большинстве случаев нуждаются в дополнительном изучении. Арьева с соавт. (2011), Беялов (2013), Верткин, Скотников (2013), Ширинский с соавт. (2014) считают целесообразным выделять внешние и внутренние причины коморбидности [8, 19, 34, 215]. Внешние причины обусловлены образом жизни, экологическими факторами, антигенным составом хронической инфекции, лекарственными причинами. К внутренним причинам относят: генетическую предрасположенность со сходными эпигенетическими нарушениями; однородность причин и патогенетических механизмов, значимых для развития нескольких болезней, а также влияние одного заболевания на риск развития другой болезни. Именно большое разнообразие этиологических факторов развития коморбидных заболеваний и разнонаправленность взаимодействия между ними и обуславливают развитие и вариант течения коморбидной нозологии.

Непосредственно клинические проявления коморбидных заболеваний реализуются в виде определенной последовательности патофизиологических изменений, определяющих клиническую картину заболеваний и получивших название - континуум (от латинского *continuum* – непрерывное). Считается, что впервые были сформулированы положения о сердечно-сосудистом континууме или непрерывной цепи последовательных патологических изменений в сердечно-сосудистой системе [282]. В последующем были сформулированы и другие теории, такие как кардиоренальный континуум, при котором почки участвуют в регуляции артериального давления, но одновременно с этим являются и мишенью при артериальной гипертензии. Были установлены связи между хроническим воспалением в дыхательных путях и прогрессированием атеросклеротического процесса в сосудистой стенке [105], учение о метаболическом синдроме (наиболее широко известном синдромном состоянии) – взаимосвязи артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ожирения, инсулинорезистентности, дополнительно к которым возможно присоединение холелитиаза и подагры [98]. Применительно к иммуноопосредованным

аллергическим заболеваниям было сформулировано понятие аллергического (атопического) марша - развития и прогрессирования различных аллергических заболеваний в течение всей жизни пациента [202].

В настоящее время считается, что сходство патогенеза коморбидных заболеваний может быть объяснено наличием универсальных процессов, происходящих на геномном и молекулярном уровнях, изменение которых может приводить к поражению различных органов - мишеней. В рамках учения о коморбидности одно из ведущих мест занимает концепция синтропии [215]. Термин синтропия имеет происхождение в греческом языке и обозначает «син» – вместе, «тропия» – направление. Применительно к медицинским исследованиям это определение впервые было введено немецкими учеными Pfaundler и von Seht в начале двадцатых годов предыдущего столетия [337]. Авторы определяли феномен синтропии как взаимную склонность или притяжение двух и более болезней. Противоположной ситуацией является дистропия (это слово также происходит из греческого языка, «дис» – отделение, разделение, «тропия» - направление) или взаимное отталкивание нескольких болезней.

На современном этапе развития медицинской науки академиком В.П. Пузыревым синтропия определяется как природно-видовое явление сочетания у человека и его ближайших родственников двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов), имеющее эволюционно-генетическую основу [160]. При этом считается, что синтропии – лишь часть полипатий, которая включает в себя этиологически и патогенетически связанные сочетания болезней или «семейство болезней». Исходя из данного определения, синтропиями могут быть определены те коморбидные ситуации, в которых имеется этио-патогенетическое родство.

Несомненно, что базисом для последующих клинических проявлений коморбидных заболеваний являются соответствующие изменения на генном уровне или наследственная предрасположенность [98, 133, 159]. Исходя из сложности явления синтропии, её изучение целесообразно проводить на стыке теоретической и практической медицины с учетом генетической составляющей природы заболеваний и их фенотипических проявлений.

В медицинской литературе существует определение генов синтропии [145]. Синтропные гены представляют собой определенную группу взаимодействующих корегулируемых генов, локализованных во всем пространстве генома человека. Эти гены вовлечены в общие для данной синтропии биохимические и физиологические пути.

Таким образом, так называемые синтропные последовательности ДНК генетически детерминируют варианты патогенеза [159]. Необходимо отметить, что эти гены относятся к так называемым регулируемым, потому что они участвуют в синтезе специфических клеточных субстанций, и их функционирование, в отличие от конститутивных генов (с которых синтезируются клеточные белки общего назначения), во многом определяется различными регулирующими факторами.

В настоящее время медико-генетические исследования, направленные на установление взаимосвязи тех или иных генов с определенными, в том числе коморбидными, заболеваниями, являются перспективным направлением в медицине.

Материалы для таких исследований содержатся в специализированных хранилищах биологического материала или биобанках, которые являются разновидностью существующих на протяжении уже полутора столетий биорепозитариев [375]. Существует несколько видов биобанков. Хранилища аннотированного биологического материала, связанные с определенным медицинским диагнозом, относятся к биобанкам первого типа [14].

Исследователи в этой области медицинской науки [14, 15, 44] считают, что основные области применения популяционных хранилищ генетической информации заключаются в идентификации функции отдельных генов или их групп, а также установлении связей между геномом человека и различными заболеваниями. Это становится возможным за счет идентификации и валидации биомаркеров заболеваний, а также за счет подборки адекватных контрольных выборок к уже имеющимся группам больных. Опираясь на данные, заложенные в биобанках, также проводится прогнозирование груза наследственной патологии и анализ географического распространения ключевых генов, ассоциированных с заболеваниями.

Установление причинно-следственных ассоциаций между соответствующими генами и существующими коморбидными заболеваниями потребует ещё множества популяционных генетических исследований. В.Н.Горбунова считает, что анализ сцепления, поиск кандидатных генов и полногеномное ассоциативное сканирование являются наиболее перспективными методиками для изучения генетической природы коморбидности [48].

Соответствующая информация о проведенных работах, изучающих взаимосвязи между генами и клиническими фенотипами, в настоящее время аккумулируется в международных открытых для свободного доступа базах данных. В них врачи клинической практики могут находить необходимую информацию о генетической природе внутренних болезней, выполняя своего рода вторичные поисковые или систематические исследования.

Существует несколько основных общепризнанных источников научных знаний по этой проблеме. Доступ к Gene Expression Omnibus, подразделению Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI), осуществляется на сайте <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>.

Каталог “the GWAS Catalog” (www.ebi.ac.uk/gwas) полногеномного поиска ассоциаций (Genome-wide association studies - GWAS) позволяет идентифицировать генетические факторы риска и спрогнозировать предрасположенность к определенным заболеваниям, таким как заболевания сердечно-сосудистой системы, кишечника, сахарный диабет и некоторые локализации злокачественных новообразований [365].

Планируется, что в создаваемой информационной базе LiverWiki (<http://liverwiki.hupo.org.cn/>) будут накапливаться научные исследования о клинико-генетических параллелях при заболеваниях печени [312].

Одной из самых больших комплексных баз о заболеваниях и ассоциированных генах является платформа DisGeNET (<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu>), в которой содержится ассоциации о более чем 16000 генов и 13000 различных заболеваний [275].

Кроме вышеуказанных, существуют и другие кумулятивные базы по синтропным генам. Некоторые авторы используют навигатор HuGE Navigator (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action>), являющийся частью проекта The Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™) [224]. Поиск информации в нем возможен на основании заболевания (так называемая фенопедия - <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>) или наименования генов (генопедия - <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePedia.action>). При этом для выявления ассоциаций между соответствующими генами и изучаемыми заболеваниями рассчитывается соответствующий коэффициент, основанный на оценке количества общих работ, в которых изучался определенный ген, общем числе генетических ассоциаций с участием определенного гена и заболевания, числе полногеномных исследований для сочетаний ген-болезнь.

Выполняя своего рода вторичные систематические исследования, через призму HuGE-навигатора отечественные ученые [162] провели оценку синтропных генов заболеваний сердечно-сосудистого континуума, который состоит из семи нозологий - дислипидемии, метаболического синдрома, ожирения, эссенциальной гипертензии, коронарной болезни, сахарного диабета второго типа, инсульта [282].

В.П.Пузыревым и его коллегами было установлено, что генетически эти коморбидные заболевания ассоциированы с 16 синтропными генами (символы этих генов: ABCA1, ACE, ADRB2, AGT, AGTR1, APOA1, APOE, CETP, GNB3, IL6, LIPC, LPL, MTHFR, NOS3, SELE, TNF) [162]. На основании большого количества исследований установлено, что эти гены ответственны за нарушение обмена липидов, дисфункцию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, воспаление и эндотелиальную дисфункцию.

Среди синтропных генов аллергических заболеваний (символы этих генов: IL13, IL4RA, HLA_DRB1, HLA_DQB1, LTC4S, IL10, MS4A2, TGFB1, HLA_DQA1), экспрессия которых обуславливает реализацию континуума аллергических заболеваний, ряд исследователей [198] считают необходимым разделять не менее трех различных групп. Также существуют общие гены между аутоиммун-

ными, воспалительными, инфекционными, паразитарными и метаболическими болезнями [197], что укладывается в рамки учения о так называемых иммуноопосредованных заболеваниях [78,79].

Генетическая полигенная составляющая ревматоидного артрита обуславливает сложность патогенеза этого заболевания. И.А.Гусева в рамках доклада на конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (2016) указала на ассоциированные с ревматоидным артритом полиморфизмы ряда генов (символы этих генов: IL6R, TNFAIP3, PTPN22, HLA-DRB1 (SE+/SE+), HLA-DRB1*04 (SE+).

В отношении некоторых аллергических заболеваний также доказана роль генетических маркеров в формировании иммунного ответа в процессе сенсibilизации к аллергенам. Так, выявлено, что специфичности DRB1*14 и DRB1*10 являются статистически значимыми маркерами низкой IgE-продуктивности [188].

Однако, несмотря на уже проведенные работы при некоторых синтропийных состояниях, изучение глубинных структурно – генетических основ полипатологии потребует долгой напряженной работы.

Дальнейшая реализация заложенной генетической информации при коморбидных заболеваниях или экспрессия (от латинского *expressio* — выражение, проявление) синтропных генов происходит уже на эпигенетическом уровне за счет соответствующих эпигенетических механизмов.

Как известно, изменение экспрессии генов или окончательная реализация заложенной в клетках генетической информации в ходе развития клинических проявлений изучаемых заболеваний протекает через процессы, не затрагивающие изменения последовательности ДНК. Считается, что в основе всех эпигенетических процессов, в том числе и при реализации фенотипа и развитии коморбидных заболеваний [161, 263, 301] лежит процесс метилирования ДНК, что делает возможным развитие парамутаций (взаимодействие аллелей на уровне локусов с изменением этих участков), репрограммирование клеток (переход специализированных клеток организма в эмбриональное состояние) и прогрессирование других эпигенетиче-

ских процессов. К таким процессам можно отнести и генный импринтинг, или блокирование транскрипции гена (синтез матричной РНК с ДНК), которое проходит в ядре клеток.

Ещё одним постгеномным механизмом контроля, заключающемся в подавлении экспрессии генетически заложенной информации, который работает как на стадии транскрипции, так и на этапах трансляции (синтез белков с молекулы матричной РНК, протекающей в цитоплазме клеток) и деаденилирования или деградации мРНК, является РНК-интерференция. Этот процесс реализуется при помощи так называемых микро-РНК, которые воздействуют на синтез белков с матричных РНК, и считается основным при дифференцировке клеток, тканей и играет определенную роль в развитие синтропных заболеваний [48, 319].

Также необходимо отметить, что сам процесс проявления генетической информации происходит в условиях взаимодействия или отсутствия одного с описанными выше внешними причинными факторами коморбидности, что в конечном итоге и приводит к фенотипическому проявлению конгломерата нескольких заболеваний у каждого конкретного пациента.

В качестве примера влияния внешних факторов на возникновение и течение коморбидных болезней можно привести воздействие табакокурения, которое из-за сходных молекулярно-клеточных механизмов служит общим этиологическим фактором развития как болезней дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких), так и болезней сердечно-сосудистой системы, а также способствует развитию сочетания хронических заболеваний легких и ревматоидного артрита [57, 105].

Так называемая ятрогенная коморбидность возникает из-за воздействия внешних факторов (лекарственных препаратов). Например, при длительном приеме системных глюкокортикостероидов развивается глюкокортикостероидный остеопороз [34].

Также известны канцерогенные эффекты некоторых кардиотропных препаратов, используемых для лечения хронической сердечной недостаточности, в частности, блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего

фермента [43]. Ещё одним примером может являться эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки и/или остеопороза на фоне лечения нестероидными противовоспалительными средствами [38].

Мы обсудили генетические и эпигенетический уровни континуума коморбидности при различных заболеваниях. Но, к сожалению, в клинической практике врачи сталкиваются уже с развившимся заболеванием, что предполагает фенотипический уровень коморбиного континуума, имеющего самое непосредственное практическое значение для клинической медицины.

Некоторые авторы считают, что при оценке фенотипического проявления коморбидных синтропных заболеваний прежде всего основное внимание должно быть уделено воспалению (в том числе неинфекционному), нарушению кровообращения и особенностям развития других универсальных патофизиологических процессов в каждом конкретном клиническом наблюдении [133].

При коморбидных состояниях реализация всех патологических изменений и соответствующих им клинических проявлений, характерных для коморбидных заболеваний, происходит через так называемые метаболические сети. Метаболические сети, представляют собой группы совместно функционирующих и физически взаимодействующих субстанций, таких как белки, углеводы, и др., которые синтезируются в результате активации и экспрессии соответствующих генов [215].

Конструирование таких метаболических сетей может быть осуществлено в рамках междисциплинарного подхода с использованием протеомики (раздела, позволяющего определить набор белков, ассоциированных с конкретным патологическим состоянием) и метаболического моделирования, одного из новых разделов математического моделирования, *in silico*.

На основании выполненного моделирования комплексные сети представляются в виде центральных (имеющих большое количество связей) и периферических узлов (Hub), которые имеют различные (ориентированные и неориентированные) межузловые связи. Отдельные группы узлов (вершин) и связок (ребер) образуют графы. Последовательность соединения связок (ребер) с одним узлом (вершиной) называется путем.

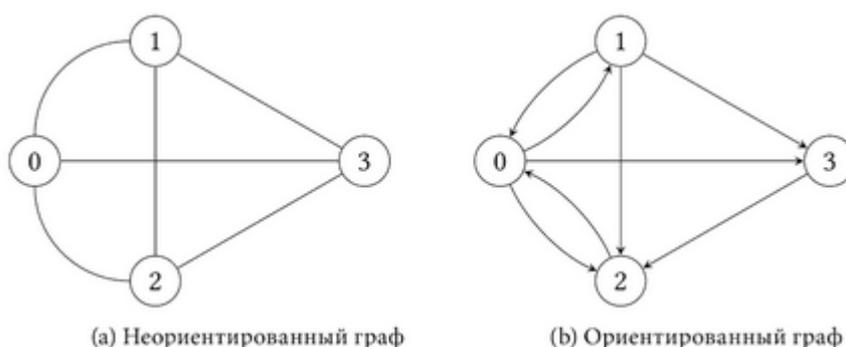


Рисунок 1. Ориентированный и неориентированный граф (П. Луридос 2018).

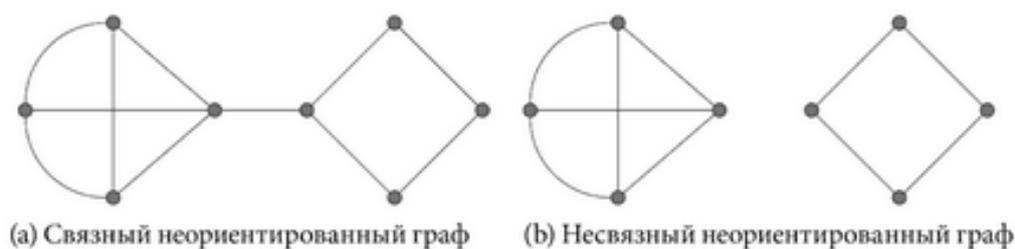


Рисунок 2. Связный и несвязный неориентированный граф (П. Луридос 2018).

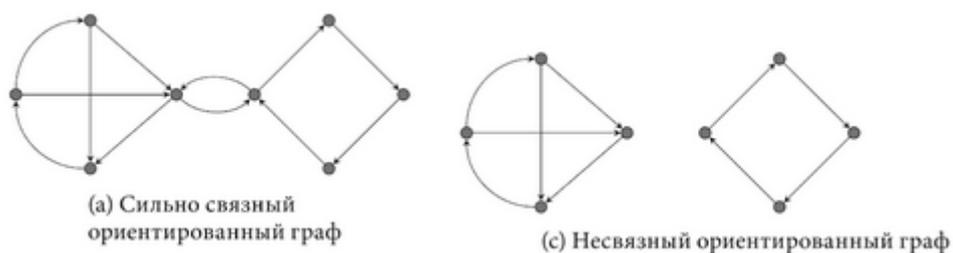


Рисунок 3. Связный и несвязный ориентированный граф (П. Луридос 2018).

Исследования метаболических сетей проводятся с использованием специализированных баз данных. Национальный центр биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI) предоставляет доступ к программам поиска гомологов белков и нуклеиновых кислот BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), которые доступны на сайте <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. Киотская энциклопедия генов и геномов (KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) позволяет анализировать биологические и медицинские данные проекта «Геном человека» <https://www.kegg.jp/>.

Существуют и другие источники первичной информации для построения метаболических путей, например, базы-данных BIND (Biomolecular Interaction Network Database) с информацией о молекулярном взаимодействии и метаболических путях, HAPPI (Human Annotated and Predicted Protein Interaction), позволяющие найти информацию об автоматически предсказанных взаимодействиях между белками и другие. Глобальным является проект «Протеом человека» (Human Proteome Project, HPP), направленный на создание базы по всем белкам, синтез которых определяется человеческим геномом [291].

Для полного описания метаболических сетей используют как стехиометрические (стационарное изображение метаболических сетей в определенный момент времени) так и динамические (изменение различных метаболитов во времени) модели.

В целом научные работы, направленные на создание полных метаболических сетей при различных заболеваниях, являются очень трудоемкими, длительными по времени и требующими совместной работы научных работников нескольких направлений, но являются очень важными как для теоретической, так и для практической медицины. О значимости подобного подхода говорит и тот факт, что в рамках Российского медицинского общества по артериальной гипертензии была создана рабочая группа по изучению кардиометаболического континуума, возглавляет которую профессор Недогода С.В. Кроме того, важное практическое значение имеет тот факт, что удаление 5 % узлов приводит к распаду всей метаболической сети [215]. С клинической точки зрения это должно привести к снижению степени выраженности клинических проявлений коморбидных заболеваний.

Несмотря на огромные достижения в области генетики, эпигенетики и протеомики, рассчитывать на то, что весь прогресс в области лечения коморбидных заболеваний будет основан только на фундаментальных исследованиях, не стоит. Однако, кратко описанные выше основные сведения о различных причинах и механизмах возникновения коморбидных заболеваний, требуют самого пристального

внимания со стороны клиницистов, поскольку позволяют не только понять истинную причину возникновения коморбидных заболеваний, но и обосновать пути по улучшению результатов лечения этой группы больных.

В целом, подбор правильной терапии для больных с коморбидными заболеваниями представляется задачей сложной, нетривиальной, что зачастую может быть реализовано только в рамках междисциплинарного подхода, требующего от практического клинициста серьезных знаний в области теоретической медицины, фармакологии и генетики. Об актуальности дальнейших исследований, направленных на оптимизацию терапии полипатий, также указывает тот факт, что основная часть работ, публикуемых на основании изучения данных доказательной медицины и результатов систематических обзоров, гайдлайнов, за редким исключением (*Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions, 2012*) не содержит информации по лечению этих заболеваний в условиях коморбидности, хотя считающиеся оптимальными подходы к лечению различных нозологий существенным образом меняются в условиях коморбидности. В качестве примера можно привести ставшей уже почти классической ситуацию, когда при остеоартрите, согласно практическим рекомендациям, требуется хирургическое лечение (замена сустава), однако это не представляется возможным, поскольку наличие коморбидных хронических обструктивных заболеваний легких препятствует выполнению этих рекомендаций из-за наличия противопоказаний к общему обезболиванию и инвазивным вмешательствам [374].

Все эти встречающиеся в практической деятельности врача-клинициста особенности лечения пациентов с коморбидными заболеваниями значительным образом меняют парадигму лечения. В этих клинических ситуациях врачу следует отказаться от болезнь-ориентированного подхода и действовать согласно холистическим (персонафицированным) принципам.

Согласно одному из определений в медицинской литературе, персонализированная медицина представляет собой модель оказания медицинской помощи, учитывающую индивидуальные характеристики каждого пациента [154].

Дедов с соавт. (2012), Lim et al (2017) считают, что она представляет собой интегральную медицину, в которой объединение профилактики, диагностики и лечения осуществляется на основе геномики и оценки предрасположенности к болезни [56, 373].

Согласно В.И.Петрову с соавторами (2016), персонализированная медицина обеспечивает превентивное оказание медицинской помощи, снижает число нежелательных лекарственных реакций за счет уменьшения количества их неэффективного/небезопасного назначений, улучшает качество жизни и оптимизирует расходы здравоохранения.

Ещё одной проблемой, с которой сталкиваются врачи клиницисты при лечении синтропных заболеваний, является полифармация или полипрагмазия (из греческого, *poly* — много, *pragma* — предмет, вещь или действие), что обозначает характерное для коморбидности одновременное использование множества лекарственных средств и лечебных процедур, которое далеко не всегда приводит к выздоровлению пациента [215, 159]. При этом количество назначаемых препаратов зависит от возраста, так как количество полипатий увеличивается в старших возрастных группах. Вместе с тем, вероятность развития побочных эффектов от лечения в условиях полипрагмазии возрастает примерно на 10 % при использовании каждого последующего препарата [307, 342]. Более того, при необходимости использования множества препаратов около двух третей больных не принимают лекарственные препараты по схемам, рекомендуемым лечащим врачом.

Одним из подходов, позволяющих нивелировать отрицательные моменты, возникающие при лечении больных с коморбидными заболеваниями и вынужденной полипрагмазией, является дальнейшая разработка так называемой таргетной, узловой (HUB) терапии [215, 154].

Узловая HUB терапия синтропных коморбидных заболеваний – лечение, направленное на модуляцию измененной активности мишени (рецептор, фермент и др.), выполняющей функцию одновременной регуляции различных путей метаболизма, воспаления, иммунной, свертывающей и противосвертывающей систем и пр. и обеспечивающей многоцелевые фармакологические эффекты [159].

Эффективность такого подхода подтверждена в клинической практике. Так, Вёрткин с соавторами (2020) указывают на возможность применения препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксантным действием для патогенетической базисной наднозологической фармакотерапии коморбидных заболеваний [37]. Ширинский с соавторами (2014) указывает на высокую эффективность агониста PPAR α (фенофибрат) у больных ревматоидным артритом с высоким риском развития атеросклероза [215]. Использование статинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и атеросклерозом привело к снижению смертности у этой категории больных [106]. Однако, незначительное количество работ по тематике узловой (HUB) терапии диктует необходимость продолжения научных исследований и по этому направлению.

1.3 Выбор модели иммуноопосредованной коморбидной патологии диссертационного исследования.

В Российской Федерации, согласно Вёрткину и Скотникову (2009), наиболее часто имеет место сочетание двух и трёх нозологий, но у ряда больных (примерно 2,7 % из когорты больных в 3239 пациентов) возможно сочетание 6-8 болезней одновременно, а у пациентов пожилого и старческого возраста частота коморбидности составляет 94,2 % [35].

Митрофанов с соавторами (2013), оценивая популяцию из 23310 больных, отметили, что показатели полиморбидности имеют достоверно более высокие значения у женщин по сравнению с мужчинами и варьируют в зависимости от региона. Кроме того, авторы отметили рост коэффициента коморбидности в отдельных областях Российской Федерации в течение одного десятилетия с $4,14 \pm 0,03$ до $5,48 \pm 0,05$ [120].

Ширинский с соавторами (2014), анализируя статистические показатели, указывает на то, что на популяционном уровне за последние три десятилетия количество больных с пятью и более коморбидными болезнями увеличилось с 42% до 58%.

Эпидемиологические исследования на большом клиническом материале показали, что в Европейских странах частота встречаемости коморбидности варьирует от 39,6 % до 46,8 %. В группе больных пожилого и старческого возраста количество коморбидных патологий возрастает так же, как и в Российской Федерации. Кроме того, согласно Puth et.al (2017), при обследовании примерно двадцати тысяч обратившихся за медицинской помощью в Германии, было выявлено, что вероятность коморбидной патологии, кроме возрастного аспекта, напрямую коррелирует с уровнем образования, и коморбидная патология значительно реже встречается у лиц с высшим образованием [341].

В ходе кластерного анализа исследователи из Швейцарии [323] отметили, что у взрослого населения наиболее типичным является сочетание различных сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, психологических расстройств, а также никотино- и алкоголь зависимых заболеваний. Вместе с тем, различные расстройства психики в качестве коморбидных заболеваний характерны для лиц молодого и зрелого возраста.

При изучении вопроса коморбидности в Испании проводилось эпидемиологическое исследование на почти двух миллионах пациентов. Было выявлено, что половина больных имеет различные коморбидные состояния [363]. Из них различная сочетанная сердечно-сосудистая патология была отмечена у 70,5 % больных (более трети из этой подгруппы больных имели две и более коморбидных патологий), сопутствующее варикозное расширение вен нижних конечностей в 20,6 % случаев и метаболические расстройства у примерно десятой части больных. Наиболее распространенные сочетания коморбидности заключаются в наличии артериальной гипертензии, нарушениях липидного обмена и (или) сахарного диабета 2 типа. Среди лиц молодого возраста преобладали сочетания варикозной болезни вен нижних конечностей и расстройств поведения у женщин, а также неосложненной артериальной гипертензии с ожирением у мужчин.

При динамическом изучении коморбидности в течение пятилетнего периода времени вторая исследовательская группа из Испании выявила, что наиболее про-

гностически неблагоприятными в плане прогноза лечения являются сочетание различных нарушений сердечного ритма, хронических заболеваний почек и нарушения зрения [324].

Исследование когорты больных из 162283 обратившихся за медицинской помощью в Дании позволило выявить семь различных классов наиболее распространенных коморбидностей. При этом 59 % больных не имели коморбидных заболеваний, у 14 % пациентов в качестве коморбидной патологии была отмечена артериальная гипертензия, а у 10 % - расстройства опорно-двигательного аппарата. Далее следовали группы больных с патологией в психической сфере - 7 % и аллергическими заболеваниями (главным образом бронхиальной астмой) – 6 %. Сочетание метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено в 3 % наблюдений и комплекс из нескольких респираторных патологий в 2 % случаев [223].

В странах Северной Америки (США, Канада) коморбидность также является одной из важнейших проблем системы здравоохранения. При анализе информации, предоставляемой центрами по контролю и профилактике заболеваний, Akinyemi et al. (2016) выявлено, что, в США, как и в Российской Федерации, и в странах Европы, коморбидность наиболее характерна для лиц пожилого и старческого возраста, а также для лиц с отсутствием медицинской страховки (процент коморбидности в этих группах пациентов достигает 77 %) [276].

Как видно из представленной информации, аллергические заболевания не являются основными в структуре изучаемых коморбидных состояний и встречаются у 5,1 % - 12,7 % пациентов, обратившихся за медицинской помощью [238, 383]. Однако действительная заболеваемость аллергической патологией значительно выше. На этот факт обратили внимание Pals et al. (2016), которые выявили явные несоответствия в выявляемости аллергических заболеваний врачами общей практики и степенью распространенности аллергической патологии среди общей популяции населения в различных странах. В частности, диагноз бронхиальной астмы

(наиболее часто изучаемое в рамках учения о коморбидности аллергическое заболевание) выставляется врачами общей практики у 3 % – 6,5 % пациентов, в то время как в отдельных странах Европы астмой страдают 18,1 % - 34,2 % населения [250].

Отечественные исследования, в том числе диссертационные, различных коморбидных (некоторые авторы используют термин мультиморбидность) аллергических заболеваний в основном также проводятся на модели бронхиальной астмы [53, 178, 187], и в меньшей степени на примере аллергического ринита, хотя распространенность аллергического ринита как у нас, так и за рубежом, не позволяет говорить о высокой распространенности этого заболевания.

В Российской Федерации, согласно эпидемиологическим исследованиям, аллергический ринит фиксируется у 10 % - 25 % населения всех возрастных групп [17, 18, 31, 58, 59, 70, 93, 96, 110, 145, 157, 202, 203]. При этом наибольшая заболеваемость аллергическим ринитом отмечается в Москве, Северо-Кавказском, Приволжском и Уральском регионах Российской Федерации, где она составляет до 80% от всех аллергических заболеваний [54, 206]. В Москве аллергическим ринитом страдают 11,9 % населения, в отдельных городах восточной Сибири до 25,5 % населения, в других регионах Российской Федерации 12 % - 24 % [80, 123].

Необходимо также отметить, что результаты эпидемиологических исследований, изучающие распространенность аллергического ринита среди населения, значительно превосходят цифры существующей статистики, что указывает на недостаточный уровень диагностики этого заболевания [21, 70, 77].

В Европе аллергический ринит фиксируется в 0,4 % - 4,1 % случаев среди пациентов, обратившихся на прием к врачам общей практики, при значительно более высокой распространенности (15,1 % - 37,8 %) нозологии среди населения этих стран [250].

В странах Северной и Латинской Америки, а также странах Азиатско-Тихоокеанского региона врачебный диагноз верифицирован у 14 % обследованных пациентов, а реальная частота встречаемости этого заболевания среди населения превышает 30 % [253, 255].

По данным Nolte et al. (2006) аллергический ринит не диагностируется на врачебном приеме у трети (32 %) пациентов с этой патологией, что может негативно сказаться на лечении основного заболевания [331].

Применительно к теме диссертационной работы также необходимо отметить, что среди сочетанных с аллергическим ринитом заболеваний в 10% - 59 % случаях верифицируется бронхиальная астма, в 47 % - другие заболевания дыхательных путей [28, 40, 52, 68, 74, 89, 136, 184, 241, 331], а также аллергический конъюнктивит [94, 102, 106, 112, 221, 232] и синусит [40, 83]. Относительно особенностей диагностики и лечения аллергического ринита как коморбидного состояния в других врачебных специальностях и при общетерапевтических заболеваниях в литературе имеется недостаточно сведений [30, 65, 109, 165, 166, 171, 181, 199], что ещё раз подчеркивает актуальность диссертационного исследования.

Имеющая место определенная недооценка значимости аллергического ринита (как и других аллергических заболеваний) в плане прогноза исхода лечения со стороны врачей общей практики, видимо, связана с особенностями течения аллергических заболеваний на фоне имеющейся коморбидности и назначаемого по поводу другой сочетанной патологии лечения, что может приводить к нетипичной клинической семиотике. Кроме того, о недооценке значимости аллергического ринита в структуре коморбидных заболеваний также свидетельствует тот факт, что часть больных (некоторые авторы указывают, что до 83 % пациентов) с различными формами ринита аллергического происхождения не получает всего необходимого объема консервативной терапии [226, 331, 377]. Согласно отечественным исследованиям, неадекватная терапия аллергических заболеваний обусловлена низким уровнем применения практическими врачами современных эффективных фармакологических средств контроля аллергических заболеваний [77].

Эта недооценка приводит, в том числе и к тому, что у больных с аллергическим ринитом значительно снижается качество жизни, изменяется уровень повседневной активности и ограничивается уровень физических нагрузок [145].

При изучении коморбидных состояний также необходимо учитывать тот факт, что многие авторы считают основным то заболевание, с симптомами которого пациент изначально обращался в лечебное учреждение. Исходя из этого, аллергический ринит, изучаемый в нашем научном исследовании, мы считали именно коморбидной патологией, поскольку основная часть из когорты больных, результаты лечения и обследования которых проанализированы в диссертационной работе, первоначально обращались в лечебные учреждения по поводу других нозологий, и наличие у них аллергического ринита было заподозрено врачом общей практики или терапевтом, после чего эти больные направлялись к аллергологу для получения соответствующей специализированной помощи.

Резюме. Проведенный анализ состояния и степени изученности коморбидных иммуноопосредованных заболеваний применительно к клинике внутренних болезней показывает, что научных работ, направленных на решение этой проблемы, явно недостаточно. Связано это с тем, что большинство современных исследований сконцентрировано на самых тяжелых формах полипатий в рамках сердечно-сосудистого континуума, заболеваний опорно-двигательного аппарата, сочетания хронических обструктивных болезней легких и сердечно-сосудистых патологий, и основная часть этих научных работ касается преимущественно пациентов старших возрастных групп. Однако оценка иммуноопосредованных коморбидных заболеваний, в том числе с аллергологической составляющей, также имеет важное научно-практическое значение. Выбор в качестве модели коморбидной патологии для диссертационного исследования аллергического ринита позволяет изучить иммуноопосредованные полипатии применительно к клинике внутренних болезней под новым углом зрения. Обусловлено это тем, что большая часть научных работ концентрируется на модели бронхиальной астмы. В то же время, со стороны исследователей и врачей практического здравоохранения имеется значительная недооценка истинной распространенности заболеваемости аллергическим ринитом как в нашей стране, так и за рубежом, что приводит к неверной интерпретации симптоматики этого заболевания и недостаточной терапии, назначаемой при аллергическом рините врачами общей практики. Немаловажным также является

тот факт, что большинство пациентов с этой формой респираторного аллергоза представлены пациентами молодого и, в меньшей степени, зрелого возраста. Это указывает на социальную составляющую проблемы, поскольку несвоевременная диагностика и неполноценная терапия приводят к прогрессированию заболеваний, снижению качества жизни и каждодневной активности, а также исключению этих пациентов из активной трудовой деятельности. Все эти факты, а также многовекторность и неизученность патологических синтропных изменений, комплексных многофакторных синдромов, метаболических сетей и возможностей узловой (HUB) терапии при иммуноопосредованных коморбидных заболеваниях, в том числе и при аллергическом рините, достаточно убедительно подчеркивают актуальность диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинических наблюдений

Основную группу клинических наблюдений составили 982 взрослых пациента в возрасте от 18 до 65 лет с различными терапевтическими заболеваниями. Все эти пациенты за период с 2015 по 2019 гг. обращались к врачу-терапевту ГУЗ «Консультативно - диагностическая поликлиника №2».

Посещение врача-терапевта было обусловлено необходимостью проведения предварительного общетерапевтического обследования перед посещением «узкого» врача – специалиста (врача аллерголога-иммунолога, врача эндокринолога и т.д.).

В процессе обследования обратившихся пациентов формировались группы больных с наиболее часто встречающейся основной терапевтической патологией, ассоциированной с вовлечением в патогенез заболевания системы иммунитета. Так, наиболее часто к врачу-терапевту обращались пациенты с заболеваниями щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, ревматической патологией, хроническими назофарингитами.

Следует отметить, что критерием включения в диссертационное исследование был возраст пациента от 18 до 65 лет, наличие у пациента иммуноопосредованной коморбидности в виде терапевтического заболевания и аллергического ринита. Критерием исключения являлось наличие, помимо аллергического ринита, бронхиальной астмы. Согласно определению федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению этой патологии (2020), аллергический ринит представляет собой заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosmией.

Распределение больных по характеру основной терапевтической патологии представлено на рисунке 4 (стр 43.).



Рисунок 4. Характер основной терапевтической патологии, у больных, включенных в исследование.

Как видно из рисунка 4, большая часть обратившихся к врачу-терапевту пациентов (40 %, n=397) страдала хроническими назофарингитами. Как показал проведенный уточняющий диагностический поиск, среди них преобладали этиологические формы хронического назофарингита, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барра и другими герпетическими инфекциями. Второй по частоте встречаемости (30 %, n=291) была патология щитовидной железы, представленная различной тиреоидной патологией - аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом, диффузным токсическим зобом. Хронические заболевания верхних отделов ЖКТ (хеликобактер-ассоциированные гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки) наблюдались у 21 % (n=202) пациентов. Ревматоидный артрит встречался в 7 % (n=70) наблюдений. Другие заболевания, такие как моче-

каменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронические доброкачественные заболевания крови, патология сердечно-сосудистой системы имели место у незначительного количества (2 %, n=22) пациентов.

Среди основной патологии практически не было пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По-видимому, это связано с тем, что, несмотря на тенденцию к «омоложению» заболеваний сердца и сосудов, они затрагивают главным образом среднюю возрастную группу и лиц пожилого возраста. А, как известно, по мере увеличения возраста пациентов, у них происходит снижение аллергической реактивности организма. Кроме того, к группе риска по этим заболеваниям относятся мужчины среднего возраста, а преобладающие число участников диссертационного исследования составили женщины.

Большинство пациентов (92 %, n=903 из 982), результаты лечения которых проанализированы в диссертации, составляли люди трудоспособного возраста, что подтверждает социально - экономическую значимость проблемы. Средний возраст больных составил $33 \pm 5,3$ лет. (рисунок 5).

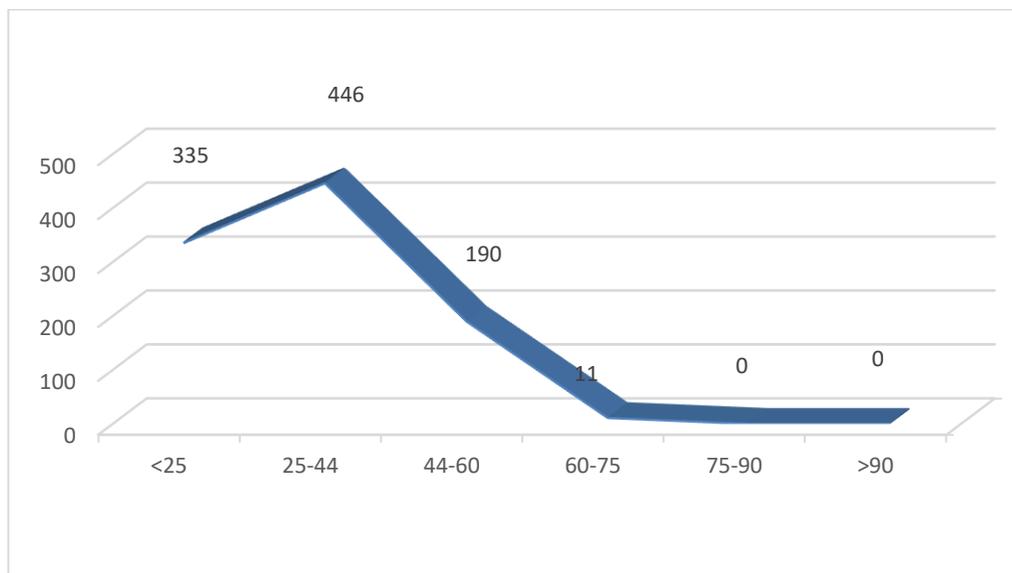


Рисунок 5. Распределение больных, вошедших в диссертационное исследование по возрасту (градация ВОЗ).

Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,6. В общей популяции больных, вошедших в диссертационное исследование, мужчин было 380, женщин 602,

что характеризует особенность заболеваемости иммуноопосредованными и аллергическими заболеваниями и указывает на репрезентативность больных в диссертационной работе (рисунок 6).

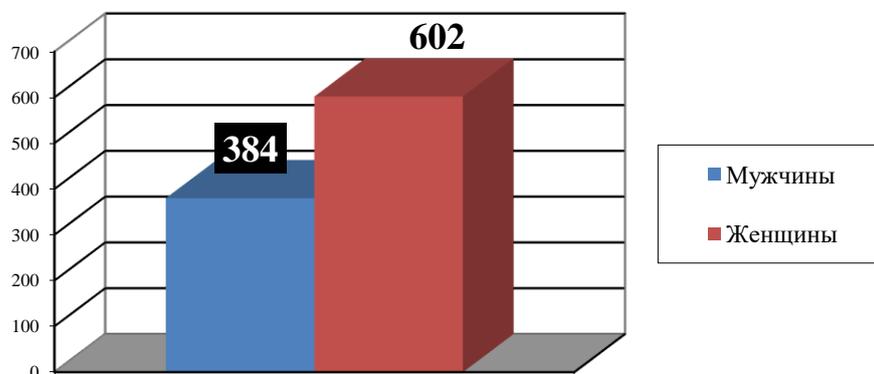


Рисунок 6. Распределение больных по полу.

Как уже было сказано, у всех больных ($n=982$) с различными терапевтическими заболеваниями и описанными выше нозологиями в качестве такого объединяющего фактора, как коморбидная иммуноопосредованная патология, имел место аллергический ринит.

Поскольку одной из важных характеристик коморбидного аллергического ринита является характер течения заболевания, следует уточнить диагностические критерии и соотношение пациентов с интермиттирующим и персистирующим ринитом (рисунок 7).



Рисунок 7. Варианты течения коморбидного аллергического ринита.

При интермиттирующем варианте течения аллергического ринита, согласно национальным клиническим рекомендациям, симптомы проявляются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году. Такой вариант течения отмечен у двух третей больных (67 %, n=658 из 982). Персистирующий вариант течения характеризуется тем, что симптомы аллергического ринита беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в течение года. Такой вариант течения отмечен в 33 % наблюдений, у 324 больных.

Разделение больных по степени тяжести течения аллергического ринита представлено на рисунке 8.



Рисунок 8. Распределение больных по тяжести течения аллергического ринита.

Степень тяжести аллергического ринита оценивалась путём комплексного обследования – опроса, осмотра, проведения анкетирования, данных лабораторного обследования.

Для оценки выраженности симптомов использовалась шкала оценки назальных симптомов ринита (TNSS – total nasal symptom score) и неназальных симптомов

ринита (TNSS – total non-nasal symptom score). Выраженность симптомов оценивалась по трёхбальной шкале, где 0 – симптомы отсутствуют, 1- легкие симптомы, 2- симптомы средней силы, 3 – выраженные проявления [344].

Выраженность симптомов аллергического ринита определялась и с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), где наименьшему значению соответствовали минимальные проявления заболевания, наибольшему – максимальные (рисунок 9). На горизонтальной градуированной линии пациент отмечал вертикальной чертой оценку влияния болезни на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 (отсутствие жалоб) до 100 (максимальные проявления) [257]. При наличии минимальных симптомов аллергический ринит расценивался как легкий, умеренных симптомов – средней тяжести, выраженных симптомов – как тяжелый.

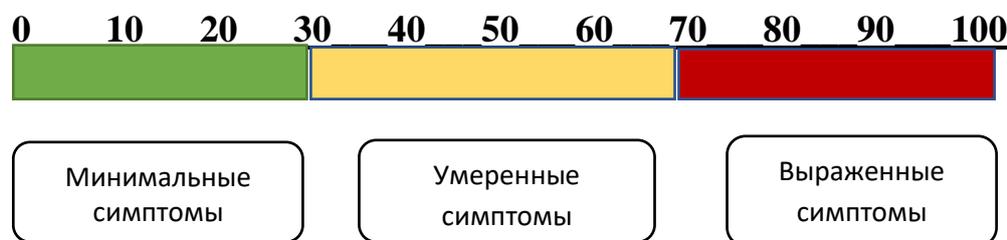


Рисунок 9. Визуально-аналоговая шкала оценки интенсивности симптомов.

При этом результаты от 0 до 50 свидетельствовали о контролируемом течении АР, более 50 – о неконтролируемом течении.

У пациентов с аллергическим ринитом легкой степени тяжести практически не были нарушены дневная активность и сон, имелись незначительные клинические проявления болезни. Пациенты с легким вариантом течения аллергического ринита составили 2 % (n=21 из 982) от общей популяции больных диссертационного исследования.

При средней степени тяжести течения заболевания отмечалось существенное снижение качества жизни пациентов. Больные предъявляли жалобы на нарушение сна, клинические проявления препятствовали нормальной работе, учебе, занятиям спортом. Таких больных в диссертационном исследовании было 60 % (n= 589 из 982).

При тяжелой форме без лечения симптомы заболевания не позволяли пациентам нормально работать, учиться, проводить досуг. У участников диссертационного исследования тяжелая форма аллергического ринита определялась в 38 % (n=372 из 982) случаях.

Основными методами лечения аллергического ринита была базисная терапия и аллергенспецифическая терапия (АСИТ). Все включенные в диссертационное исследование пациенты в зависимости от характера получаемого лечения по поводу коморбидного респираторного аллергоза, были разделены на две когорты (рисунок 10).

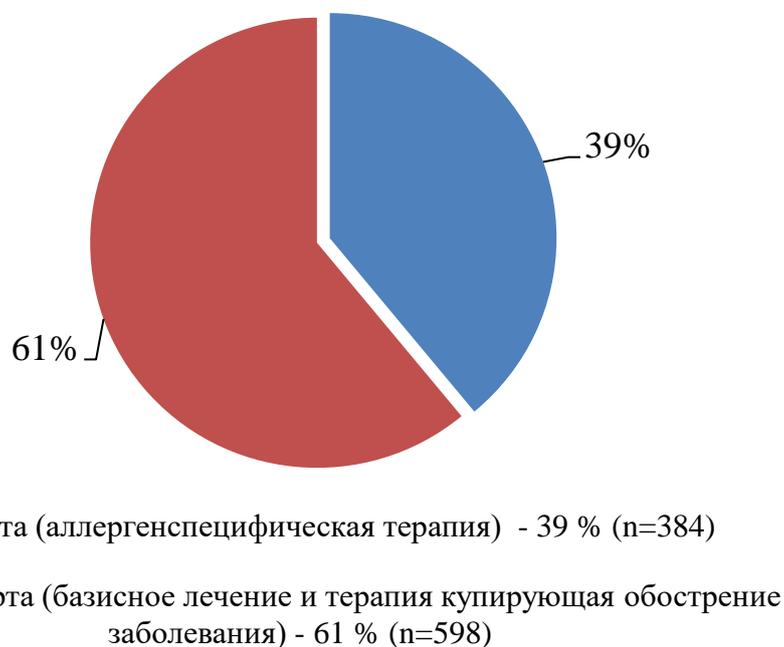


Рисунок 10. Распределение участников исследования в зависимости от характера получаемого лечения.

Более подробно особенности дизайна проведенного нами одноцентрового когортного исследования, будут описаны в подглаве 2.3. Здесь необходимо отметить, что набор участников в когорты был осуществлен с учетом федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению аллергического ринита.

Всем больным при первичном обращении в случае наличия обострения аллергического ринита проводилась терапия, направленная на купирование острых явлений заболевания (таблица №1, стр.46).

Препараты для терапии обострений аллергического ринита

Лекарственный препарат	Дозировка	Разовая доза	Способ и кратность применения
Цетиризина дигидрохлорид	10 мг	10 мг	Внутри 1 раз в сутки
Фексофенадин	120 мг	120 мг	Внутри 1 раз в сутки
Эбастин	10 мг	10 мг	Внутри 1 раз в сутки
Мометазона фуоат	50 мкг/доза	2 впр. в нос.ход	Интраназально 2 раза в день
Флутиказона пропионат	50 мкг/доза	2 впр. в нос.ход	Интраназально 2 раза в день

В дальнейшем пациенты с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями были распределены на две когорты. Первую когорту составили пациенты с различными терапевтическими заболеваниями, которым было назначено патогенетическое лечение коморбидного аллергического заболевания (АСИТ). Отбор пациентов для проведения аллергенспецифической терапии (АСИТ) был основан на их согласии, доказанном IgE-зависимом типе аллергической реакции (повышении уровня IgE в лабораторных тестах), наличии подтвержденной сенсibilизации к одному или нескольким аллергенам по результатам кожных тестов и определения уровня специфического IgE. Важным условием было отсутствие противопоказаний для назначений аллергенспецифической иммунотерапии. АСИТ назначали вне обострения основной иммуноопосредованной терапевтической патологии, и только в период ремиссии самого респираторного аллергоза. Количество участников этой когорты составило 39 % (n=384 из 982) от общего количества участников диссертационного исследования.

Базисное лечение и симптоматическая терапия являлись основными методами лечения пациентов во второй когорте пациентов с терапевтической патологией. Этим пациентам для лечения коморбидного аллергического ринита АСИТ не назначалась, что было связано с различными причинами, но в первую очередь с наличием противопоказаний для проведения АСИТ. Пациентов, которые были включены во вторую когорту, было 61 % (n=598 из 982).

Основным фактором, определяющим возможность назначения определенного лечения аллергического ринита (АСИТ либо базисная терапия) был характер основной терапевтической патологии. Именно наличие того или иного иммуноопосредованного терапевтического заболевания, при котором допустимо или противопоказано назначение АСИТ, являлось основанием для распределения больных в ту или иную когорту.

Стратификационный характер распределения больных по группам (384 пациента в первой когорте и 598 больных – во второй) несколько не снижает надежности и внешней валидности исследования, поскольку отражает общую картину подходов в лечении респираторного аллергоза в Волгоградской области, где преимущественная часть больных после купирования острых явлений заболевания получает только базисную терапию и симптоматическое лечение. Больные в когортах были сопоставимы по полу и возрасту, характеру и тяжести течения (таблица № 2, стр. 47, рисунок 11, 12, стр.48).

Таблица № 2

Основные характеристики пациентов в анализируемых когортах

	Первая когорта (n=384)	Вторая когорта (n=598)
Характер лечения	Аллергенспецифическая терапия	Базисная терапия
Мужчины	35 % (n=137)	40 % (n=243)
Женщины	65 % (n=237)	60 % (n=365)
Возраст (лет)	34 ± 4,6	32 ± 6,2

В первой (экспонированной) когорте средний возраст пациентов составил 34 + 4,6 года, во второй (неэкспонированной) – 32 + 6,2 года. В обеих когортах среди участников исследования преобладали женщины, 65 % (n=237) – в первой и 60 % (n=365) - во второй когорте. Соответственно, в первой когорте было 35 % (n=137) мужчин, во второй – 40 % (n=243).

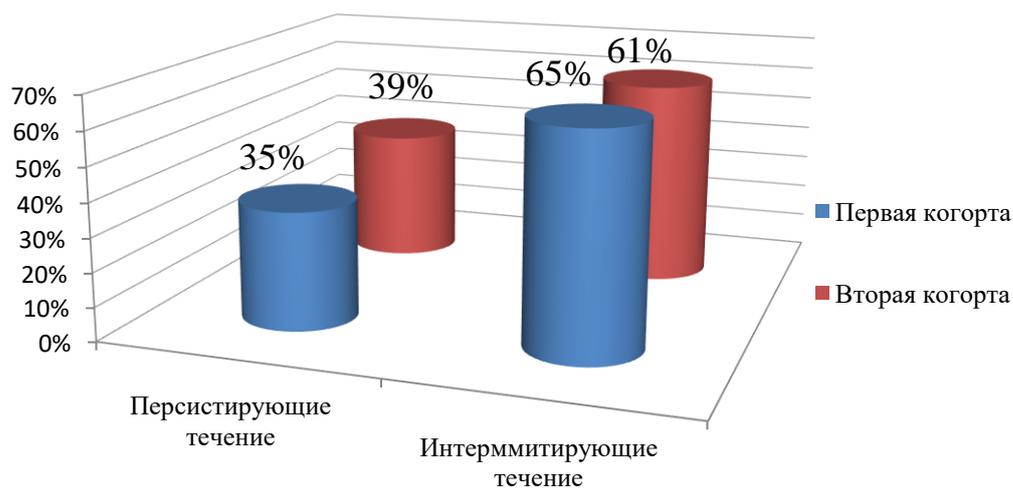


Рисунок 11. Распределение участников исследования в зависимости от характера течения респираторного аллергоза.

Персистирующие течение у больных, получающих аллергенспецифическую терапию, отмечено у 35 % (n=136 из 384) пациентов, при базисном лечении – у 39 % (n=234 из 598), интермиттирующее: у 65 % (n=248 из 384) в экспонированной и у 61 % (n=364 из 598) во второй когорте.

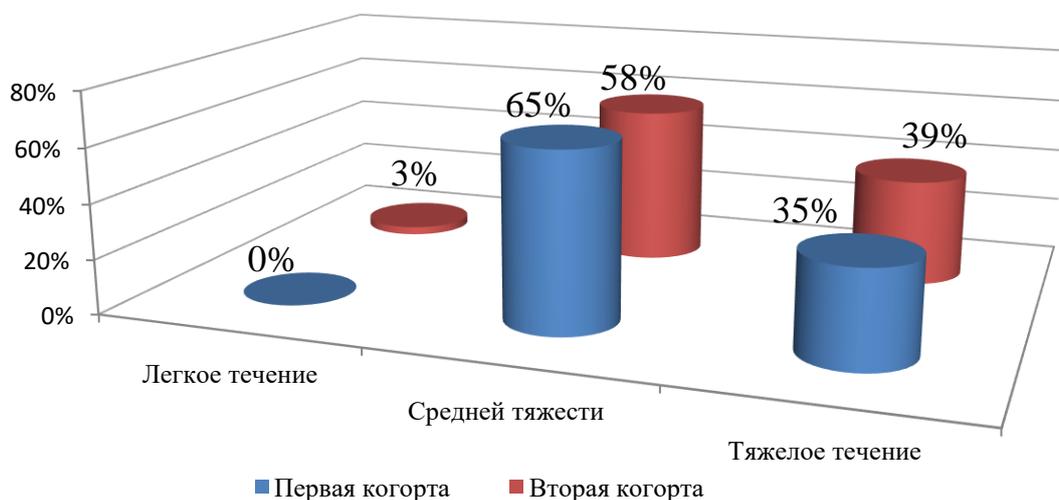


Рисунок 12. Распределение участников исследования в зависимости от тяжести течения респираторного аллергоза.

В когорте больных, получавших аллергенспецифическую терапию, пациентов с легким течением не было, в когорте лечившихся по схеме с базисной терапией легкое течение было в 3 % (n=21 из 598) случаев. Больных со средней тяжестью в

первой когорте было 65 % (n=249 из 384), во второй – 58 % (n=340 из 598). Тяжелое течение имело место у 35 % больных в первой когорте (n=135 из 384), и у 39 % во второй когорте (n=237 из 598). Все эти данные указывают на сопоставимость пациентов в когортах сравнения.

Для оценки степени выраженности полипатии нами был использован индекс коморбидности Чарлсона (Charlson et al, 1987), согласно которому суммируются баллы за характер соматической патологии и возраст пациента (таблица № 3). Дополнительно к количеству набранных баллов за заболевание больному добавляются баллы, исходя из его/её возраста (возрастная группа 40-49 лет – 1 балл, 50 – 59 лет – 2 балла, и далее по одному дополнительному баллу за каждое десятилетие жизни).

Распределение когорты больных диссертационного исследования, исходя из индекса коморбидности Чарлсона (1987) представлено на рисунке 13 (стр.50).

Таблица №3

Индекс коморбидности по Чарлсон (1987).

Количество баллов	Характер патологии
1	Инфаркт миокарда, Сердечная недостаточность, Болезнь периферических артерий, Цереброваскулярное заболевание, Деменция, Хроническое заболевание легких, Болезнь соединительной ткани, Язвенная болезнь, Легкое поражение печени (гепатиты, исключается цирроз печени), Диабет
2	Гемиплегия, Умеренная или тяжелая болезнь почек, Диабет (неконтролируемый или с поражением органов мишеней), Злокачественная опухоль без метастазов, Лейкемия, Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени (цирроз печени с наличием синдрома портальной гипертензии)
6	Метастазирующие злокачественные опухоли, СПИД (болезнь, а не только определение вируса в крови)

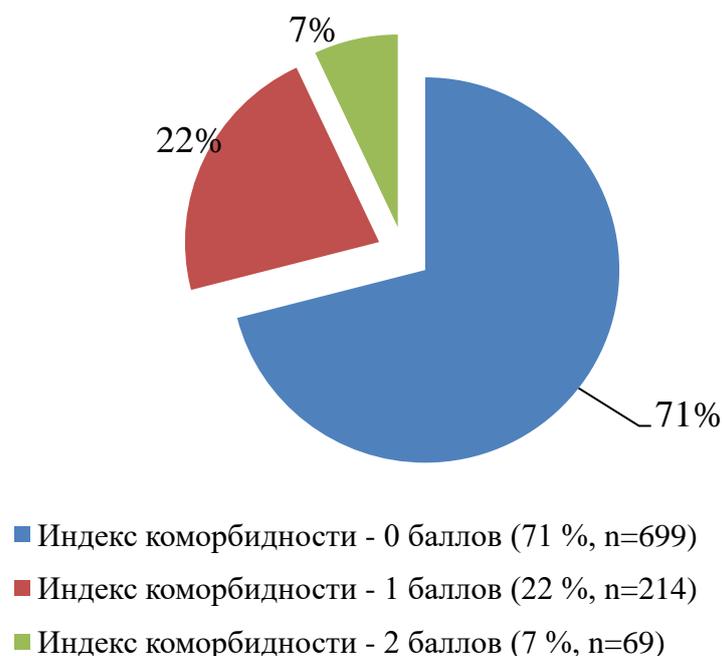


Рисунок 13. Распределение больных диссертационного исследования в зависимости от индекса коморбидности.

Почти две трети больных, несмотря на наличие коморбидной патологии, имели индекс коморбидности 0 баллов. Эта противоречивая ситуация обусловлена тем, что большая часть участников исследования была представлена лицами молодого возраста, которые не страдали заболеваниями, учитываемыми при расчете индексов коморбидности и влияющими на прогноз десятилетней выживаемости. У пятой части пациентов индекс Чарлсон составил 1 балл (больные с ревматоидным артритом и группа больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки). У самой малочисленной группы больных индекс коморбидности составил 2 балла (пациенты с ревматоидным артритом, которым дополнительный балл засчитывался, исходя из их возраста).

2.2 Методы диагностики и лечения

2.2.1 Методы исследования

Общеклиническая диагностика основной патологии и аллергического коморбидного ринита была основана на анализе жалоб, анамнеза, данных объективного обследования, результатах лабораторных и дополнительных методов исследования.

Подробная клинико-лабораторная характеристика групп пациентов с различными терапевтическими заболеваниями будет дана в основных главах.

Общеклиническая диагностика коморбидного аллергического ринита.

Поскольку во всех случаях иммуноопосредованной коморбидности коморбидным аллергическим заболеванием являлся аллергический ринит, следует отметить несколько принципиальных моментов, касающихся диагностики этого заболевания.

Основными жалобами пациентов с аллергическим ринитом были чувство заложенности и зуд в полости носа, затруднение носового дыхания, чихание, ринорея с отделением из полости носа водянистого или вязкого, тягучего секрета. При длительном течении заболевания часть больных страдала anosmией. Была отмечена назальная гиперреактивность, приводящая к обострению аллергического ринита при контакте с резкими запахами, холодным воздухом, средствами бытовой химии, а также при физической нагрузке. Также больные отмечали наличие храпа, сопения и нарушения сна, сухой ночной кашель, ассоциированный с «постназальным затеком».

Оценка жалоб и анамнеза заболевания позволяет уточнить течение заболевания и предположить характер сенсibilизации. При круглогодичном характере заболевания оно протекает без резких обострений, и вышеописанные жалобы присутствуют практически постоянно. Противоположная картина наблюдается при сезонном аллергическом рините. В этом случае имеется четкий сезонный характер.

При повышенной чувствительности к пыльцевым аллергенам описанные выше симптомы сочетаются с явлениями конъюнктивита и глазными симптомами.

Кроме того, при пыльцевой сенсibilизации больные отмечают ухудшение состояния при выходе на улицу из помещения, при сухой и ветреной погоде, а также во время пребывания в загородной зоне, где имеется более активное цветение.

При ухудшении состояния больных на рабочем месте возникала необходимость исключить воздействие профессиональных аллергенов. При усилении клинической симптоматики в домашних условиях склонялись к сенсibilизации эпидермальными аллергенами или клещам домашней пыли, которая имеет сезонный характер и наблюдается в периоды активного размножения клещей домашней пыли, весной и осенью. Весеннее и осеннее обострение также характерно при наличии грибковой сенсibilизации.

При оценке объективного состояния больного помимо физикального обследования по органам и системам также оценивался характер носового дыхания, наличие или отсутствие выделения из носа, а также его характер. Типичным являются выделения прозрачные и водянистые, при присоединении инфекции характер отделяемого меняется, и оно становится зеленоватым и слизисто-гнойным.

Аллергодиагностика in vivo

В качестве обязательного аллергологического исследования всем пациентам выполнялись скарификационные аллергические пробы, запускающие реакцию антиген-антитело и позволяющие подтвердить наличие IgE-антител к определенным антигенам. Кожно-специфические пробы проводились в условиях аллергологического процедурного кабинета, по стандартизированным методикам с применением водно-солевых аллергенов ЗАО «Аллерген», г.Ставрополь. После обработки кожи предплечья 70° спиртом, на кожу сгибаемой поверхности наносили отдельными шприцами по капле раствора аллергенов, гистамина 0,01% и контрольной жидкости. Далее путем механического воздействия стерильным скарификатором частично повреждали поверхность кожи, и в эти места вносили аллерген. Результаты исследования оценивали через 20 минут, с учетом размеров папулы и зоны гиперемии кожи, при положительном результате с гистамином и отрицательном - с контрольной жидкостью. Результат считали отрицательным, если местная реакция со-

ответствовала реакции с контрольной жидкостью и сомнительным, если у пациентов появлялась гиперемия кожи без волдыря. Пробу считали положительной, если имело место появление папулы и гиперемии. При гиперемии кожи и размере папулы до 2 – 3 мм. результат оценивали как слабоположительный, при диаметре папулы до 5 мм. как средне положительный. При увеличении размеров папулы до 5 – 10 мм. и более 10 мм. и появлении псевдоподий результат считался как резко положительный и очень резко положительный.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика осуществлялась в централизованной лаборатории Волгоградской области, расположенной на базе ГУЗ «Консультативно-диагностической №2». Формат централизованной лаборатории позволяет проводить гематологические, коагулологические, иммунохимические, биохимические, молекулярно-генетические исследования более чем по 300 наименованиям исследованиям, а также углубленное исследование параметров гуморального и клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика включала общеклинические и специфические методы исследования. Всем пациентам выполнялось исследование общего анализа крови (ОАК). Для проводимого исследования наиболее информативными были такие показатели, как уровень лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Исследование проводилось на автоматических гематологических анализаторах Mindrey (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronic Co. Ltd.) и Advia 2120i (Siemens, Германия).

С целью уточнения наличия/отсутствия аллергического воспаления слизистой носа всем пациентам проводили исследование мазка со слизистой носа на наличие эозинофилов (риноцитометрия или мазок на эозинофилы). Нативный мазок окрашивался и просматривался под микроскопом PrimoStar iLED (Zeiss, Германия) с увеличением 90.

Для исследования системы иммунитета использовались лабораторные методики, позволяющие оценить состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Исследование клеточного звена иммунитета с определением субпопуляций лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии на проточном цитометре BectanCoulter.

Определение уровней иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM выполняли на автоматической фотометрической системе аппарате Image (Beckman Coulter, Германия) либо на автоматическом анализаторе BioMajesty JCA-VM6010 (Jeol, Япония). При этом был использован иммунотурбидиметрический тест, заключающийся в определении интенсивности световой энергии, прошедшей через взвешенные частицами анализируемого вещества. Уровни IgA, IgG и IgM определяли по конечной точке путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому IgA, IgG и IgM и присутствующим в образце иммуноглобулином А, G и М. Концентрацию этих иммуноглобулинов в анализируемом образце определяли по калибровочной кривой с использованием соответствующих математических моделей, таких как logit/log. Калибровочную кривую строили по 5 калибраторам различных уровней и изотоническому раствору NaCl (0,9%) для определения нулевого значения.

Для калибровки автоматических фотометрических систем были использованы комплекты калибраторов TruCal Protein и TruCal Protein high компании DiaSys. Значения калибраторов определяли по эталонному препарату IFCC/BCR/CAP для 15 белков плазмы CRM 470. С целью контроля качества с каждой серией образцов проводили измерения контрольной сыворотки TruLab Protein компании DiaSys.

Соответствующие Immunoglobulin «А», «G» и «М» FS DiaSys чувствительные иммунологические тесты благодаря наличию специфических антител к человеческому иммуноглобулину А, G и М. При проведении этих исследований не наблюдалось перекрестных реакций между иммуноглобулинами. Наличие гипербилирубинемии, до 60 мг/дл, повышения уровня гемоглобина (до 1000 мг/дл), липемии (до 2000 мг/дл), а также, триглицеридов и ревматоидного фактора (до 1700 Ед/мл) не влияло на точность анализа. В ходе тестов определяли концентра-

ции IgA в пределах диапазона измерения от 30 до 900 мг/дл., IgG в диапазоне измерения от 175 до 3500 мг/дл. и IgM - от 25 до 800 мг/дл. В случае если полученное значение превышало верхнюю границу указанных уровней, образец разводили изотоническим раствором NaCl 0,9% в соотношении 1+1 и полученный результат умножали на два. Референсные значения уровня иммуноглобулина А для взрослых варьируют в пределах 70 – 400 мг/дл., иммуноглобулина G 700 -1600 мг/дл., и иммуноглобулина М 40-230 мг/дл.

В диссертационном исследовании определение значения общего IgE производили на автоматической иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE 2000/IMMULITE2000xpi фирмы Siemens. Для определения общего уровня IgE был использован тест IMMULITE 2000/IMMULITE2000xpi Total IgE (Общий IgE) основой которого является твердофазный, хемилюминесцентный иммуноферментный анализ (сэндвич), с циклами инкубации: 1 x 30 минут. Антитела, используемые в тесте IMMULITE 2000 Total IgE, высоко специфичны к IgE и обладают низкой перекрестной реактивностью с иммуноглобулинами человека других классов. Референсные значения уровня общего иммуноглобулина типа E, для взрослых людей, не страдающих аллергическими заболеваниями составляют: медиана (МЕ/мл) – 20,4, 95%-й перцентиль (МЕ/мл) – 87. Антитела, используемые в тесте IMMULITE 2000 Total IgE, высоко специфичны к IgE и обладают низкой перекрестной реактивностью с иммуноглобулинами человека других классов. При этом содержание в пробе билирубина в концентрациях до 200 мг/л, добавление к пробе гемолизированных эритроцитов в концентрации до 384 мкл/мл и присутствие в пробе триглицеридов в концентрациях до 5000 мг/дл не оказывало значительного влияния на результат анализа и не приводило к ошибочным результатам.

Для определения уровня аллерген-специфических IgE-антител, обладающих диагностической информацией для выявления аллергенов, к которым чувствителен пациент был использован универсальный набор для определения аллерген-специфических IgE (IMMULITE 2000 3gAllergy Specific IgE Universal Kit), в основе которого лежит твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ (сэндвич). Уникальность данной тест-системы заключается в том, что аллергены в

ней находятся в жидкой фазе. Аллергены ковалентно связаны с растворимым полимерным или кополимерным матриксом, который служит носителем для лиганда. Антилиганд, сорбированный на поверхности шарика, связывает меченные лигандом аллергены.

Также для определения уровня специфических IgE в ряде использовались наборы дисковых аллергенов производства фирмы Dr.Fooke, в которых аллергены иммобилизованы на твердофазном носителе, в роли которого выступает нитроцеллюлозный диск (аллергодиск) с диаметром чуть меньше диаметра ячейки микропланшета, при этом аллерген-специфические IgE-антитела определяются в иммуноферментном анализе EAST.

В обоих случаях использовались референс-стандарты ВОЗ по спецIgE. Интерпретация полученных результатов проводилась на основании инструкции к наборам, при этом в зависимости от концентрации спецIgE осуществлялась градация по классам от 0 (недетектируемая концентрация) до 6 (очень высокая).

Определение уровня эозинофильного катионного протеина, параметров тиреоидного статуса осуществляли на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000/IMMULITE 2000xpi фирмы Siemens с использованием стандартизированных методик. Для определения значений тиреоидной пероксидазы была использован тест IMMULITE 2000 Anti-TPO Ab, для оценки уровней общего T3 и T4 - IMMULITE 2000 Total T3 и Total T4, уровней свободных T3 и T4 - IMMULITE 2000 Free T3 и Free T4. Значения тиреостимулирующего гормона и аутоантител к тиреоглобулину с помощью тестов IMMULITE 2000 Rapid TSH и IMMULITE 2000 Anti-TG Ab соответственно. Более подробно эти исследования описаны в главе № 5.

В ходе лабораторной диагностики хронических рецидивирующих заболеваний дыхательных путей, согласно рекомендациям Национального научного общества инфекционистов РФ, у пациентов с вирусом герпеса исследовали общий анализ крови, биохимические анализы крови (с оценкой показателей функции печени, а также уровни креатинина, амилазы, глюкозы и мочевины крови).

Выявление ДНК либо РНК вирусов методом полимеразных цепных реакций (ПЦР) применяли у всех больных с использованием ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) либо ПЦР с детекцией методом электрофоретического разделения ДНК. Эти методы основаны на увеличении количества копий участка генома возбудителя (амплификация), в количестве превышающую исходную. Данная методика имеет особое значение в ситуациях субклинического течения заболевания со тертой клинической картиной.

Важное диагностическое значение также имеет определение специфических антител. Для некоторых типов вируса герпеса, в частности при наличии вируса Эпштейна – Барр (относящегося к вирусу герпеса человека 4 типа) характерно выявление иммуноглобулинов класса М, при обострении латентно протекающей герпетической инфекции и кратное увеличение уровня специфических иммуноглобулинов класса G, что говорит о рецидивирующем инфицировании и постоянной антигенной стимуляции организма. Исследование антител к ВЭБ-инфекции осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Вектор-Бест». Для уточнения этиологии заболеваний желудочно-кишечного тракта выполнялось определение уровня антител к *helicobacter pylori* методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000/IMMULITE 2000хрі фирмы Siemens.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» при постановке диагноза заболевания в ходе лабораторного обследования у больных определяли ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (этот анализ был выполнен на базе других медицинских учреждений г. Волгограда), общий анализ крови с оценкой скорости оседания эритроцитов и определение уровня С-реактивного белка (определялся на автоматическом иммунохимическом анализаторе IMMULITE 2000/IMMULITE 2000хрі фирмы Siemens).

Инструментальная диагностика. Одним из так называемых «больших» диагностических признаков аутоиммунного тиреоидита является наличие ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии. Поэтому всем больным с патологией щитовидной железы выполняли её ультразвуковое исследование. Исследование выполняли врачи ультразвуковой диагностики на аппарате LOGIQ™ 200, General Electric в В- и М-режимах. При этом оценивали эхогенность тканей щитовидной железы, суммарный объем щитовидной железы, наличие либо отсутствие структурных изменений, в том числе узловых образований. В случае наличия изменений структуры классификацию узловых образований осуществляли по Ti-RADS.

У пациентов с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки в ходе обследования была использована эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией на НР (исследования выполнялись врачами-эндоскопистами, на базе различных учреждений здравоохранения г. Волгограда). Для выявления хеликобактерной инфекции (НР) проводили уреазный дыхательный тест с использованием тест-системы ХЕЛИК с индикаторной трубкой (ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики»). Данная тест-система предназначена для специфической неинвазивной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*; принцип действия основан на определении активности фермента уреазы, вырабатываемой Нр в желудке до и после приема пациентом порции мочевины нормального изотопного состава.

Для того, чтобы подтвердить диагноз ревматоидного артрита, а также для установления его стадии и оценки степени прогрессирования деструкции суставов были использованы обзорные рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп, которые, у этой группы больных, выполняли ежегодно. Для прогнозирования прогрессирования деструкции суставов уряда больных были использованы магнитно-резонансная томография суставов, а также УЗИ кисти и крупных суставов. Кроме того, для выявления ревматоидного поражения органов дыхания, больным с ревматоидным артритом, ежегодно производили обзорные рентгенографии органов грудной клетки.

2.2.2 Методы лечения

Подробное лечение терапевтических иммуноопосредованных заболеваний будет детально рассмотрено в соответствующих главах. В этой подглаве необходимо осветить основные общетерапевтические лечебные методики, используемые при соответствующих патологиях.

Основным препаратом, который использовали в лечении больных с аутоиммунным тиреоидитом, сопровождающимся развитием гипотиреоза, согласно клиническим рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых, был левовращающий изомер тироксина – левотироксин, в рекомендуемых дозировках. При этом критерием адекватности лечения считали устойчивые значения нормального уровня ТТГ в крови (соответствующие референсным значениям выбранной методики).

Следуя клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ревматоидного артрита «Ассоциация ревматологов России» при лечении пациентов с ревматоидным артритом основные усилия были направлены на достижение низкой активности или ремиссии заболевания. Объем необходимой терапии назначался врачами-ревматологами, и дальнейшее лечение также проводили при консультативной поддержке врача-ревматолога. Всем больным назначали синтетический базисный противовоспалительный препарат (метотрексат в дозе 10-30 мг/нед), являющийся препаратом «первой линии» лечения, часть пациентов получала также ГКС (в суточной дозе 5-10 мг преднизолона либо 4-8 мг метилпреднизолона).

Для лечения хелибактерной инфекции у больных с эрозивно-язвенным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта была использована рекомендованная Российской Гастроэнтерологической Ассоциацией стандартная тройная схема эрадикационной терапии включающая в себя назначение ингибиторов протонной помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки), кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (1000 мг 2 раза в сутки).

При лечении герпетической инфекции, вызывающей хронические рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей, мы следовали клиническим ре-

комендациям Национального научного общества инфекционистов РФ, согласно которым лечение было направлено на предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, предупреждение развития патологических процессов и осложнений, предупреждение формирования остаточных явлений. К лечению подходили дифференцированно, исходя из особенностей клинической картины и степени проявлений симптомов. Комплексное лечение патологии включало в себя этиотропные (интерфероны и индукторы интерферонов, химиопрепараты, местные препараты), патогенетические (антигистаминные препараты) и, при необходимости, симптоматические (антиоксиданты, поливитамины) средства.

Аллергический ринит являлся коморбидным состоянием у всех групп больных, поэтому в этой подглаве будут подробно рассмотрены общепринятые подходы по его лечению.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аллергического ринита (2020), его медикаментозное лечение включает симптоматическую терапию (купирование обострения и базисное лечение) и патогенетическое лечение – АСИТ, что и послужило основной платформой для разделения общей популяции пациентов диссертационного исследования на две когорты.

Как известно, основополагающий принцип АСИТ заключается во введении в организм больного возрастающих доз аллергена, запускающего клинические проявления заболевания, развитие которых происходит с участием IgE-опосредованной аллергической реакции у конкретного больного. При этом достигается снижение чувствительности пациента к аллергену, поскольку АСИТ воздействует на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа, вызывая торможение аллергенспецифической реакции и к угнетению тканевой гиперреактивности.

АСИТ проводилась врачами аллергологами в условиях аллергологических кабинетов на базе ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2», после детальной оценки аллергологического анамнеза, кожных проб и отбора аллергенов, которые, несомненно, являются триггерами аллергического ринита у каждого конкретного пациента и элиминация которых невозможна.

Лечение проводилось согласно утвержденным схемам АСИТ, классическим парентеральным инъекционным способом, с заполнением индивидуального протокола, в два этапа: этапа достижения максимальной терапевтической дозы и этапа поддерживающей терапии; лечение проводилось в соответствии с инструкцией к лечебному препарату. Состояние больных оценивалось врачом аллергологом перед каждой последующей инъекцией и контролировалось не менее чем в течение 30 минут после инъекции.

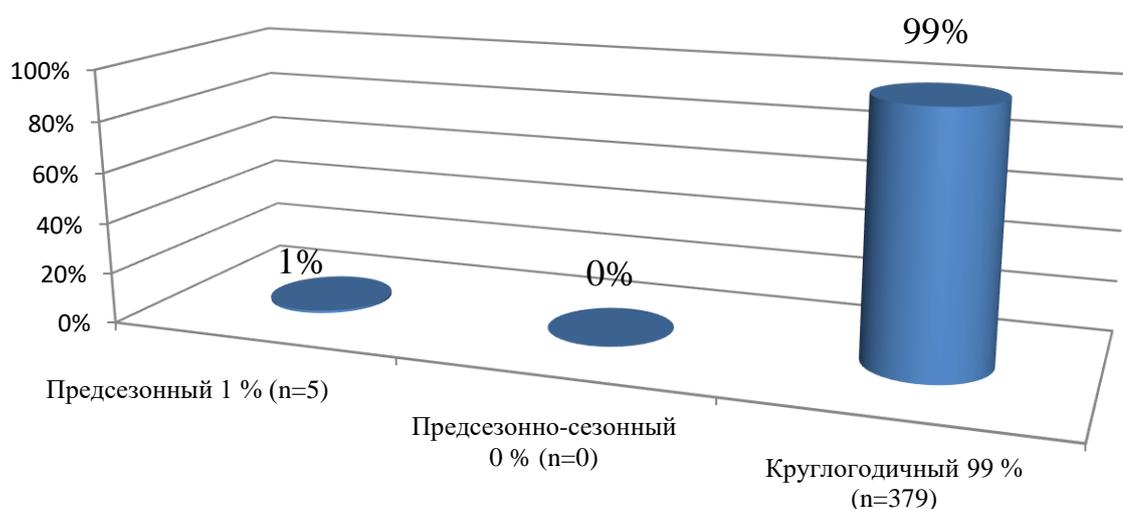


Рисунок 14. Варианты лечения АСИТ, в зависимости от длительности протокола.

В лечении всех больных 100 % (n=384) был использован инъекционный способ введения аллергена, в соответствии с круглогодичным протоколом применения АСИТ, что связано с климатогеографическими особенностями Волгоградского региона и длительным периодом пыления трав и деревьев.

1 % (n=5) больных, по объективным причинам, не связанными с медицинскими аспектами исследования, не смогли получать АСИТ круглогодично и прошли лишь часть из намеченной терапии, что было расценено как кратковременный предсезонный вариант лечения.

У больных из второй когорты (n=598) после купирования обострения заболевания проводили базисное лечение. Необходимую базисную терапию подбирали

в каждом конкретном клиническом наблюдении, исходя из тяжести течения заболевания и переносимости препарата, индивидуально.

Поскольку большинство пациентов были представлены среднетяжелым и тяжелым течением аллергического ринита основу терапии составили топические (интраназальные) глюкокортикостероиды в сочетании с блокаторами H₁-рецепторов второго поколения, антигистаминными препаратами со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток, блокаторы рецепторов лейкотриенов. Интраназальные глюкокортикостероиды снижают гиперреактивность слизистой и уменьшают степень интенсивности воспаления слизистой носа, обладают низким риском системных побочных эффектов.

В качестве топических глюкокортистероидов, согласно рекомендациям по диагностике и лечению аллергического ринита чаще всего использовались беклометазон дипропионат, в дозе 400 мкг/сут, мометазон фуруат, в дозе 200 мкг 1-2 раза в сутки, будесонид в дозе 100–200 мкг 2 раза в сутки, флутиказона пропионат в дозе 200 мкг 1 раз в сутки или флутиказона фуруат в дозе 110 мкг 1 раз в сутки.

Пероральные антигистаминные препараты второго поколения также применялись в лечении аллергического ринита, поскольку эти препараты достаточно быстро купируют клиническую симптоматику со стороны носовой полости и обладают меньшим седативным эффектом, по сравнению с первым поколением. Исходя из клинических рекомендаций чаще всего использовали лоратадин или цетиризин в дозе 10 мг/сут, дезлоратадин по 5 мг/сут, а также эбастин по 10–20 мг/сут, фексофенадин в дозе 120–180 мг/сут и левоцетиризин в дозе 5 мг/сут, биластин 5 мг/сут.

Из группы блокаторов лейкотриеновых рецепторов, которые подавляют клеточные и неклеточные компоненты воспаления, снижают проницаемость сосудов и гиперсекрецию слизи, были использованы зарегистрированные в РФ препараты, в частности, монтелукаст натрия в дозе 10 мг в сутки.

2.3 Оценка достоверности результатов и систематических рисков, связанных с особенностями дизайна и методов диссертационного исследования

Как известно, временной интервал, как и исходы, является одним из главных показателей в определении дизайна исследования. В диссертационной работе все пациенты прослеживались и наблюдались во времени. Период наблюдений за больными варьировал от четырех месяцев до трех лет, составляя в среднем $1,2 \pm 0,8$ года.

Таким образом, диссертационная работа может быть отнесена к когортному исследованию. С точки зрения доказательной медицины, согласно приказу Минздрава РФ №103н (2019) работа может быть отнесена к третьему уровню доказательности, со степенью надежности предложенных практических рекомендаций В-уровня.

Как было указано выше, общее количество участников исследования составило 982 пациента с иммуноопосредованной патологией и с респираторным аллергозом как коморбидным заболеванием, которые после купирования острых явлений заболевания были разделены на две когорты. В основной когорте было 376 больных, в лечении которых использовалась аллерген-специфическая терапия. В контрольной когорте пациенты получали базисное лечение аллергического ринита.

Часть больных в когортах набиралась ретроспективно, на основании первичной документации (амбулаторные карты), в которых регистрировались результаты исследования и исходы лечения, у другой части пациентов исходы лечения не были известны на момент входа в исследования и начала наблюдения (проспективная составляющая работы). Таким образом, диссертационная работа сочетает в себе элементы проспективного и ретроспективного, исторического когортного исследования в независимых параллельных группах.

Отбор больных в когорту для проведения аллергенспецифической терапии по поводу респираторного аллергоза осуществлялся, прежде всего, исходя из наличия информированного согласия или отказа пациентов от медицинского вмешательства, таких факторов как полисенсibilизация или низкая сенсibilизация

больных к аллергенам, а также исходя из характера патогенеза аллергического ринита (учитывалась неэффективность АСИТ при не IgE зависимом типе аллергической реакции).

Кроме того, принимались во внимание известные противопоказания к проведению АСИТ, такие как: беременность и грудное вскармливание, прием бета-блокаторов и ингибиторов МАО, наличие установленного факта аутоиммунного и онкологического заболевания, и наличие в анамнезе анафилактического шока или иных реакций при проведении АСИТ.

Рандомизацию на входе в исследование не применяли, поскольку изначально по поводу основной патологии пациенты обращались в различные медицинские учреждения области, и не было возможности контролировать вход участников в исследование. Этот факт полностью не исключает систематическую ошибку, связанную с отбором, из-за отсутствия случайного распределения при отнесении участников к той или иной группе лечения. Тем не менее, сравнение эффективности различных методов лечения проводилось в параллельных группах, что, несомненно, способствовало появлению элемента случайности, столь необходимого при проведении научных исследований в области медицины.

Участники исследования в различных группах обладали минимальными различиями и были сопоставимости по полу, возрасту, характеру и степени тяжести основной патологии и степени тяжести респираторного аллергоза. Все эти факторы, в целом, позволили минимизировать ошибку отбора в исследование достаточного для уровня когортного исследования.

Исследование было открытым, и все пациенты давали информированное согласие на лечение, что несколько ограничивало его внутреннюю валидность, за счет отсутствия «слепого» метода. Однако в группах сравнения во всех случаях были использованы стандартные критерии клинической и лабораторной диагностики, а также стандартизированные схемы лечения, что позволило уменьшить риск систематической ошибки, связанной с ходом исследования.

Результаты исследования у всех его участников оценивались в соответствии с тем, к какой когорте они были отнесены на этапе начала исследования, т.е. анализировались в соответствии с протоколом (intention-to-treat analysis), согласно которому все пациенты, попавшие при входе в исследование в определённую группу, оставались в этой же группе и на выходе из исследования, несмотря на возможные непредвиденные обстоятельства, возникающие в ряде наблюдений. По ходу исследования старались избегать изменения в запланированном лечении. Потери членов когорт за период наблюдений, из-за побочных эффектов от лечения составили 3,5 % (n=35 из 982).

Среди больных, получающих аллергенспецифическую терапию, число выбывших участников исследования составило 6 % (n=23 из 384), что было обусловлено появлением побочных эффектов при проведении АСИТ, нарушением схемы проведения терапии из-за развития urgentных непредвиденных заболеваний (ОРВИ, острый аппендицит, перелом верхней конечности), прерыванием запланированного курса из-за низкой комплаентности больных и их горизонтальной мобильности. В группе больных, проходивших симптоматическое лечение при обострении аллергического ринита, выбыло 2 % (n=12 из 598), из-за низкой комплаентности и горизонтальной мобильности пациентов.

Незначительное количество выбывших участников исследования 3,5 % (менее 10 %) указывает на то, что не было завышенной оценки эффективности лечения, что способствовало уменьшению риска систематической ошибки, связанной с выбыванием или исключением участников из исследования (attrition bias).

В ходе диссертационной работы были использованы одни и те же единообразные подходы к определению, диагностике и верификации исходов лечения в различных группах сравнения, что уменьшило риск систематической ошибки, связанной с выявлением исхода.

Диссертационное исследование не имело какой-либо коммерческой поддержки, которая могла бы влиять на результаты работы, что говорит об отсутствии так называемой for-profit bias.

Для оценки мощности исследования была использована номограмма Альтмана (Altman, 1982), которая изначально была предложена для использования при проведении когортных исследований (рисунок 15).

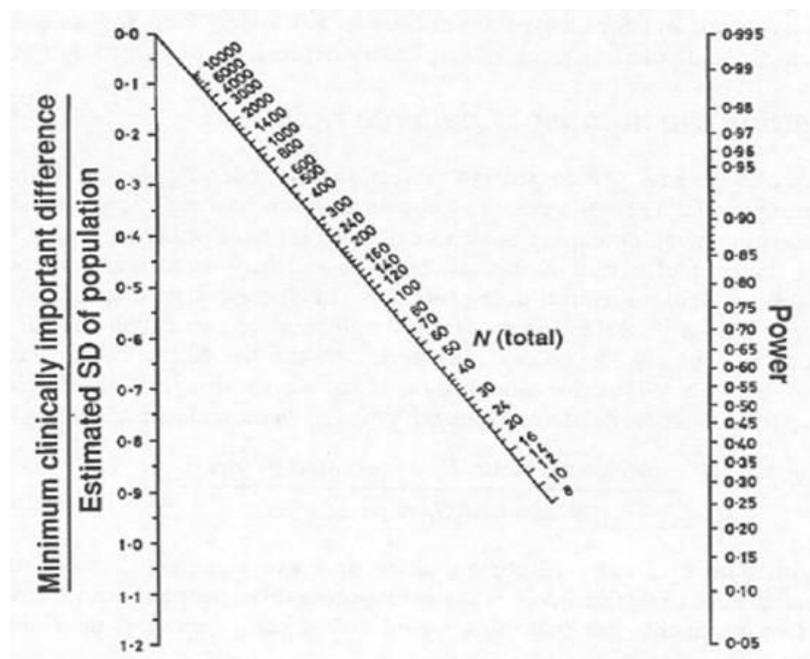


Рисунок 15. Нормограмма Altman (1982) для определения мощности исследования.

Общее количество участников в диссертационном исследовании составило 982 человека, что соответствует более чем 80 % мощности исследования. Соответственно b – риск в исследовании составил менее 20 %.

Таким образом, была минимизирована ошибка второго рода, что позволило избежать ложноотрицательных выводов, и выявить истинные различия там, где они имеются на самом деле, что невозможно при мощности исследования менее 80 %.

В соответствии со шкалой оценки качества когортного исследования Ньюкасл-Оттава (Wells GA et al., Deeks JJ et al. 2003), было произведено сравнение больных, изучаемых в диссертационной работе, по основному коморбидному фактору в виде аллергического ринита с общей популяцией больных Волгоградской области.

Выявлено (подглава 2.1), что средний возраст больных в диссертационном исследовании, страдающих респираторным аллергозом, составил $33 \pm 5,3$ года,

женщин было 602, мужчин 380; соотношение мужчин и женщин составило 1 : 1,6, две трети больных страдали интермиттирующим течением и 61 % имели среднетяжелую форму заболевания. В популяции Волгоградской области (по данным ВО-МИАЦ) также преобладали пациенты трудоспособного возраста, с интермиттирующим течением и со средней степенью тяжести респираторного аллергоза.

Контрольная когорта - с больными, получающими стандартное лечение аллергического ринита, - была сформирована из той же популяции больных, проходивших лечение ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2», что и основная группа больных, в лечении которых применялась АСИТ.

Таким образом, можно сказать, что участники диссертационного исследования являются репрезентативной выборкой по отношению к общей популяции больных, страдающих респираторным аллергозом.

Факт воздействия изучаемого фактора был установлен с высокой степенью достоверности по данным карт амбулаторных пациентов и протоколов проведения АСИТ. Об отсутствии коммерческой заинтересованности в результатах и исходах лечения (*for-profit bias*), было указано выше.

Группы больных были сопоставимы по наиболее важному критерию, такому как коморбидное состояние (представленное в виде респираторного аллергоза) и по дополнительному критерию – основную массу пациентов в основной когорте и группе сравнения составили пациенты со среднетяжелым вариантом течения интермиттирующей формы аллергического ринита.

Источником информации об исходах лечения служил мониторинг за состоянием пациентов (контрольные обследования и осмотры пациентов и самоотчеты). «Слепой» метод не использовался. Продолжительность наблюдения достигала трех лет, что вполне достаточно для выявления всех интересующих исходов лечения.

Как было указано выше, выбывание пациентов по ходу исследования составило 4 % (не превысило 10 %), что считается незначительным, и не приводит к рискам систематической ошибки.

Оценка достоверности результатов и рисков диссертационного исследования по шкале Ньюкасл-Оттава (The Newcastle-Ottawa Scale, 2003).

Оценочный критерий	Репрезентативность основной когорты	Способ формирования группы сравнения	Установление воздействия изучаемого фактора	Отсутствие интересующего исхода в начале исследования	Сопоставимость когорт по наиболее важному критерию	Сопоставимость когорт по дополнительному критерию	Оценка исходов с использованием «слепого метода»	Продолжительность наблюдения	Выбывание пациентов	Всего баллов
Количество баллов	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8

Как видно из таблицы №4, количественная оценка при помощи общепризнанного валидизированного инструмента для оценки методологического качества нерандомизированных исследований в виде шкалы Ньюкасл-Оттава (The Newcastle-Ottawa Scale, 2003) показала, что суммарное количество баллов составляет 8 баллов. Таким образом, при анализе достоверности и рисков исследования показано, что работа имеет низкий риск систематических ошибок, указывающий на достаточное методологическое качество диссертации.

В работе использованы методы сплошного и несплошного статистического наблюдения. В зависимости от характера шкалы измерения показателей, цели сравнения, количества сравниваемых совокупностей (выборок) и вида распределения анализируемых данных в диссертационной работе были использованы представленные ниже статистические критерии. Статистические расчеты позволили избежать ошибки первого рода (когда альфа риск превышает 0,05 %) и ложноположительных выводов, так как различие в показателях считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

Характер распределения в группах сравнения оценивали на основе центральной предельной теоремы. Для непрерывных данных в зависимости от характера распределения центральные тенденции в анализируемых группах представлены в виде средних значений или медиан.

При нормальном распределении количественных переменных двух связанных выборок был использован t – критерий Стьюдента для связанных выборок. При нормальном распределении количественных переменных двух несвязанных выборок был использован t – критерий Стьюдента для несвязанных выборок.

В случаях ненормального распределения количественных переменных двух несвязанных выборок был применен U -критерий Манна-Уитни. При ненормальном распределении количественных переменных двух связанных выборок - T -критерий Вилкоксона.

При сравнении трех количественных несвязанных выборок при ненормальном распределении мы применяли H - критерий Краскела-Уоллиса.

Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок и сопоставления двух различных выборок по частоте встречаемости оцениваемого эффекта, в зависимости от количества наблюдений, были использованы статистические критерии χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Для связанных выборок – χ^2 МакНемара.

Для выявления и оценки тесноты связи между рядами количественных сопоставляемых показателей, мы использовали коэффициент корреляции Спирмена и шкалу Чеддока с полуколичественной градацией степени корреляции от уровня очень слабой (менее 0,3), далее умеренной (0,3 – до 0,5), заметной (0,5 – до 0,7), высокой (0,7 – до 0,9) и весьма высокой (более 0,9).

ГЛАВА 3. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА КАК КОМОРБИДНОГО ИММУНОПОСРЕДОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1 Систематический обзор доказательной базы

по проблеме аллергического ринита как коморбидного заболевания

Доказательная медицина – это сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным [49, 347].

Основной коморбидной аллергической патологией, изучаемой в диссертационном исследовании, является аллергический ринит. В медицинской литературе имеется множество различных, а иногда и противоречивых взглядов на эту проблему, поэтому было принято решение не ограничиваться простым обзором литературы, а выявить основные, наиболее достоверные сведения по ведению пациентов, страдающих аллергическим ринитом. В процессе проведения данного анализа одной из основных задач был поиск достоверных сведений об особенностях аллергического ринита как коморбидного заболевания. Подобная возможность предоставляется в рамках систематического обзора, который является одним из ключевых методов, используемых в доказательной медицине.

Систематический обзор относится к так называемым вторичным (обобщающим) научным исследованиям, и, как и любое другое исследование в медицине имеет свои уже устоявшиеся методы, направленные на отбор наиболее достоверной информации.

Методологически эта часть диссертации выполнена в соответствии с рекомендациями по написанию систематического обзора, предоставленными экспертами Кохрановского сообщества под редакцией Higgins et al. (2019), доступные на сайте Библиотеки Кохрана <http://training.cochrane.org/handbook> [298].

При этом уровни достоверности доказательств (УДД) определяли согласно приложению № 2, приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н. «Об утверждении порядка и сроков разработки кли-

нических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Согласно этой иерархии доказательности, наиболее достоверные сведения могут быть получены в ходе исследований, соответствующих первому и второму уровню достоверности доказательств, к которым относятся отдельные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), соответствующие УДД 2 и обобщающие их мета-анализы (УДД 1).

Для оценки качества отобранных научных исследований (РКИ и обобщающие их систематические обзоры (СО) с мета-анализами) и выявления возможных ошибок и погрешностей были использованы «Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Омельяновский В.В. 2019) и механизмы критического анализа (Critical Appraisal tools), представленные Оксфордским центром доказательной медицины, доступные на сайте <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>.

Исходя из вышеперечисленного, для систематического анализа были изначально запланированы к отбору научные исследования, соответствующие УДД 1 и УДД 2 и изучающие аллергический ринит у пациентов старше 18 лет.

Первичный поиск доказательной базы по проблеме аллергического ринита был проведен в отечественной научной электронной библиотеке (elibrary) и в наиболее доверительных англоязычных научных базах данных, таких как Cochrane library (библиотека Кокрана), критически оценивающих эффективность различных лечебных и диагностических подходов путем обобщения медицинских исследований с точки зрения доказательной медицины, и Pub-Med, которая включает в себя MEDLINE (базу, содержащую более 75 % мировых периодических изданий в области биомедицины), preMEDLINE (ежедневно обновляемую базу, содержащую библиографическую информацию и рефераты публикаций, еще не вошедшие в Medline) и издательские описания.

Ключевыми словами для поиска на русском и английском языках были «аллергический ринит» и «рандомизированное исследование» или «метаанализ» или

«систематический обзор», а также «allergic rhinitis» и «randomized trial» или «metaanalysis» или «systematic review».

Блок-схема на этапах диссертационного систематического обзора представлена на рисунке 16.

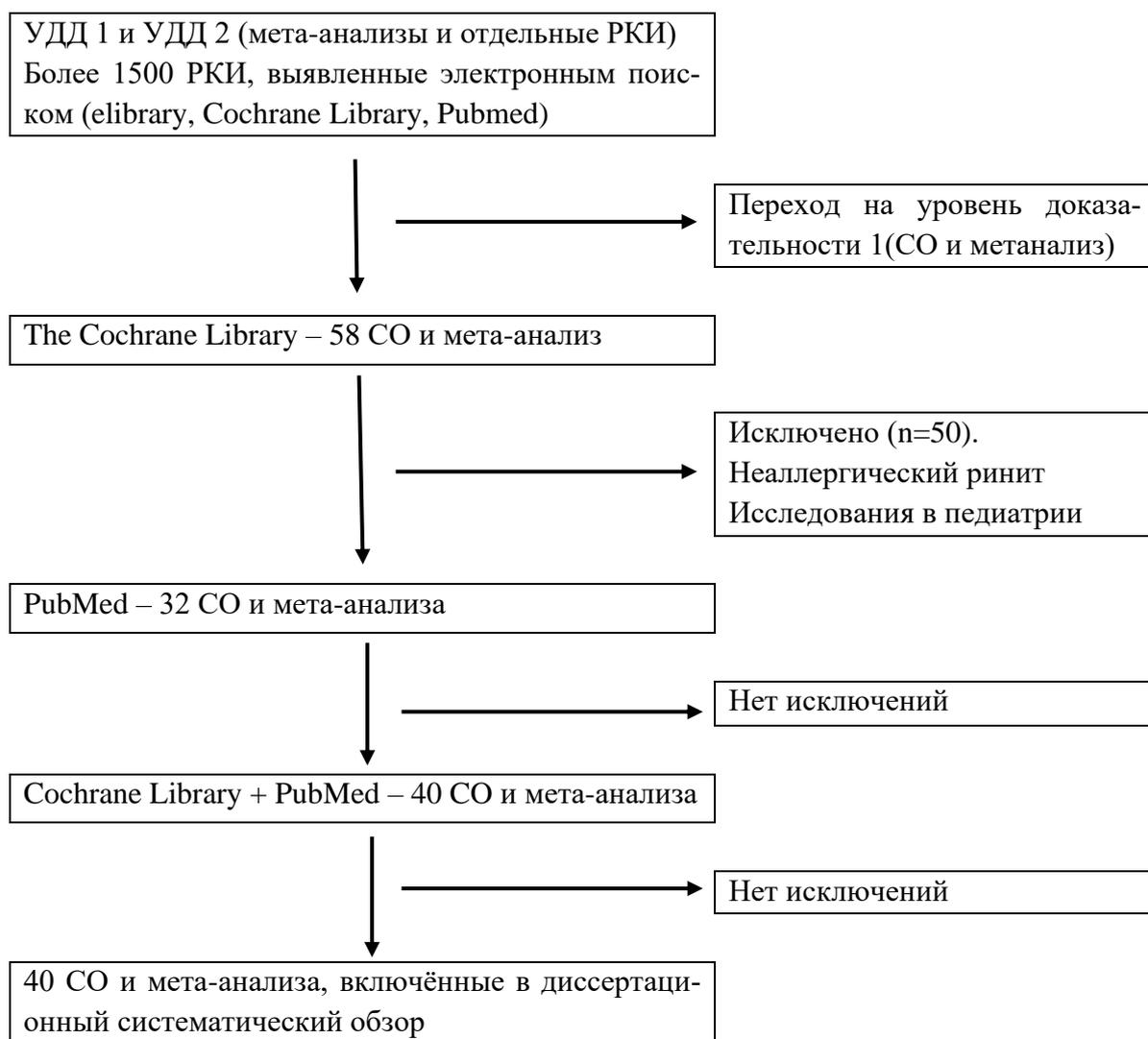


Рисунок 16. Блок-схема отбора доказательной базы на этапах диссертационного систематического анализа.

Согласно рекомендациям (Higgins et al. 2019), для получения наиболее современных сведений проведенный поиск изначально был ограничен последними пятью годами (2015 – 2019 гг. и по март 2020 года, включительно) [298].

Первичный поиск в отечественной электронной библиотеке (elibrary) позволил выявить 5 рандомизированных исследований [23, 81, 119, 132, 137, 138], систематических обзоров и метаанализов выявлено не было.

Расширение глубины поиска за счет выявления отечественных исследований первого уровня доказательности, выполненных до 2015 года, позволило выявить еще несколько научных работ, соответствующих критериям отбора данного систематического обзора в которых авторы используют механизмы доказательной медицины [82,92].

Поиск в Cochrane Library и PubMed за период 2015-2019 годов позволил определить около 1500 рандомизированных контролируемых исследований, соответствующих второму уровню доказательности. Анализ полученной базы показал, что результаты большинства выполненных за последний пятилетний период рандомизированных работ, посвященных проблеме аллергического ринита, уже были обобщены в систематических обзорах и мета-анализах. Таким образом, проводить детальный анализ всех отобранных почти полутора тысяч РКИ было нецелесообразно, а наиболее достоверные сведения (1 уровня доказательности, с прогностическим значением 0,85) представлялось возможным получить путем изучения результатов опубликованных систематических обзоров и мета-анализов.

Электронный поиск в Библиотеке Кохрановского сообщества (2015 – 2020 гг.) позволил выявить 28 обобщающих исследований. Однако при детальном анализе было выявлено, что из этих 28 систематических обзоров и метанализов в трех были изучены или планировались к изучению вопросы лечения неаллергического ринита [262, 310], в одном – особенности лечения аллергического ринита и других аллергических заболеваний у детей [295], еще в одном – вопросы инвазивного лечения (Tzelnick et al, 2018). Еще в 15 систематических обзорах и мета-анализах были оценены проблемы, связанные с риносинуситом, астмой и ринитом.

Из оставшихся 8 систематических обзоров (и протоколов), оценивающих сравнительную эффективность топических назальных кортикостероидов с пероральными антигистаминными препаратами [260], посвященных уходу за слизистой

носа и механическому очищению носовой полости путем орошения солевыми растворами [314], интраназальной иммунотерапии [313], лечению аллергического ринита китайскими травами [379], методами акупунктуры [227] и интраназальной фототерапии [317], за время проведения исследовательской работы, не смогли набрать необходимой мощности, позволяющей оценивать эффективность этих методик в комплексном лечении аллергического ринита или были работа над ними была прекращена.

В связи с этим поиск доказательной базы в библиотеки Кокрана был расширен за счет включения всех обобщающих научных работ, в том числе опубликованных до 2015 года и посвященных проблеме аллергического ринита, выполненных в рамках работы исследовательских групп экспертов Кокрановского сообщества.

Дополнительный поиск метаанализов, опубликованных ранее 2015 года позволил выявить ещё пять научных работ, посвященных непосредственно аллергическому риниту. При этом такие исследования как: лечение аллергического ринита при помощи гельминтов [273], капсаисина [261], контролю окружающей среды в домашних условиях для предотвращения контакта с бытовыми аллергенами [300], а также возможностям хирургического лечения аллергического ринита [308] не позволяют сделать достоверных заключений по эффективности рассматриваемых методик в лечении и профилактике аллергического ринита.

Всего из 58 метаанализов, определенные в библиотеке Кокрана в ходе первичного поиска, особого внимания и подробного анализа заслуживают три метаанализа. В 2007 году Calderon et al. обобщили результаты рандомизированных исследований, изучающих лечение аллергического ринита путем инъекционной аллергенспецифической терапии [235]. Работа Radulovic et al. (2010) систематизировала результаты рандомизированных исследований по сублингвальной аллергенспецифической терапии [360]. В 2018 году Head et al. оценили аспекты ухода за носовой полостью при помощи солевого раствора [349].

В PubMed, после исключения дублирующих научных работ (выявленных ранее в Cochrane Library) также были отобраны 32 систематических обзора относящихся к теме диссертационного исследования.

При анализе этиологических факторов и механизмов возникновения и развития аллергического ринита большинство авторов отмечают, что аллергический ринит является сложным полиэтиологическим заболеванием, включающим активацию нервных окончаний и воспалительных клеток, повышение и изменение активности имеющихся желез слизистой оболочки, что приводит к развитию аллергического воспаления. Jaakkola M.S. et al (2013) отмечают, что к одним из факторов, способствующих возникновению аллергического ринита, следует отнести внутридомовую сырость и плесень, которые увеличивают вероятность заболевания респираторным аллергозом за счет связи с микробными возбудителями. Частота встречаемости нозологии достигает 40 % - 50% [246].

В систематических обзорах и мета-анализах, посвященных диагностическим аспектам аллергического ринита, было выявлено, что клинические симптомы аллергического ринита обладают большим разнообразием и в значительной степени снижают качество жизни пациентов. При этом, до трети больных имеют коморбидные заболевания.

Stuck and Hummel (2015) анализировали изменения в обонянии (одном из ведущих симптомов), происходящие на фоне аллергического ринита, и выявили, что обонятельная дисфункция имеет место у 20 % - 40 % больных и коррелирует с тяжестью заболевания [357]. При этом используемые в лечении ринита антигистаминные препараты, иммунотерапия и кортикостероиды не всегда восстанавливают обонятельную функцию, особенно при круглогодичном варианте болезни.

Nevis et al. (2016) и Kabali et al. (Ontario Health Technology Assessment Series, 2016) отмечают, что чувствительность и специфичность кожных скарификационных тестов в диагностике аллергических ринитов составляет 85 % и 77 % соответственно, а определить чувствительность и специфичность для внутрикожных проб при респираторных аллергозах достаточно проблематично из-за недостаточного количества рандомизированных исследований [330].

В свою очередь Namizan et al. (2017) указывают, что у ряда пациентов проведение дифференциального диагноза между аллергическим и неаллергическим ринитом вызывает определенные сложности, поскольку имеются разночтения в

оценке результатах кожных тестов, провокационных назальных проб и степени выраженности системного аллергического ответа [328]. Связано это с тем, что повышенный уровень иммуноглобулина Е (IgE) крови не всегда четко указывает на аллергический характер ринита, и у 13,7 % пациентов диагноз респираторного аллергоза, выставленный на основании положительных результатов кожных проб и повышенного уровня IgE крови в дальнейшем не подтверждается [328]. В свою очередь, примерно у четверти больных (24,7 %) с рабочим диагнозом неаллергического ринита определяется повышенная местная аллергическая реактивность, что более характерно для респираторного аллергоза.

В 9 систематических обзорах и мета-анализах (включая 2 обзора из the Cochrane Library, 7 метаанализов из PubMed) были рассмотрены вопросы, связанные с проведением аллергенспецифической терапии аллергического ринита.

При критической оценке роли и значения подкожной иммунотерапии Calderon et al. (2007) и Purkey et al. (2013) отмечают, что этот метод лечения требует значительных временных промежутков, обладает эффективностью у тщательно отобранных пациентов с аллергическим ринитом, со значительным снижением качества жизни, при неэффективности обычной медикаментозной терапии [235, 359]. Однако, все виды АСИТ могут сопровождаться побочными эффектами, в том числе и жизнеопасными системными аллергическими реакциями; среди осложнений АСИТ авторы отобранных Purkey et al. РКИ отмечали анафилактический шок, развитие бронхообструктивного синдрома, пневмоторакс и местные осложнения в местах введения лекарственных препаратов [359]. Необходимо отметить, что данные относительно вероятности развития осложнений после АСИТ обладают значительной гетерогенностью и частота их встречаемости, по результатам различных исследований, варьирует в широких пределах от 2 % до 49 %.

Feng et al. (2014), анализируя вариантный, кластерный (введение нескольких возрастающих доз аллергена в течении одного визита к врачу) способ подкожной иммунотерапии, не смогли подтвердить, что эта методика является безопасной для пациента [228].

Согласно Radulovic et al. (2010), Feng et al. (2017), сублингвальный вариант АСИТ также является эффективным способом коррекции клинических проявлений респираторного аллергоза [360, 286].

Сравнение подкожной и сублингвальной иммунотерапии в систематических обзорах Dretzke et al. (2013), Chelladurai and Lin (2014), Durham and Penagos (2016), показало, что обе методики являются эффективными в лечении аллергического ринита, однако для четкого определения преимущественно какой-либо из этих методик недостаточно доказательств первого уровня [267, 279, 358].

Elliott et. al. (2017) показали, что подкожная иммунотерапия, по сравнению с сублингвальной, купирует большинство клинических симптомов заболевания, однако в плане влияния на качество жизни больных оба варианта АСИТ обладают одинаковой эффективностью [234].

В целом, все авторы указывают, что АСИТ считается основой патогенетического лечения аллергических заболеваний. Однако необходимо также отметить, что АСИТ нельзя считать методом выбора при аллергическом рините и необходимость в использовании аллергенспецифического лечения возникает в случаях неэффективности или развития побочных явлений обычной фармакотерапии, у пациентов не желающих получать базисную терапию, а также при тяжелом течении респираторного аллергоза.

Кроме того, в некоторых из научных работ имеется склонность к переоценке эффективности АСИТ при аллергическом рините, вызываемом пыльцой различных растений, и АСИТ не всегда оказывается оптимальным способом лечения аллергического ринита, особенно для легких форм заболевания.

Также необходимо отметить, что, согласно работам 1-го уровня доказательности, полисенсibilизация не является противопоказанием для проведения АСИТ, и значительное улучшение в состоянии пациентов на фоне АСИТ прослеживается при проведении лечения в течение не менее одного года.

В 20 СО и метаанализов исследователи проводили оценку эффективности других различных методов и отдельных лекарственных препаратов в лечении аллергического ринита.

Необходимость применения антигистаминных препаратов и кортикостероидов не вызывает никаких сомнений у большинства практикующих врачей и исследователей и не нуждается в отдельных доказательных исследованиях. Изучение клинической эффективности отдельных пероральных антигистаминных препаратов на примере цетиризина и лоратадина подтвердило, что эта группа препаратов обладает значительной эффективностью и снижает выраженность клинических проявлений при рините [243, 266].

Wei (2016) показал, что терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) оказывает значительное влияние на выраженность симптомов ринита и качество жизни пациентов, но она более избирательна и по эффективности уступает антигистаминным препаратам [268].

При оценке роли и значения пробиотиков ряд авторов отметили некоторое их влияние на качество жизни больных с респираторным аллергозом. Но синтез информации в рамках метаанализов был затруднителен из-за разнородности отдельных РКИ [278, 336, 380].

При изучении гуманизированных моноклональных антител против IgE, вырабатываемых основе человеческого IgG1 (омализумаб,) Tsabouri et al. (2014) показали, что эта группа препаратов обладает клинической эффективностью у больных с аллергическим ринитом в ситуациях, когда стандартное лечение по схемам с использованием антигистаминных препаратов и кортикостероидов не позволяет добиться улучшения состояния. Однако, это лечение является недостаточно доступным из-за высокой стоимости препаратов [334].

В 6 систематических обзорах и метаанализах были изучены аспекты ухода за носовой полостью у больных с аллергическим ринитом и эффективность местных лекарственных средств. Авторы отмечают, что это направление в лечении имеет значительные перспективы, и необходимы дальнейшие разработки лекарственных средств, локально воздействующих на слизистую носа и снижающих выраженность аллергического воспаления в носовой полости.

Так, было показано, что ирригация слизистой полости носа изотоническим раствором может использоваться в качестве дополнительной лечебной опции,

улучшающей состояние больных период наблюдения, не превышающего три месяца, однако не исключается, что эта методика увеличивает риск развития коморбидных заболеваний верхних дыхательных путей [327].

Andersson et al. (2014) при оценке барьерных средств (порошковые субстанции и микроэмульсии), препятствующих контакту аллергена со слизистой носовой полости, выявили, что они уменьшают степень выраженности симптомов респираторного аллергоза, но детальная оценка всех методов барьерной защиты ещё не проведена [254].

Passali et al. (2016), анализируя интраназальное применение кортикостероидов, на примере мометазона показали, что эта группа лекарственных препаратов является эффективной для профилактики и купирования проявлений аллергического ринита у пациентов с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом [321].

Juel-Berg et al. (2017) провели сравнительную оценку интраназальных кортикостероидов и пероральных антигистаминных препаратов и отметили, что интраназальные стероиды более эффективны в плане купирования клинических проявлений аллергического ринита и улучшения качества жизни пациентов [304].

Verkerk et al. (2015) также выявили, что существующие среди врачей мнение об атрофии слизистой оболочки носовой полости при длительном местном применении кортикостероидов не имеет достаточного подтверждения при обобщении результатов различных исследований, проводимых в этом направлении [306].

Оценка интраназальной фототерапии, представленная в систематическом обзоре Cho et al. (2015), позволила утверждать авторам, что эта методика местного лечения аллергического ринита снижает выраженность клинической симптоматики, но этот вывод был сделан на основании 13 гетерогенных РКИ и не позволяет окончательно рекомендовать этот способ лечения, в системе, применяемой в доказательной медицине [285].

Сочетанное использование нескольких лекарственных средств с различными точками приложения также является одним из направлений, изучаемых в рамках доказательной медицины при аллергическом рините.

Wolthres (2013) показали, что в группе пациентов, проходивших комбинированное лечение при помощи азеластина (H1 гистаминовый блокатор) и флутиказона (синтетический фторированный кортикостероид) имело место более полное купирование клинических явлений аллергического ринита, по сравнению с группами больных, использующих моноварианты азеластина и флутиказона, а также пациентами, получающих плацебо. При этом клинически значимый регресс симптоматики достигается, несмотря на доказанное снижение биодоступности флутиказона [378].

Feng et. al (2016), оценивая различные варианты сочетанного использования кортикостероидов и антигистаминных препаратов, также отметили, что оптимальным сочетанием является интраназальное введение кортикостероидных и антигистаминных лекарственных средств. В тоже время, комбинация интраназальных кортикостероидов и пероральных антигистаминных препаратов не совсем оправдана, поскольку такое сочетание не имеет преимуществ перед монотерапией кортикостероидными спреями, хотя и более эффективно, чем простой пероральный прием антигистаминных веществ и плацебо [272].

Berger and Meltzer (2015) показали, что комбинированный препарат «MP-AzeFlu», состоящий из указанных выше азеластина и флутиказона, целесообразно использовать для поддерживающей терапии ринита. Он обеспечивает более быстрое и полное купирование клинических симптомов аллергического ринита по сравнению с простыми антигистаминными и кортикостероидными средствами [255].

Feng et al. (2015) выявили преимущества использования комбинации интраназальных кортикостероидов и лекарственных препаратов из группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении аллергического ринита по сравнению с монотерапией интраназальными кортикостероидами. Wei (2016) также показали, что сочетание антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) и антигистаминных препаратов более эффективно, чем терапия только монтелукастом [268].

Критическая оценка методов нетрадиционной медицины, используемых в ряде стран, показала, что акупунктура, потенцирование и пролонгирование эф-

фекта иглорефлексотерапии за счет дополнительного применения китайских лечебных трав (Zhou et al. 2015) и имплантации нити кетгута (Xin-rong et al. 2014) в определенные точки соответствующих меридианов (легких и селезенки) может улучшить состояние больных с респираторным аллергозом [264, 382].

Feng et al. (2015) было выявлено, что под воздействием акупунктуры снижается выраженность назальных симптомов, улучшается качество жизни больных и снижается уровень IgE в крови. Но необходимо отметить, что результаты различных РКИ, отобранных Feng для обобщающего мета-анализа, имеют значительную гетерогенность, отрицательно влияющую на степень надежности представленных выводов [228].

Кроме того, как уже было описано выше, при оценке результатов систематических обзоров the Cochrane Library был сделан вывод о недостаточности доказательной базы для окончательного суждения относительно методов нетрадиционной медицины в лечении аллергического ринита.

Оценивая все отобранные систематические обзоры и метаанализы с помощью механизмов критического анализа (Critical Appraisal tools, 2017), необходимо отметить, что в некоторые из проанализированных выше систематических обзоров (Verkerk et al. 2015; Stuck and Hummel 2015) были включены не только результаты РКИ, но результаты когортных и случай-контроль исследований. Поэтому, согласно ещё одному из механизмов доказательной медицины, используемому автором данной диссертационной работы (Оксфордская градация доказательности, Howick 2009), можно утверждать, что выводы этих исследований не могут соответствовать 1 уровню и должны быть понижены до 2 уровня, что соответственно снижает уровень надежности выводов и практических рекомендаций, полученных в этих исследованиях.

Еще одним моментом, снижающим достоверность некоторых выводов и практических рекомендаций по лечению аллергического ринита, является большая гетерогенность результатов отдельных РКИ, что не позволило выполнить математическое обобщение результатов, связанных по тематике РКИ в рамках кумулятивного метаанализа.

Также необходимо отметить ещё один очень важный с точки зрения доказательной медицины аспект, связанный с валидностью анализируемых в этой подглаве литературных источников. Качество и достоверность систематического обзора и метаанализа во многом определяется общим количеством включенных наблюдений, или так называемым информационным размером систематического анализа. Часть работ, представленных в the Cochrane Library и в PubMed, и отобранных автором диссертационного исследования для обзора доказательной базы, (Xinrong et al. 2014; Cho et al. 2015; Juel-Berg et. al 2017; Seresirikachorn et al. 2017) имеют недостаточный совокупный и не дублируемый размер выборки пациентов. Связано это с тем, что авторами не был выполнен расчет необходимой выборки пациентов перед началом работы над метаанализом. В то же время, согласно Brok et al. (2009), для проведения адекватного обобщения результатов различных РКИ необходимо набрать как минимум 1591 пациента. Исходя из этого, нельзя не отметить, что некоторые выводы, сделанные в систематических обзорах по тематике аллергического ринита, могут быть ложноотрицательными, и имеющиеся в действительности различия между различными методами лечения не определены в ходе математических расчетов при метаанализе, что связано с недостаточной мощностью исследования (менее 80 %) и, соответственно, с высокой вероятностью ошибки второго рода (b риск в таких научных работах превышает критический уровень 20 %).

3.2. Оценка клинической эффективности АСИТ и базисной терапии у больных аллергическим ринитом в условиях иммуноопосредованной коморбидности

Нами проведена оценка клинической эффективности АСИТ у всей группы больных с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями. Как было описано (глава № 2, материалы и методы исследования), всем больным, обратившимся за медицинской помощью или направленным в ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» из других медицинских учреждений г. Волгограда и об-

ласти, была назначена терапия, нацеленная на купирование клинических проявлений основного заболевания и аллергического ринита. В дальнейшем, на основе характера получаемой терапии по поводу коморбидного ринита, все больные (n=982) были разделены на две когорты.

Механизмы их формирования и особенности проведения когортного исследования подробно описаны в подглаве 2.1 и 2.3, и были основаны на комплаентности и желании пациента получать тот или иной вид лечения, а также на оценке особенностей течения основного и коморбидного заболевания в каждом конкретном клиническом случае, наличии показаний и противопоказаний.

Согласно полученному стратификационному распределению, в первой когорте - 39 % (n=384 из 982) от общего количества участников диссертационного исследования – пациентам проводилась АСИТ, во второй когорте - 61 % (n=598 из 982) - больные получали базисную терапию аллергического ринита. Необходимо отметить, что результаты применения базисной терапии у 141 больного с противопоказаниями к АСИТ были изучены в главе №6. Поэтому в этой главе результаты базисной терапии будут изучены у 457 человек, которые из-за различных причин (описаны в главе № 2) сами отказались от АСИТ.

Участники в анализируемых группах были сопоставимы по основным параметрам сравнения.

Подробные сведения о пациентах, характере основной патологии и особенностях течения аллергического ринита представлены в подглаве 2.1. В этой части диссертационной работы стоит кратко упомянуть, что среди пациентов в обеих когортах преобладали женщины - 65 % (n=237) и 60 % (n=274); соответственно мужчин в первой когорте было 35 % (n=137), во второй – 40 % (n=183).

Среди больных обеих групп преобладали лица молодого возраста 34 + 4,6 года (экспонированная когорта) и 32 + 6,2 года (неэкспонированная когорта). Интермиттирующий характер аллергического ринита имел место у 65 % (n=248 из 384) в первой и у 61 % (n=279 из 457) пациентов во второй когорте, а персистирующий - у 35 % (n=136 из 384) и у 39 % (n=178 из 457) больных.

Преобладающим было среднетяжелое течение аллергического ринита, у 64 % (n=246 из 384) больных, получавших АСИТ, и у 60 % (n=274 из 457) пациентов с базисным лечением. Тяжелое течение в первой когорте имело место у 36 % больных (n=138 из 384). Во второй группе пациентов с тяжелым течением было 40 % (n=183 из 457).

В качестве базисной терапии пациенты получали те же лекарственные препараты, которые использовались и для купирования обострений. Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями. Основные препараты, которые использовались в базисной терапии, представлены в таблице №5. Следует отметить, что каждый пациент получал препарат топического и препарат системного действия. В качестве средств дополнительной терапии использовались деконгестанты (при необходимости) и барьерные средства.

Таблица №5

Препараты для базисной терапии аллергического ринита

Лекарственный препарат	Дозировка	Разовая доза	Кратность применения
Цетиризина дигидрохлорид	10 мг	10 мг	1 раз в сутки
Фексофенадин	120 мг	120 мг	1 раз в сутки
Эбастин	10 мг	10 мг	1 раз в сутки
Мометазона фураат	50 мкг/доза	2 впр. в нос.ход	2 раза в день
Флутиказона пропионат	50 мкг/доза	2 впр. в нос.ход	2 раза в день

При оценке эффективности АСИТ и базисной терапии аллергического ринита мы провели сравнение обращаемости в специализированное учреждение ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2» за медицинской помощью по поводу ухудшения состояния, вызываемого обострением аллергического ринита, в течение 24 месячного периода наблюдения с момента вхождения в исследование и начала соответствующего лечения. При круглогодичном персистирующем варианте клинического течения аллергического ринита исходное количество обращений за медицинской помощью по поводу обострения аллергического ринита у одного больного составило $7,3 \pm 1,5$ и имело тенденцию к постепенному снижению на фоне проводимого лечения (рисунок 17, стр.85).

Количество ежегодных
обращений за медпомощью

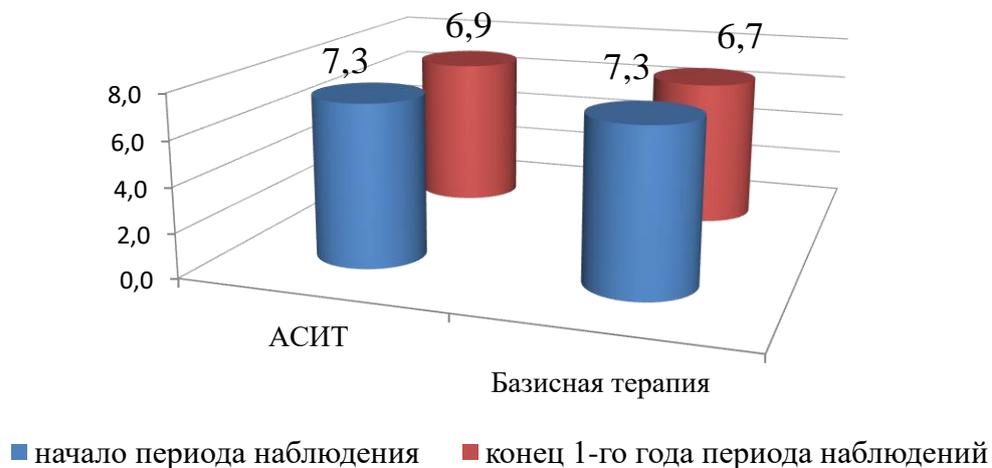


Рисунок 17. Количество ежегодных обращений за медицинской помощью при персистирующем аллергическом рините в течение первого года наблюдения.

Количество ежегодных
обращений за медпомощью

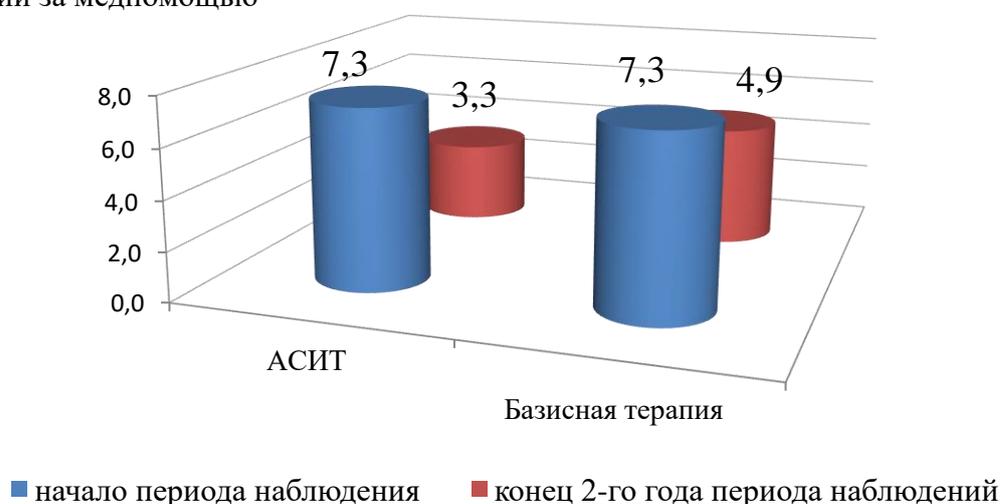


Рисунок 18. Количество ежегодных обращений за медицинской помощью при круглогодичном варианте течения аллергического ринита в течение второго года наблюдения.

В ходе динамического наблюдения за когортами больных было выявлено, что в течение 12 месячного периода наблюдения после начала соответствующего лечения (АСИТ или базисная терапия) количество обращений в лечебные учреждения

снижается незначительно с $7,3 \pm 1,5$ до $6,9 \pm 2,3$ раз (t-критерий для связанных выборок -2,5, $p > 0,05$) при проведении аллергенспецифической терапии и с $7,3 \pm 1,5$ до $6,7 \pm 1,9$ (t-критерий для связанных выборок - 2,3, $p > 0,05$) на фоне базисной терапии. При этом необходимо отметить, что эти различия статистически недостоверные.

Однако при дальнейшем продолжении АСИТ или базисной терапии эти различия становятся более явными. Так, в когорте больных получавших АСИТ количество обращений по поводу ухудшения состояния сократилось с $7,3 \pm 1,5$ до $3,3 \pm 1,1$ раз (t-критерий для связанных выборок -11,1, $p < 0,05$), а при проведении базисного лечения и с $7,3 \pm 1,5$ до $4,9 \pm 1,5$ (t-критерий для связанных выборок - 17,7, $p < 0,05$) на фоне базисной терапии, а проведенный статистический анализ подтверждает значимость определяемых различий в количестве обращений за медицинской помощью в течение второго года динамического наблюдения.

При интермиттирующем сезонном варианте заболевания, когда симптомы аллергического ринита беспокоят не более четырех недель в течение года, количество обращений за медицинской помощью по поводу аллергического ринита существенным образом не отличалось. До начала лечения в обеих когортах больных этот показатель в среднем составил $2,2 \pm 1,1$ раз. В течение первого года клинического наблюдения этот показатель в группе больных с АСИТ составил $1,9 \pm 1,2$ (t-критерий для связанных выборок - 2,3, $p > 0,05$) и при базисной терапии $2,0 \pm 1,2$ (t-критерий для связанных выборок - 2,3, $p > 0,05$). Эти различия статистически недостоверные. В течение второго года у пациентов, получавших АСИТ, количество обращений при ухудшении состояния снизилось до $1,4 \pm 0,8$ (t-критерий для связанных выборок - 5,2, $p < 0,05$), а во второй когорте (базисное лечение) до $1,8 \pm 0,9$ (t-критерий для связанных выборок - 2,4, $p > 0,05$).

На фоне проводимого лечения также была изучена динамика со стороны степени тяжести аллергического ринита. Как уже было описано выше, среди больных в обеих группах преобладало среднетяжелое (64% и 60 % пациентов) и тяжелое течение (35 % и 39 %). В течение двухлетнего периода наблюдений эти показатели претерпели динамические изменения.

Из 982 участников диссертационного исследования на входе, по различным причинам (подробно описано в подглаве 2.1) выбыло 3,5 % (n=35 из 982). При проведении аллергенспецифической терапии выбыло 6 % (n=23 из 384), базисной терапии – 2,6 % (n=12 из 457). Таким образом, в конце периода наблюдения количество участников получивших АСИТ сократилось до 361, базисное лечение – до 445, что было учтено при проведении статистического анализа.

В когорте больных, получавших аллергенспецифическую терапию, в конце периода наблюдений количество больных с легким течением значительно увеличилось до 33 % (n=119 из 361). Больных со средней тяжестью в начале исследования было 64 % (n=245 из 384), в конце периода наблюдения – 45 % (n=162 из 361) (F-критерий - 5,197, p <0,05). Тяжелое течение имело место у 36 % (n=135 из 384) больных при входе в исследование, и у 22 % (n=80 из 361) (p <0,05) после проведения АСИТ.

Динамическое изменение показателей, характеризующих степень тяжести аллергического ринита в группе пациентов, получавших АСИТ и базисную терапию, представлены в таблицах №№ 6,7 (стр.87,88).

Таблица №6

Динамическое изменение показателей, характеризующих тяжесть течения аллергического ринита в группе пациентов, получавших АСИТ

	До АСИТ, n=384	После АСИТ, n=361	Значимость различий
Легкое течение, %, n	0	33 (n=119)	F=0, p<0,05
Средне-тяжелое течение, %, n	64 (n=246)	45 (n=162)	X ² =27.65, p<0,05
Тяжелое течение, %, n	36 (n=138)	22 (n=80)	X ² =27.65, p<0,05
Значение по шкале TNSS, ед, M+m	2,15 ± 0,36	1,08 ± 0,08	t =2,9, p<0,05
Количество обращений за медпомощью (II год), перс.АР, ед, M+m	7,3 ± 1,5	3,3 ± 1,1	t = 11,1, p<0,05
Количество обращений за медпомощью (II год), интер.АР, ед, M+m	2,2 ± 1,1	1,4 ± 0,8	t = 5,2, p<0,05

Во второй когорте среди больных, получавших базисную терапию, по завершению периода наблюдений количество больных с легким течением аллергического ринита увеличилось до 19 % (n=84 из 445).

Больных со средней степенью тяжести на момент начала наблюдения было 60 % (n=274 из 457), в конце периода наблюдений 52 % (n=231 из 445) ($p < 0,05$). Тяжелое течение имело место у 40 % (n=183 из 457) при начале наблюдений и в 29 % (n=130 из 445) ($p < 0,05$) случаях, по мере проведения базисной терапии.

Таблица №7

Динамическое изменение показателей, характеризующих тяжесть течения аллергического ринита в группе пациентов, получавших базисную терапию

	До терапии, n=457	После терапии, n=445	Значимость различий
Легкое течение, %, n	0	19 (n=84)	F=0, $p < 0,05$
Средне-тяжелое течение, %, n	60 (n=274)	52 (n=231)	$X^2=86.17$, $p < 0,05$
Тяжелое течение, %, n	40 (n=183)	29 (n=130)	$X^2=12.78$, $p < 0,05$
Значение по шкале TNSS, ед, $M \pm m$	$2,22 \pm 0,43$	$1,5 \pm 0,11$	$t = 2,29$, $p < 0,05$
Количество обращений за медпомощью (II год), перс.АР, ед, $M \pm m$	$7,3 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,5$	$t = 17,7$, $p < 0,05$
Количество обращений за медпомощью (III год), интер.АР, ед, $M \pm m$	$2,2 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,9$	$t = 2,4$, $p > 0,05$

Статистическая значимость полученных различий подтверждает эффективность АСИТ и базисной терапии. Однако необходимо отметить, что в группе пациентов, получавших АСИТ, значительно (по сравнению с больными, получающими базисную терапию) увеличилось количество пациентов с легким течением аллергического ринита, за счет уменьшения частоты среднетяжелой и тяжелой формы респираторного аллергоза.

Выявленные изменения представлены в таблице №8 (стр.89).

Сравнительное влияние на тяжесть течения аллергического ринита
АСИТ и базисной терапии

	После АСИТ, n=361	После базисной терапии, n=445	Значимость различий
Легкое течение, %, n	33 (n=119)	19 (n=84)	$X^2 = 86.17, p < 0,05$
Средне-тяжелое течение, %, n	45 (n=162)	52 (n=231)	$X^2 = 3.94, p < 0,05$
Тяжелое течение, %, n	22 (n=80)	29 (n=130)	$X^2 = 5.14, p < 0,05$
Значение по шкале TNSS, ед, M+m	1,08 ± 0,08	1,5 ± 0,11	t = 3.09, p < 0,05

При выполнении диссертационной работы нами также были изучены основные иммунопатогенетические сдвиги, обуславливающие развитие аллергических реакций, и их динамические изменения, происходящие на фоне проведения различных вариантов консервативной терапии.

Как уже было выявлено ранее, эти изменения со стороны иммунного статуса у больных с коморбидными аллергическими заболеваниями в основном касаются изменения абсолютного количества лимфоцитов крови, их субпопуляций, а также уровней иммуноглобулинов крови.

Исходный уровень лимфоцитов крови в анализируемых когортах больных существенным образом не отличался, составляя в среднем 6834 (4982-8116) кл/мкл. и претерпевал динамические изменения по ходу проведения консервативной терапии (рисунок 19, стр.90).

Абсолютное количество
лимфоцитов крови (кл/мкл)

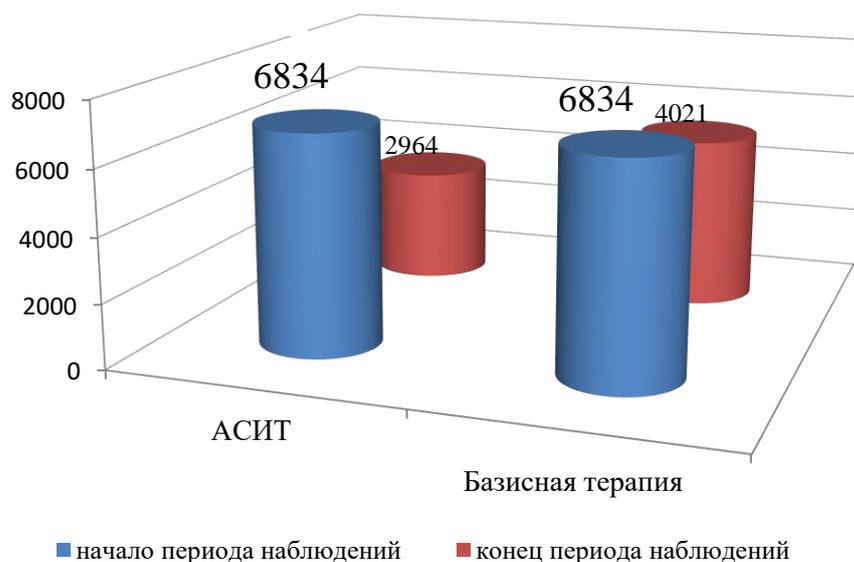


Рисунок 19. Динамические изменения количества лимфоцитов крови в анализируемых когортах больных.

Было выявлено, что в обеих группах больных в процессе лечения происходило снижение общего количества лимфоцитов крови по сравнению с исходным уровнем – 6834 (4982-8116) кл/мкл, но, при этом оставался повышенным по сравнению с референсными значениями (1600 – 2400 кл/мкл).

В когорте больных, получавших аллергенспецифическую терапию, абсолютное количество лимфоцитов крови снизилось с 6834 (4982-8116) кл/мкл до 2964 (1822 – 3678) кл/мкл (Т-критерий – 4,3, $p < 0,05$).

Во второй когорте, среди пациентов, пролеченных при помощи базисной терапии, абсолютное количество лимфоцитов крови также снизилось, но не столь значительно, с 6834 (4982-8116) кл/мкл до 4021 (3846-5984) кл/мкл (Т-критерий – 5, $p < 0,05$).

Межкогортное сравнение также указывает на более существенное снижение абсолютного количества лимфоцитов крови в группе больных, пролеченных АСИТ, на момент завершения динамического наблюдения - 2964 (1822 – 3678) кл/мкл против 4021 (3846-5984) кл/мкл (U-критерий – 3,5, $p < 0,05$)

Основные динамические изменения в субпопуляциях лимфоцитов касались уровней CD8+-клеток, CD16+-клеток и CD22+-лимфоцитов, и не были статистически достоверными со стороны CD3+- и CD4+- лимфоцитов.

Исходные показатели CD8+, CD16+ и CD22+-клеток в обеих когортах больных превышали референсные значения нормы в полтора – два раза.

При входе в исследование количество CD8+-клеток составило 1540 (1126 – 1686) кл/мкл (показатель нормы 500 – 1100 кл/мкл), уровень CD16+-клеток 1225 (1094 – 1392) кл/мкл, при уровне их референсных значений в пределах 200 – 600 кл/мкл и CD22+-лимфоцитов 1007 (386 – 1212) кл/мкл (показатели нормы 50-600 кл/мкл).

В ходе проведения консервативной терапии эти показатели снижались и, в некоторых случаях, приближались к уровням референсных значений (рисунок 20).

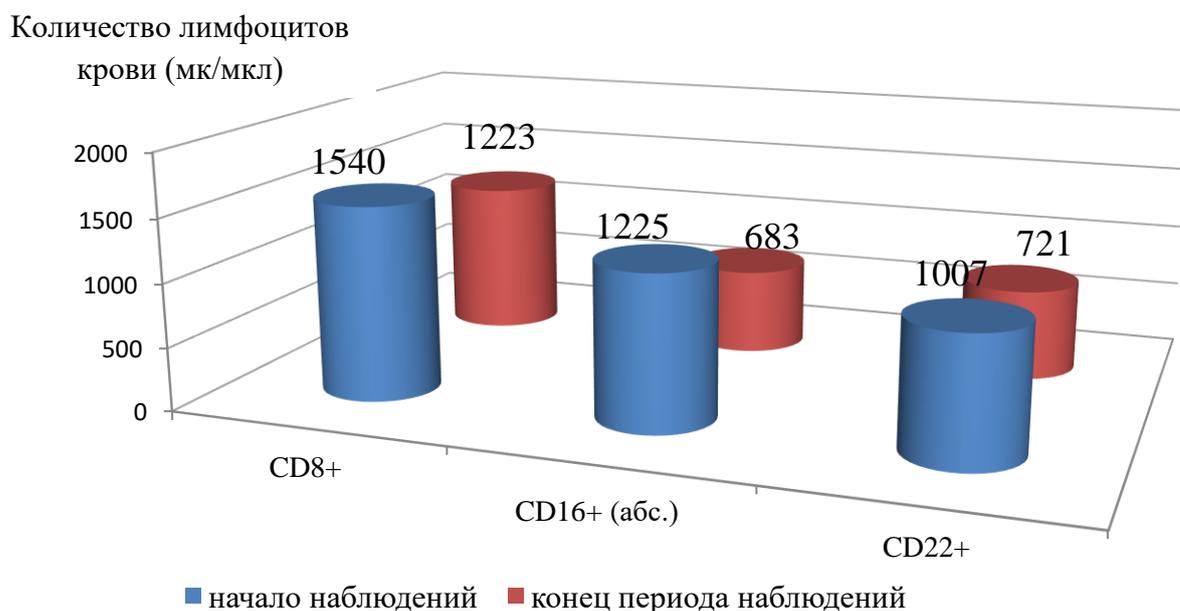


Рисунок 20. Динамические изменения количества различных групп лимфоцитов крови при проведении АСИТ.

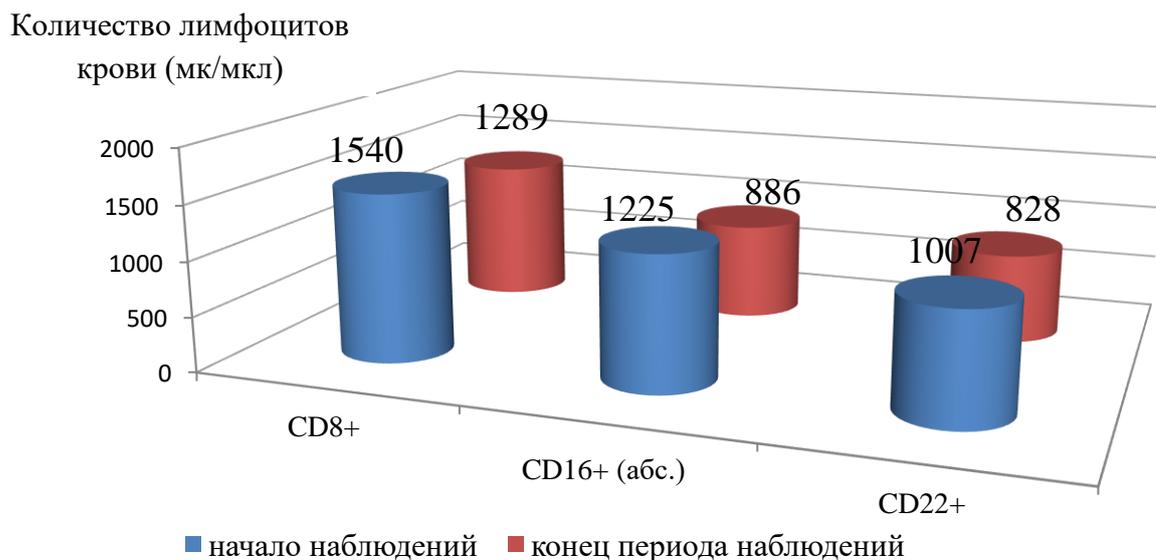


Рисунок 21. Динамические изменения количества субпопуляций лимфоцитов крови при проведении базисной терапии.

При проведении аллергенспецифической терапии абсолютное число CD8+ клеток крови снизилось с 1540 (1126 - 1686) до 1223 (896 – 1362) (Т-критерий – 5, $p > 0,05$), CD16+-клеток с 1225 (1094 – 1393) до 683 (428 – 728) (Т-критерий – 12,1, $p < 0,05$) и CD22+-лимфоцитов с 1007 (386 – 1212) до 721 (598 – 842) (Т-критерий – 8,3, $p < 0,05$).

У больных, получавших базисную терапию, также было отмечено, хотя и не столь значительное, снижение уровней субпопуляций лимфоцитов крови: CD8+ клеток с 1540 (1126 – 1686) до 1289 (1098 – 1362) (Т-критерий – 4,5, $p > 0,05$), CD16+-клеток с 1225 (1094 – 1393) до 886 (726 – 982) (Т-критерий – 15, $p < 0,05$) и CD22+-лимфоцитов с 1007 (386 – 1212) до 828 (702 – 930) (Т-критерий – 8,6, $p < 0,05$).

Межгортный статистический анализ показал, что в группе больных, получавших АСИТ, популяции CD16+-клеток и CD22+-лимфоцитов в большей степени стремятся к уровню референсных значений, по сравнению с больными, пролеченными с помощью базисной терапии. Для CD16+-клеток этот показатель составил 683 против 886 (U-критерий – 0, $p < 0,05$), для CD22+ лимфоцитов – 721 против 818 (U-критерий – 2,3, $p < 0,05$).

При сравнительной оценке уровней различных иммуноглобулинов крови нами было отмечено, что значения IgM, IgA, IgG не имеют достоверных различий между собой и с референсными значениями. Имеющиеся иммунопатогенетические сдвиги в основном касаются динамики изменений иммуноглобулина класса E.

На момент вхождения в исследование среднее количество IgE крови в обеих группах больных примерно в два раза превышало показатель нормы – 171 (109 – 248) МЕ/мл (референсное значение до 87 МЕ/мл). По мере проведения соответствующего лечения уровень иммуноглобулина класса E крови имел тенденцию к снижению (рисунок 22, стр.93).

Количество уровня
иммуноглобулина IgE крови (МЕ/мл)

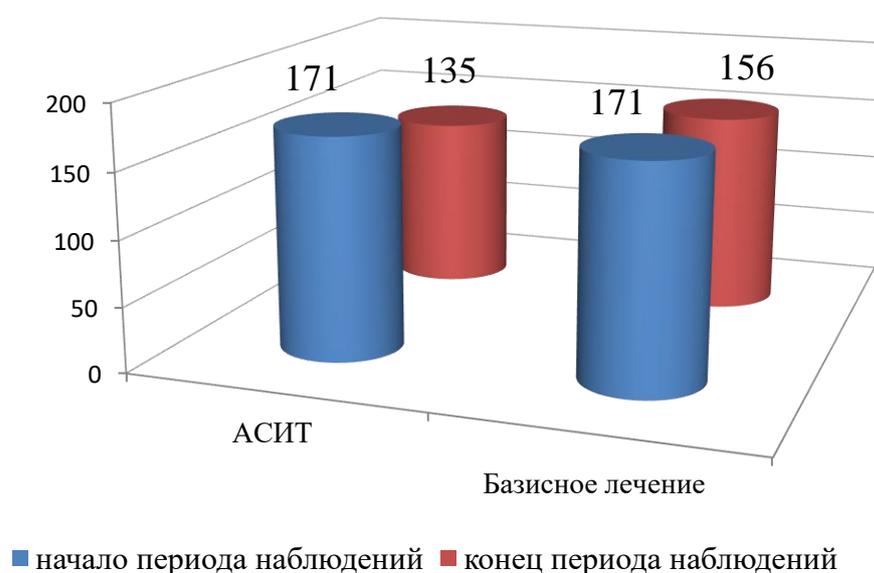


Рисунок 22. Динамические изменения уровня иммуноглобулинов класса IgE крови в анализируемых когортах больных.

У больных, получавших базисное лечение, уровень IgE крови снизился с 171 (109 – 248) МЕ/мл до 156 (108 – 268) МЕ/мл (Т-критерий – 3, $p < 0,05$). При проведении АСИТ динамика снижения количества иммуноглобулина класса IgE была более значительной. IgE крови снизился с 171 (109 – 248) МЕ/мл до 135 (86 – 192) МЕ/мл (Т-критерий – 3, $p < 0,05$). Однако межкогортное статистическое сравнение

не подтвердило статистической достоверности в различиях по уровню иммуноглобулина класса IgE крови на период завершения динамического наблюдения, 156 МЕ/мл против 135 МЕ/мл (U-критерий – 12,5, $p > 0,05$).

Резюме. Таким образом, необходимо отметить, что в Российской Федерации и за рубежом, имеет место неблагоприятная тенденция роста количества больных, страдающих коморбидной патологией, ухудшающей прогноз и исход лечения больных. На фоне этого, по данным отечественных и мировых эпидемиологических исследований, наблюдается существенная недооценка степени распространенности аллергических заболеваний, которые не диагностируются на местах врачами общей практики, в том числе и в качестве коморбидных нозологий. Основной патологией, имеющей аллергическую природу, которая изучается в рамках учения о коморбидности, является бронхиальная астма.

Вместе с тем, другие заболевания из группы аллергических, и, в частности, аллергический ринит, также могут оказывать неблагоприятное воздействие на длительность и исход лечения у больных с коморбидными состояниями. Имеющиеся научные исследования, а число их явно недостаточно, в основном направлены на изучение взаимного влияния нескольких аллергических заболеваний (аллергический ринит и бронхиальная астма, аллергический ринит и конъюнктивит) и практически не затрагивают вопросы, связанные с воздействием аллергического ринита на течение других общетерапевтических патологий. Также остаются неизученными особенности клинической и лабораторной диагностики аллергического ринита как коморбидного состояния, встречающегося в профессиональной деятельности врача общей практики, врача терапевта. Кроме того, большая часть больных с аллергическим ринитом не получают всего рекомендуемого и необходимого объема консервативного лечения, а многие аспекты современной терапии этой формы респираторного аллергоза остаются неизученными в рамках доказательной медицины, что также определяет целесообразность дальнейших научных работ по тематике аллергического ринита как коморбидного заболевания.

Проведение собственных исследований подтвердило клиническую эффективность назначения пациентам АСИТ и базисной терапии. Однако необходимо отметить, что в группе пациентов, получавших АСИТ, значительно (по сравнению с больными, получающими базисную терапию) увеличилось количество пациентов с легким течением аллергического ринита, за счет уменьшения частоты среднетяжелой и тяжелой формы респираторного аллергического заболевания. Кроме того, было отмечено, что назначение обоих видов терапии оказывает значимое воздействие на иммунный статус, в частности, на параметры клеточного иммунитета, что ещё раз доказывает иммуноопосредованный характер данных методов терапевтического воздействия на патологический процесс.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ХАРАКТЕР ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

4.1 Изучение взаимосвязи тиреоидного статуса и гуморального иммунитета у пациентов с патологией щитовидной железы

В общей когорте больных из 982 пациентов, которые вошли в диссертационное исследование, у 30 % (n=291) пациентов имели место заболевания щитовидной железы. Нозологические формы были представлены аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом и диффузным токсическим зобом (рисунок 23).



Рисунок 23. Нозологические формы тиреоидной патологии.

До включения в диссертационное исследование все пациенты данной группы обращались к врачу терапевту либо к врачу-эндокринологу. Всем пациентам было проведено клиничко-лабораторное и ультразвуковое исследование, подтверждающее наличие тиреоидной патологии.

Всем пациентам проводился сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, пальпация щитовидной железы.

С эпидемиологической точки зрения необходимо отметить, что преобладающей патологией щитовидной железы был аутоиммунный тиреоидит, который отмечался у 58 % пациентов (n=169 из 291) данной выборки. Аутоиммунный тиреоидит в 30% (n=51) случаев не сопровождался нарушениями функции (отмечалось эутиреоидное состояние), в 28% (n=47) случаев было выявлено наличие гипотиреоза.

В 12% наблюдений (n=35) у пациентов с патологией щитовидной железы диагностировался диффузный токсический зоб, в фазе медикаментозной (45%, n=16) и постмедикаментозной (55%, n=19) ремиссии В 30% случаев отмечались значимые изменения структуры щитовидной железы (наличие образований диаметром более 1 см), не сопровождавшиеся нарушением функции железы и антителообразованием.

При оценке демографических данных было выявлено, что пациенты с заболеваниями щитовидной железы были несколько старше пациентов остальных подгрупп. Средний возраст больных в диссертационном исследовании составил $33 \pm 5,3$ лет, а в подгруппе с патологией щитовидной железы средний возраст был $41 \pm 4,6$ лет.

Кроме того, основную массу больных этой подгруппы – 78% - составили женщины (n = 227 из 291). В общей когорте пациентов этот показатель был гораздо ниже и составил 67 % (n=602 из 982). Различия значимы ($X^2 27.57, p<0,001$).

Клиническая картина основной патологии щитовидной железы (узловой зоб, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит) по характеру жалоб, анамнезу и выявляемым симптомам практически не отличалась от типичной симптоматики этих заболеваний. Необходимо отметить, что при узловом зобе 99% пациентов (n=86) не имели нарушений функции щитовидной железы и находились в эутиреоидном состоянии; больные либо не предъявляли жалоб, либо их беспокоило наличие дискомфортного ощущения в области шеи. Редко пациенты отмечали

наличие чувства затруднения/дискомфорта при глотании. При проведении ультразвукового исследования выявлялась картина, соответствующая наличию одного либо нескольких солидных образований с различными характеристиками (наличие/отсутствие пери- и интранодулярного кровотока, наличие/отсутствие ободка halo), классификация по Ti-Rads соответствовала Ti-Rads 2-4.

У больных с диффузным токсическим зобом основные жалобы были связаны с последствиями гиперфункции щитовидной железы и заключались в невротических расстройствах (легкой возбудимости, раздражительности и нервозности), нарушениях вегетативной регуляции (сердцебиение, нарушениях сна, повышенной потливости), метаболических расстройствах (похудание). При обследовании у пациентов определяли характерные глазные симптомы и увеличение самой щитовидной железы разной степени выраженности (I-II ст. по ВОЗ). При проведении ультразвукового исследования наиболее часто выявлялась гиперплазия щитовидной железы, усиление кровотока. В целом картина соответствовала Ti-Rads 1-2.

При аутоиммунном тиреоидите клиническая картина варьировала в зависимости от характера нарушения функций щитовидной железы. При эутиреоидном состоянии больные явных жалоб не предъявляли. Некоторые пациенты отмечали снижение работоспособности, общую слабость и сухость кожи. При развитии стадии гипотиреоза больных также беспокоили прибавка в весе, нарушение моторики кишечника, склонность к запорам, нарушение менструального цикла, повышенная сонливость. Кроме того, одной из жалоб при гипотиреоидном состоянии являлось чувство заложенности носа, что обусловлено отеком слизистых носовой и ротовой полости (одновременно с этим, в ходе осмотра обнаруживался так называемый «рыхлый язык, язык с отпечатками зубов»). Однако необходимо отметить, что за этой жалобой могут скрываться проявления аллергического ринита, для которого также характерна заложенность носа. Поэтому у больных с гипотиреозом при сборе жалоб и анамнеза следует с особой тщательностью отнестись к этому симптому и детализировать все подробности (время появления этой жалобы, провоцирующие факторы, наличие сезонности). Жалобы на заложенность носа, затруднение носового дыхания (постоянное или периодическое) предъявляли более 50% пациентов

с гипотиреозом. В ходе осмотра пациентов, страдающих аутоиммунным тиреоидитом в стадии гипотиреоза, также были выявлены повышенная ломкость и выпадение волос, сухая, бледная, неэластичная кожа и медлительность в движениях. При проведении ультразвукового исследования у пациентов отмечалось уменьшение либо (реже) увеличение тиреоидного объёма, чередование гипоэхогенных участков и гиперэхогенных включений, тяжи фиброза. При этом по классификации Ti-Rads отмечалось преимущественно Ti-Rads 1-2.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с различной патологией щитовидной железы представлена в таблице №9.

Таблица №9

Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов с тиреоидной патологией

Клиническая характеристика	Узловой зоб, n=87	Диффузно-токсический Зоб, n=35	АИТ без нарушения функции, n=86	АИТ с нарушением функции, n=83
Основные жалобы	-дискомфорт в области шеи (32%, n=28) - затруднение при глотании (10%, n=9)	- дискомфорт в области шеи (30%, n=10) - сердцебиение (25%, n=9) - нарушение вегетативной регуляции (52%, n=18)	- дискомфорт в области шеи (5%, n=4)	- астенические жалобы (67%, n=56) - слабость, усталость (25%, n=21) - сухость кожи (33%, n=27) - заложенность носа (50%, n=42)
Данные осмотра	- пальпаторно гиперплазия щитовидной железы I-II (ВОЗ) либо наличие узлового образования (39%, n=34)	- пальпаторно гиперплазия щитовидной железы I-II (ВОЗ) (30%, n=10)	- без особенностей	- избыток массы тела либо ожирение (36%, n=30) - выраженная сухость кожи (43%, n=36) - нарушение носового дыхания (45%, n=37)
Данные лабораторного обследования	- уровни тиреоидных гормонов соответствуют референсным значениям (99%, n=86)	- дисбаланс тиреоидных гормонов (депрессия ТТГ, повышение св.Т4) (22%, n=8)	- уровни тиреоидных гормонов соответствуют референсным значениям (100%, n=86)	- дисбаланс тиреоидных гормонов (повышение ТТГ, снижение своб.Т4) (86%, n=71)

		<ul style="list-style-type: none"> - повышение уровня антител к тиреоидным фракциям (80%, n=28) - повышение уровня Ат к рецептору ТТГ (25%, n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> - повышение уровня антител к тиреоидным фракциям (93%, n=80) 	<ul style="list-style-type: none"> - повышение уровня антител к тиреоидным фракциям (94%, n=78)
Данные УЗИ	<ul style="list-style-type: none"> - увеличение тиреоидного объёма (22%, n=19) - наличие солидных образований (100%, n=87) - TiRADS 2-4 	<ul style="list-style-type: none"> - увеличение тиреоидного объёма (45%, n=16) - усиление кровотока (20%, n=7) - неоднородность структуры (20%, n=7) - TiRADS 1-2 	<ul style="list-style-type: none"> - увеличение тиреоидного объёма (8%, n=7) - уменьшение тиреоидного объёма (10%, n=9) - наличие гипо-и гиперэхогенных включений (82%, n=71) - наличие тяжёлой фиброза (12%, n=10) - TiRADS 1-2 	<ul style="list-style-type: none"> - увеличение тиреоидного объёма (12%, n=10) - уменьшение тиреоидного объёма - наличие гипо-и гиперэхогенных включений (89%, n=74) - наличие тяжёлой фиброза (26%, n=22) - TiRADS 1-2
Данные иммунного статуса (углубленное обследование)	- без особенностей	<ul style="list-style-type: none"> - изменения иммунного статуса (36%, n=13) 	<ul style="list-style-type: none"> - изменения иммунного статуса (18%, n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> - изменения иммунного статуса (28%, n=23)
Медикаментозное лечение	- не проводилось	<ul style="list-style-type: none"> - не проводилось (состояние ремиссии после лечения тиреостатиками и препаратами левотироксина) (55%, n=19) - лечение тиреостатиками (17%, n=6) - лечение тиреостатиками в сочетании с препаратами левотироксина (28%, n=10) 	- не проводилось	<ul style="list-style-type: none"> - лечение препаратами тиреоидных гормонов (медикаментозная компенсация/ субкомпенсация) (96%, n=80)

Медикаментозное лечение коморбидного АР	-базисная терапия - АСИТ	- базисная терапия	-базисная терапия - АСИТ	-базисная терапия - АСИТ
---	-----------------------------	--------------------	-----------------------------	-----------------------------

Как видно из таблицы, спектр жалоб, данные лабораторного обследования, УЗИ-картина зависели от характера патологии. При этом у большинства пациентов (кроме пациентов с узловым зобом) отмечалось наличие изменений иммунного статуса, что свидетельствует об иммунопатологической направленности патологических процессов при тиреоидной патологии.

Таким образом, большую часть пациентов исследуемой группы составили больные с иммуноопосредованными заболеваниями щитовидной железы, при которых одним из основных патогенетических механизмов является вовлечение в патологический процесс иммунной системы.

Наличие коморбидного аллергического ринита у большинства пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы, было заподозрено только при детальном целенаправленном сборе анамнеза и выявлении жалоб, характерных для аллергического ринита (клиническая картина и данные объективного обследования при аллергическом рините подробно описаны во второй главе диссертационной работы). Также отдельного внимания заслуживал семейный аллергологический анамнез.

С эпидемиологической точки зрения нами было отмечено, что в этой подгруппе больных интермиттирующий вариант течения аллергического ринита, при котором симптомы заболевания проявляются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году, имел место в 64 % (n=186) случаев, а персистирующий (когда симптомы заболевания выявляются более 4 дней в неделю или более 4 недель в течение года) – в 36 % (n=105). Таким образом, по этому параметру сравнения, больные не отличались (χ^2 2.45, $p > 0,05$) от основной массы больных, изучаемых в рамках диссертационного исследования. Так, в общей когорте из 982 пациентов с коморбидным аллергическим ринитом интермиттирующее течение имели 67 % (n=658) больных, персистирующее – 33 % (n=324) (рисунок 24, стр.102).

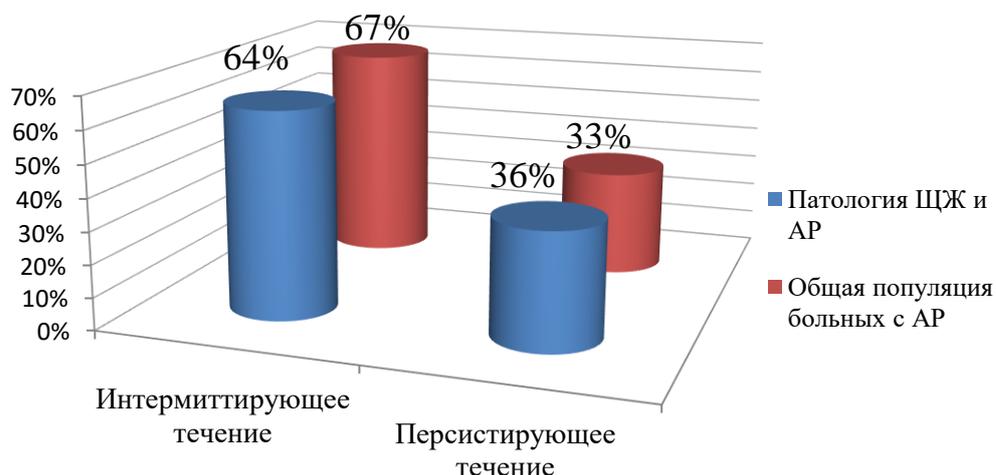


Рисунок 24. Сравнительная оценка вариантов течения аллергического ринита.

Спектр сенсibilизации к аллергенам у больных с заболеваниями щитовидной железы не выявил существенных отличий по сравнению с общей когортой больных. Наиболее значимыми у двух трети больных были пыльцевые и бытовые аллергены.

Оценивая тяжесть течения коморбидного аллергический ринита, мы не выявили в этой подгруппе статистически достоверных отличий ($X^2 2,311, p=0,128$) со всей когортой больных. Тяжелое течение имело место в 33 % ($n=96$ из 291) случаев (в общей совокупности этот показатель составил 38 % ($n=372$ из 982)), легкое и среднетяжелое течение - в 62 % ($n= 195$ из 291) при заболеваниях щитовидной железы и в 67 % ($n=610$ из 982) среди всех больных, вошедших в диссертационное исследование (рисунок 25, стр.103).

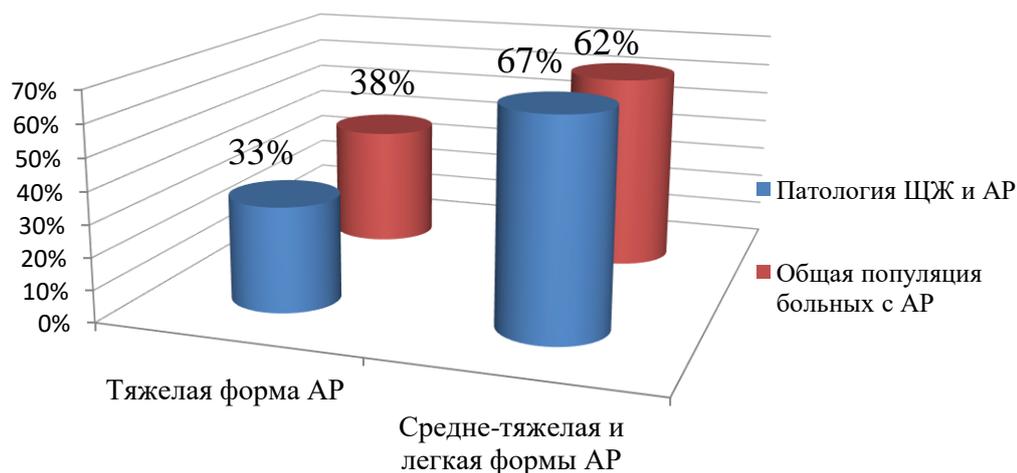


Рисунок 25. Частота встречаемости различных форм аллергического ринита в группах сравнения.

При исследовании особенностей состояния гуморального иммунитета у пациентов с патологией щитовидной железы, применительно к условиям иммуноопосредованной коморбидности, нами были изучены показатели, характеризующие функциональную активность щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина свободного, тироксина свободного (ТТГ, Т3св., Т4св.), а также показатели аутоиммунной направленности тиреоидной патологии (уровень антител к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе). Также проводилась оценка гуморального иммунного статуса - определялись уровни иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) крови. По факту полученных результатов проведена сравнительная оценка показателей гуморального звена иммунитета (Ig A, Ig M, Ig G), содержания гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4), антител к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе у больных с различными нозологиями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреодит в стадии эутиреоза и в стадии гипотиреоза).

Необходимо отметить, что, исходя из особенностей патогенеза заболеваний и частого отсутствия иммуноопосредованных особенностей патогенеза при узловом зобе, что подтверждается литературными данными, а также собственными наблюдениями (у пациентов этой группы уровень антител к тиреоидным фракциям

реже всего превышал референсные значения – в 3%, n=2), а также состояния эутиреоза у этих больных, мы не стали детально анализировать у них лабораторные показатели.

Для оценки тиреоидного статуса (показателей, характеризующих функциональную активность щитовидной железы (ТТГ, свободные Т3 и Т4) и наличия антител к тиреоидным фракциям), а также выявления возможных корреляций с изменениями гуморального звена иммунитета (уровни Ig A, Ig M, Ig G крови) и уровнем лейкоцитов крови и СОЭ нами была сделана простая случайная выборка из 87 пациентов. У 57 больных имела место подтвержденная иммуноопосредованная патология щитовидной железы (у 30 человек диффузно-токсический зоб и у 27 человек аутоиммунный тиреоидит) с коморбидным аллергическим ринитом. Контрольную группу составили 30 человек, страдающих аллергическим ринитом, но без заболеваний щитовидной железы.

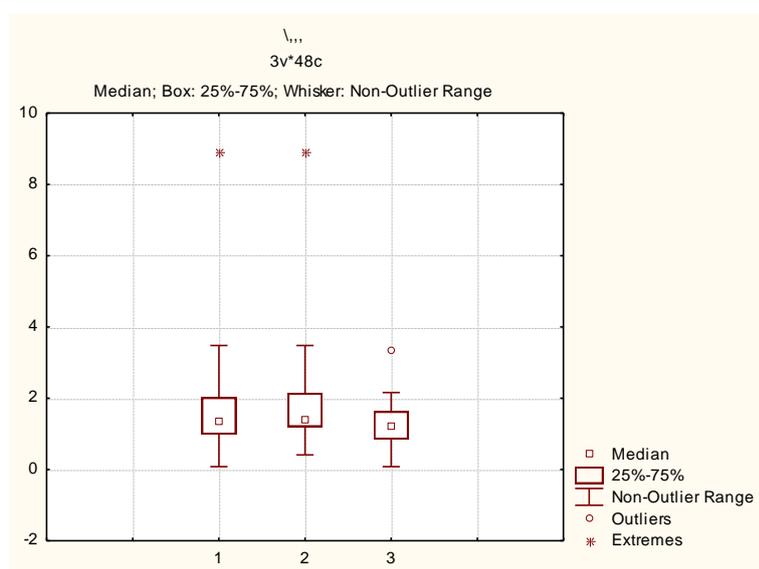
У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом значительных изменений функции щитовидной железы выявлено не было, так как при эутиреозе для этого нет предпосылок, а в случае гипотиреоза диагноз у больных был верифицирован ранее, и они уже получали заместительную гормонотерапию.

В то же время, согласно статистическому анализу (рисунок 26, стр.105), у пациентов с диффузно-токсическим зобом и аллергическим ринитом, по сравнению с контрольной группой, была отмечена большая вариабельность показателей тиреоидного статуса. Необходимо отметить, что эти различия не были связаны разнородностью групп сравнения. Суммарная информация об имеющихся изменениях представлена в таблице №10 (стр.105).

Изменения тиреоидного статуса у пациентов
с диффузным токсическим зобом и аллергическим ринитом

Параметры сравнения	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n=30	Значимость различий
ТТГ (мкМЕ/мл), Ме [min ; max]	1,7 (1,6-2,1)	1,3 (1,2-1,8)	*U-19, p>0,05
Т3 (пг/мл), Ме [min ; max]	3,5 (2,1-4,1)	3,1 (2,9-3,2)	U-24, p > 0,05
Т4 (нг/дл), Ме [min ; max]	1,0 (0,8-1,9)	1,0 (0,8-1,2)	U-21, p > 0,05
АТ к ТГ (МЕ/мл), Ме [min ; max]	10 (1-19)	3 (1-20)	U-15, p > 0,05

*U -критерий Манн-Уитни

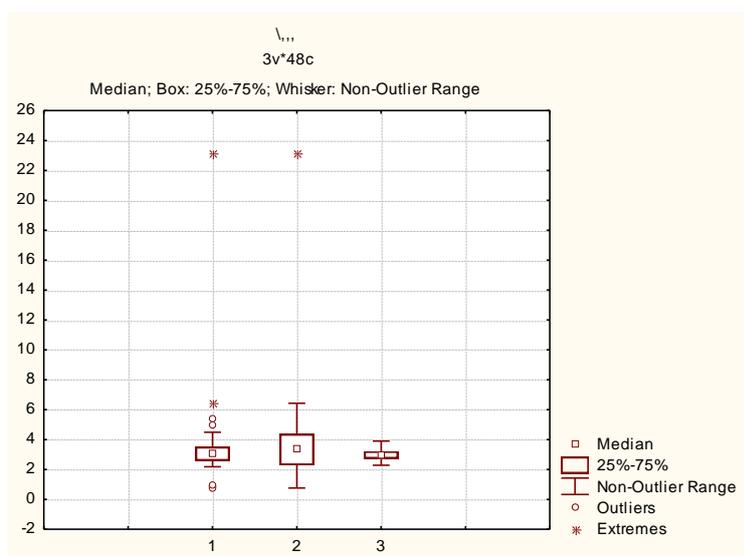


1 – группа пациентов с ДТЗ и АР +контрольная группа
2 - группа пациентов с ДТЗ и АР
3 - контрольная группа

Рисунок 26. Показатели уровня ТТГ в группах сравнения.

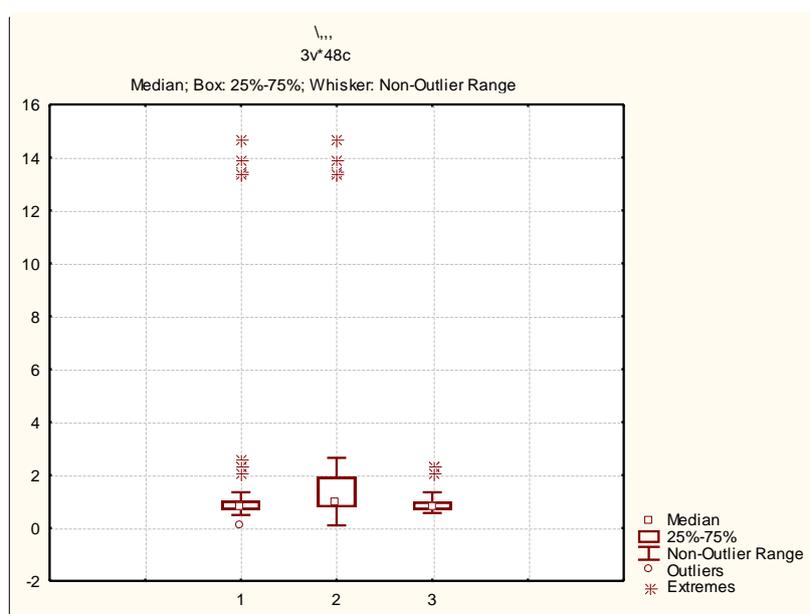
Однако все эти колебания находились в пределах референсных значений (0.4 - 4 мкМЕ/мл) и, как показал дальнейший анализ, различия по уровню ТТГ не были статистически достоверными (U-критерий – 19, p>0,05).

При ДТЗ также была отмечена большая вариабельность показателей уровней Т3 и Т4 в сыворотки крови (рисунок 27, 28, стр. 106).



1 – группа пациентов с ДТЗ и АР
+ контрольная группа
2 - группа пациентов с ДТЗ и АР
3 - контрольная группа

Рисунок 27. Показатели уровня ТЗ в группах сравнения.



1 – группа пациентов с ДТЗ и АР
+ контрольная группа
2 - группа пациентов с ДТЗ и АР
3 - контрольная группа

Рисунок 28. Показатели уровня Т4 в группах сравнения.

Как и в случае с ТТГ, различия по уровню ТЗ и Т4 в группах сравнения были в пределах референсных значений (1.8 – 4.2 пг/мл. для ТЗ и 0.8 - 1.9 нг/дл. для Т4) и статистически недостоверными U-критерий – 24, $p > 0,05$ для ТЗ и U-критерий – 21, $p > 0,05$ для Т4). Однако частота значений, превышающих медианные ($Me=3,11$ и $Me=0,81$ соответственно), для суммарной выборки больных чаще наблюдалось при ДТЗ.

У пациентов основной группы с патологией щитовидной железы и аллергическим ринитом уровень антител к тиреоглобулину также характеризовался вариабельностью (в пределах референсного интервала от неопределяемых значений до 40 МЕ/мл.). Сравнение по уровню АТ к ТГ (рисунок 29) не выявило достоверных различий между группами (U-критерий – 15, $p > 0,05$), однако частота значений, превышающих медианное ($Me=0,81$ МЕ/мл.), как и при оценке других показателей тиреоидного статуса, наблюдалась в группе с ДТЗ сочетанным с аллергическим ринитом. Вероятно, это связано с тем, что при диффузном токсическом зобе патологические процессы (в том числе и патологические процессы, вовлекающие иммунную систему), сопровождаются большей активностью, большей выраженностью клинической симптоматики, более активным синтезом аутоантител.

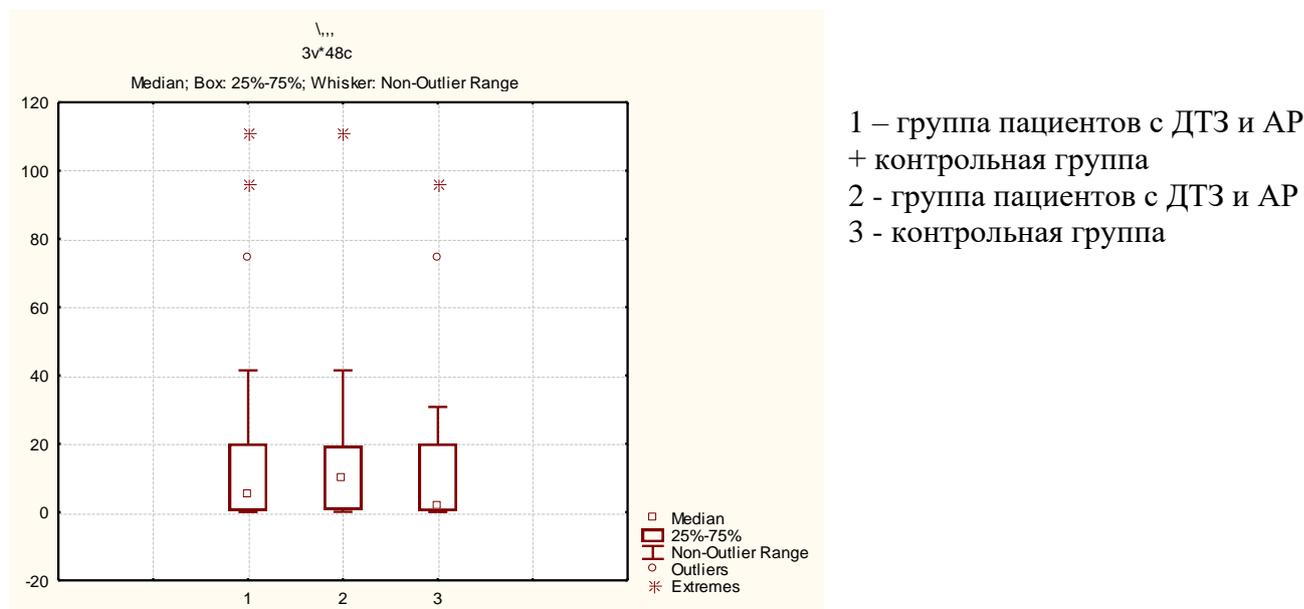


Рисунок 29. Показатели уровня АТ к ТГ в группах сравнения.

В дальнейшем для интерпретации степени корреляции между показателями, характеризующими функцию щитовидной железы, и состоянием гуморального иммунитета, были использованы коэффициент корреляции Спирмена и шкала Чеддока (описаны в главе № 2). При этом значение коэффициента корреляции должно варьировать в пределах от -1 до 1, и если коэффициент корреляции был отрицательный, то связь расценивается как обратная, если положительный - как

прямая. Заметный уровень корреляции согласно шкале Чеддока соответствует значению в пределах 0,5 до 0,7, высокая степень корреляции определяется в пределах 0,7 до 0,9.

В этой части работы мы не стали оценивать уровень IgE, поскольку у всех больных в качестве коморбидного заболевания имел место аллергический ринит, который в абсолютном большинстве случаев сопровождается увеличением количества IgE.

При исследовании пациентов контрольной группы, без патологии щитовидной железы корреляционных связей между состоянием тиреоидного статуса и гуморальным звеном иммунитета выявлено не было (таблица 11).

Таблица №11

Оценка связи между уровнями гормонов щитовидной железы и показателями гуморального иммунитета в контрольной группе пациентов

	ТТГ мкМЕ/мл	Т3 МЕ/мл	Т4 МЕ/мл	АТ к ТГ МЕ/мл
Ig A	0,15	0,07	-0,03	-0,06
Ig M	-0,17	-0,01	0,01	-0,27
Ig G	-0,15	-0,13	0,26	-0,42
IG A+M+G	-0,02	-0,13	-0,03	-0,42
Лейкоциты	-0,38	-0,02	0,40	-0,10
СОЭ	-0,12	-0,38	0,33	-0,37

У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом корреляционные связи оценивали в двух подгруппах: при аутоиммунном тиреоидите без нарушения функции (состояние эутиреоза) (таблица 12, стр.109) и при наличии АИТ с гипотиреозом (таблица 13, стр.109).

Таблица №12

Определение корреляций между уровнем гормонов щитовидной железы и показателями гуморального иммунитета у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом без нарушения функции.

	ТТГ мкМЕ/мл	Т3 МЕ/мл	Т4 МЕ/мл	АТ к ТГ МЕ/мл	АТ к ТПО МЕ/мл
Ig A	0,14	0,21	0,23	0,37	0,87 **
Ig M	-0,45	-0,41	-0,34	-0,50 *	0,15
Ig G	-0,07	0,16	0,10	0,38	0,24
IG A+M+G	0,14	0,21	0,23	0,37	-0,13
Лейкоциты	0,35	0,30	0,02	0,12	0,08
СОЭ	-0,11	-0,32	-0,17	0,01	-0,51

*- заметная степень корреляции

** - высокая степень корреляции

Таблица №13

Определение корреляций между уровнем гормонов щитовидной железы и показателями гуморального иммунитета у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом.

	ТТГ мкМЕ/мл	Т3 МЕ/мл	Т4 МЕ/мл	АТ к ТГ МЕ/мл	АТ к ТПО МЕ/мл
Ig A	0,13	-0,23	-0,04	0,61*	-0,25
Ig M	-0,20	-0,05	-0,42	-0,34	0,14
Ig G	0,29	0,31	-0,19	0,39	-0,63*
IG A+M+G	0,13	-0,23	-0,04	0,61*	-0,13
Лейкоциты	-0,06	0,22	0,57	0,28	0,08
СОЭ	-0,16	-0,06	-0,15	0,22	0,11

*- заметная степень корреляции

Характер корреляционного взаимодействия у пациентов с основной патологией в виде диффузно-токсического зоба представлен в таблице №14 (стр.110).

Определение корреляций между уровнем гормонов щитовидной железы
и показателями гуморального иммунитета у пациентов
с диффузно-токсическим зобом.

Показатель	ТТГ мкМЕ/мл	Т3 МЕ/мл	Т4 МЕ/мл	АТ к ТГ МЕ/мл	АТ к ТПО МЕ/мл
Ig A	-0,21	-0,12	0,33	-0,29	-0,56*
Ig M	-0,12	-0,12	-0,23	-0,13	0,35
Ig G	-0,25	0,06	0,10	-0,17	-0,75**
Ig A+M+G	-0,21	-0,09	-0,33	-0,29	-0,56*
лейкоциты	-0,47	-0,21	-0,23	-0,32	0,23
СОЭ	-0,21	-0,04	-0,05	0,19	-0,13

*- заметная степень корреляции ** - высокая степень корреляции

Проведенный анализ показал, что в группе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом без нарушения функции имеется высокая степень (0,87) положительной прямой корреляции между показателями уровня IgA и антителами к тиреоидной пероксидазе, участвующей в образовании щитовидной железой Т3 и Т4. При увеличении уровня антител возрастает количество IgA в сыворотке крови. Кроме того, имеется заметная отрицательная обратная связь (-0,5) между уровнем антител к тиреоглобулину (предшественнику Т3 и Т4) и количеством IgM в сыворотке крови, являющемся маркером активации иммунитета при остром инфицировании (активация фагоцитоза и выведении в осадок микроорганизмов).

В группе пациентов с гипотиреозом были выявлены: заметная степень (0,61) положительной прямой корреляции между уровнем антител к тиреоглобулину с одной стороны и значением IgA и общим количеством всех иммуноглобулинов в сыворотке крови с другой стороны, а также заметная степень (-0,63) обратной корреляции между антителами к тиреоидной пероксидазе и количеством IgG (обеспечивающему вторичный гуморальный ответ при активации иммунитета организма человека).

Все выявляемые при аутоиммунном тиреоидите разнонаправленные иммунопатогенетические сдвиги (напрямую или обратно коррелирующие с состоянием тиреоидного статуса) указывают на общий дисбаланс в иммунной системе, степень которого возрастает по мере прогрессирования патологии в щитовидной железе. Несомненно также, что эти иммунопатологические изменения, в свою очередь, следует рассматривать как предрасполагающие и производящие факторы в патогенезе развития коморбидного аллергического ринита, у пациентов с АИТ.

У пациентов с диффузно-токсическим зобом были отмечены высокая и заметная степень (от -0,56 до -0,75) обратной отрицательной корреляции между уровнем антител к тиреоидной пероксидазе и количеством IgA и IgG, что приводит также и к относительному снижению общего уровня всех иммуноглобулинов в сыворотке крови. Однако необходимо отметить, что подобных параллелей по отношению к уровню антител к тиреоглобулину выявлено не было.

4.2 Возможности предупреждения развития и прогрессирования патологии щитовидной железы при применении иммуноопосредованных методов лечения аллергических заболеваний

С учетом выявленных иммунопатогенетических взаимосвязей между тиреоидным статусом и изменениями гуморального иммунитета у больных с заболеваниями щитовидной железы и коморбидным аллергическим ринитом в этой подглаве мы также проанализировали влияние первого курса АСИТ (которые пациенты получали по поводу аллергического ринита) на состояние тиреоидного статуса у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (поскольку именно при этом заболевании иммуноопосредованные механизмы играют важнейшую роль в патогенезе).

Следует отдельно отметить, что несмотря на то, что наличие прогрессирующих аутоиммунных заболеваний является противопоказанием для назначения АСИТ, применение этого метода лечения у пациентов с риском развития аутоиммунного тиреоидита встречается довольно часто, так как в рутинную клиническую

практику не внедрено тестирование пациентов перед началом АСИТ с целью уточнения наличия бессимптомного АИТ либо с целью оценки рисков развития АИТ. Кроме того, наличие аутоиммунного тиреоидита не является облигатным противопоказанием для назначения аллергенспецифической иммунотерапии. Вместе с тем, существенное значение приобретает тот факт, что аутоиммунный тиреоидит часто является так называемым «дебютным» аутоиммунным заболеванием у пациента, и развитие либо прогрессирование аутоиммунного тиреоидита может служить предиктором развития и прогрессирования и других аутоиммунных заболеваний. Так, в качестве клинического примера можно привести клинический случай находившейся у нас под наблюдением пациентки К., 1996 г.р., которой при первичном обращении был поставлен диагноз аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции, в дальнейшем по истечении трех лет развился гипотиреоз, а спустя два года был зафиксирован дебют ревматоидного артрита с высокой активностью.

Также крайне важным является тот факт, что сама АСИТ является единственным патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний. Суть воздействия на патогенез заключается в переключении типа реакции на аллерген и усилении синтеза иммуноглобулинов не класса Е, а класса G, также происходит изменение типа иммунного ответа с Th2 на Th1. Вместе с тем, широко известно, что доминирование Th1 типа иммунного ответа обуславливает развитие и прогрессирование многих аутоиммунных заболеваний. Таким образом, безусловно интересным и значимым представляется изучение влияния данного метода лечения на иммуноопосредованные заболевания щитовидной железы.

Всем пациентам этой подгруппы (n=76) аллергенспецифическая терапия была проведена парентеральным методом.

Перед началом изучения изменений тиреоидного статуса, происходящих в ходе применения АСИТ мы оценили его исходное состояние у больных различных возрастных групп (у пациентов молодого возраста 18 – 44 года и у больных зрелого возраста 45 – 59 лет). Эти различия представлены на рисунке 30 (стр.113).

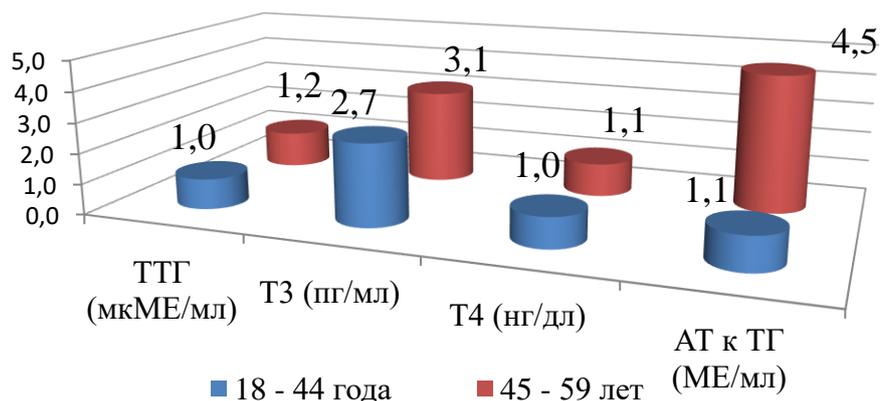


Рисунок 30. Состояние тиреоидного статуса у пациентов, отобранных для АСИТ в различных возрастных группах.

Таблица №15

Значимость различий изменений тиреоидного статуса
в разных возрастных группах

Параметры сравнения	Возраст 18-44 года	Возраст 45-59 лет	Значимость различий
ТТГ (мкМЕ/мл), Ме [min; max]	1,0 (0,8-1,4)	1,2 (0,7-1,3)	U- 5,5, p>0,05
Т3 (пг/мл), Ме [min; max]	2,7 (2,1-3,6)	3,1 (2,8-3,6)	U- 4,1, p>0,05
Т4 (нг/дл), Ме [min; max]	1,0 (0,6-1,2)	1,1 (0,8-1,4)	U- 5,2, p>0,05
АТ к ТТГ (МЕ/мл), Ме [min; max]	1,1 (0,7-1,4)	4,5 (3,7-5,0)	U- 0, p<0,05
Ат к ТПО (МЕ/мл), Ме [min;max]	5,6 (4,6-6,3)	8,4 (7,2-8,9)	U- 0, p<0,05

* –U критерий Манн-Уитни

Имеющиеся различия в исходных значениях ТТГ, Т3, Т4 перед началом патогенетической терапии аллергического ринита у лиц молодого и зрелого возраста были незначительными и статистически недостоверными. Уровень ТТГ у молодых пациентов составил 1,0 (0,8-1,4) мкМЕ/мл, у пациентов зрелого возраста 1,2 (0,7-1,3) мкМЕ/мл (U-критерий 5,5, p>0,05), значение Т3 у лиц молодого возраста составило 2,7 (2,1-3,6) пг/мл, а у лиц зрелого возраста 3,1 (2,8-3,6) пг/мл (U-критерий 4,1, p>0,05). Для уровня Т4 эти значения составили 1,0 (0,6-1,2) нг/дл для лиц молодого возраста и 1,1 (0,8-1,4) нг/дл для пациентов зрелого возраста (U-критерий 5,2, p>0,05). Более значимыми и статистически достоверными были различия по уровню антител к тиреоглобулину. У пациентов молодого возраста значение АТ к ТТГ составило 1,1 (0,7-1,4) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 4,5 (3,7-5,0) МЕ/мл (U-

критерий 0, $p < 0,05$), у пациентов молодого возраста значение АТ к ТПО составило 5,6 (4,6-6,3) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 8,4 (7,2-8,9) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$).

Динамические изменения значений ТТГ, свободных Т3, Т4 и уровня антител к тиреоглобулину и к ТПО в ходе проведения первого курса аллергенспецифической терапии представлены на рисунке 31.

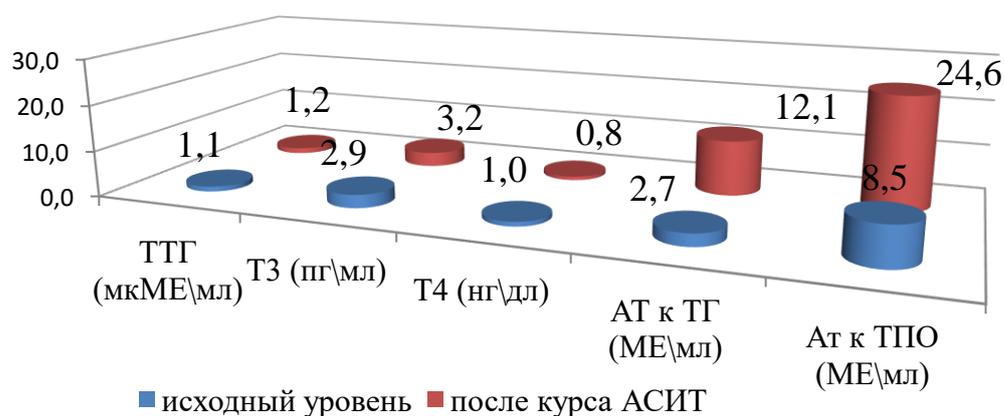


Рисунок 31. Сравнительная оценка изменений тиреоидного статуса в процессе проведения АСИТ.

Таблица №16

Значимость различий изменений тиреоидного статуса
после первого курса АСИТ

Параметры сравнения	Исходный уровень	После АСИТ	Значимость различий
ТТГ (мкМЕ/мл), Ме [min; max]	1,1 (0,8-1,6)	1,2 (0,96-2,3)	*Т - 8, $p < 0,05$
Т3 (пг/мл), Ме [min; max]	2,9 (2,6-3,0)	3,2 (2,8-3,3)	Т - 6, $p < 0,05$
Т4 (нг/дл), Ме [min; max]	1,0 (0,97-1,2)	0,8 (0,67-0,98)	Т - 5, $p < 0,05$
АТ к ТГ (МЕ/мл), Ме [min; max]	2,7 (0,9-20)	12,1 (8,5-54,7)	Т - 9, $p < 0,05$
АТ к ТПО (МЕ/мл), Ме [min; max]	8,5 (2,8-13,6)	24,6 (6,8 – 30,4)	Т - 9, $p < 0,05$

*Т – критерий Вилкоксона

Эти изменения были разнонаправленными. Так, исходный уровень ТТГ варьировал в пределах 0,8 – 1,6 мкМЕ/мл, составляя в среднем 1,1 мкМЕ/мл. После проведения курса аллергенспецифической терапии этот показатель в среднем составил

1,2 мкМЕ/мл (0,96 – 2,3 мкМЕ/мл). Выявленные незначительные различия укладывались в пределы референсных значений, но были статистически значимыми (Т-критерий 8, $p < 0,05$). Значение свободного Т3 в сыворотке крови до начала проведения патогенетического лечения составило 2,9 пг/мл (разброс значений от 2,6 до 3,0 пг/мл), после проведения АСИТ его значение увеличилось в пределах референсного и составило 3,2 пг/мл (интервал от 2,8 до 3,3 пг/мл). Исходный уровень Т4св. сыворотки крови колебался в границах от 0,97 до 1,2 нг/дл, составляя в среднем 1,0 нг/дл. На фоне проведения АСИТ этот показатель (уменьшился на 0,2 единицы до 0,8 нг/дл (варьировал в пределах от 0,67 – 0,98 нг/дл). Уровень Ат к ТГ также претерпевал изменения при проведении АСИТ. До начала лечения этот показатель составил 2,7 МЕ/мл (колебания в пределах 0,9 – 20 Ме/мл), после лечения его значение увеличилось до 12,1 МЕ/ мл (варьировал от 8,5 до 54,7 МЕ/мл). Аналогичные изменения наблюдались со стороны Ат к ТПО – до лечения показатель составил 8,5 (2,8 – 13,6), а после лечения – 24,6 (6,6 – 30,4) МЕ/мл. Выявленные изменения оказались значимыми ($p < 0,05$). Кроме того, нами были изучены изменения тиреоидного статуса в зависимости от количества аллергенов, вводимых пациенту в ходе АСИТ.

Таблица №17

Динамика показателей тиреоидного статуса в ходе АСИТ

Параметры сравнения	АСИТ одним аллергеном	АСИТ двумя аллергенами	АСИТ тремя аллергенами	Значимость различий
ТТГ (мкМЕ/мл), Ме [min; max]	1,74 (1,55-2,1)	1,16 (0,8-2,2)	1,25 (0,8-2,5)	H-14,85, $p > 0,05$
Т3 (пг/мл), Ме [min; max]	3,1 (2,82-3,2)	2,94 (2,7-3,2)	2,97 (2,9-3,2)	H-15,62, $p > 0,05$
Т4 (нг/дл), Ме [min; max]	0,73 (0,7-0,98)	0,82(0,68-0,98)	0,88(0,79-0,98)	H-18,93, $p > 0,05$
АТ к ТГ (МЕ/мл), Ме [min; max]	5,3 (0-24)	1,9 (0-20)	29,1 (20-57)	H-9,3, $p < 0,05$

H - критерий Краскела-Уоллиса

После проведения первого курса патогенетического лечения, при использовании одного аллергена уровень ТТГ составил 1,74 (1,55-2,1) мкМЕ\мл, двух аллергенов - 1,16 (0,8-2,2) мкМЕ\мл и трех аллергенов - 1,25 (0,8-2,5) мкМЕ\мл. Статистический анализ трех несвязных количественных непараметрических выборок (таблица №17, стр.115) показал, что эти различия в количестве ТТГ в сыворотке крови являлись статистически недостоверными (Н-критерий – 14,85, $p > 0,05$) и не превышали границы нормы.

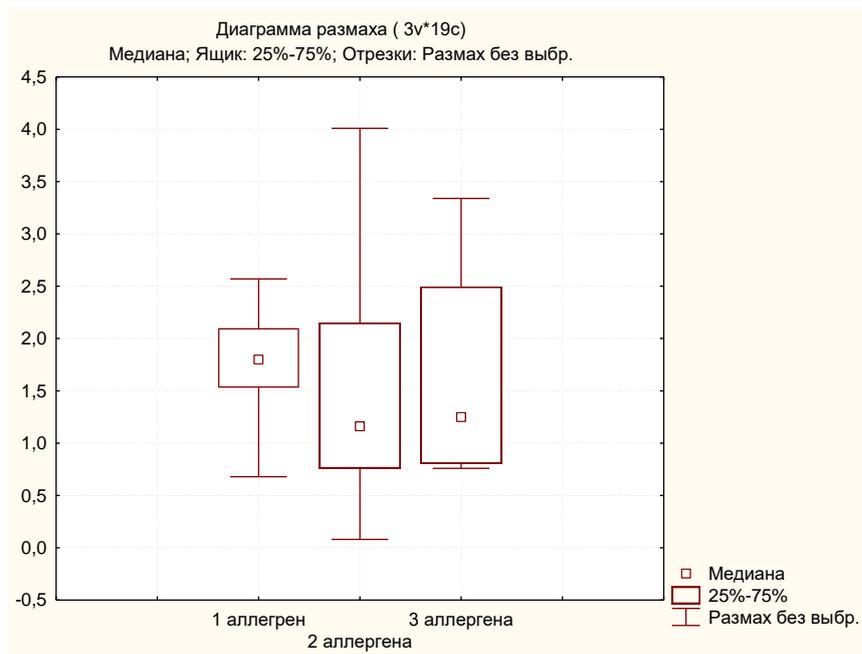


Рисунок 32. Уровень ТТГ в зависимости от количества этиологически значимых аллергенов, используемых при АСИТ.

Показатели значения ТЗ св. в сыворотке крови представлены на рисунке 33.

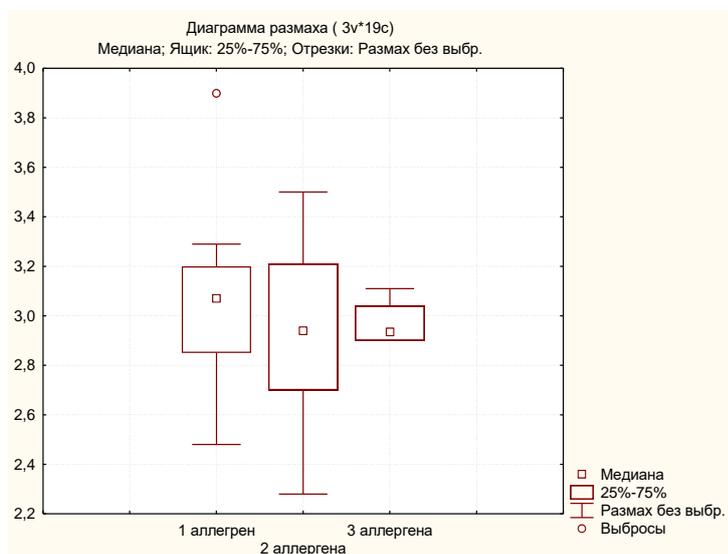


Рисунок 33. Уровень ТЗсв. в зависимости от количества этиологически значимых аллергенов, используемых для АСИТ.

Количество ТЗсв. в сыворотке крови при использовании для АСИТ одного аллергена составило 3,1 (2,82-3,2) пг/мл, двух аллергенов – 2,94 (2,7-3,2) пг/мл и при использовании трех аллергенов – 2,97 (2,9-3,2) пг/мл. Однако эти различия в трех группах больных были статистически недостоверными (Н-критерий – 15,62, $p > 0,05$) и укладывались в референсные значения нормы.

Показатели значения Т4св. в сыворотке крови при использовании одного, двух и трех аллергенов представлены на рисунке 34.

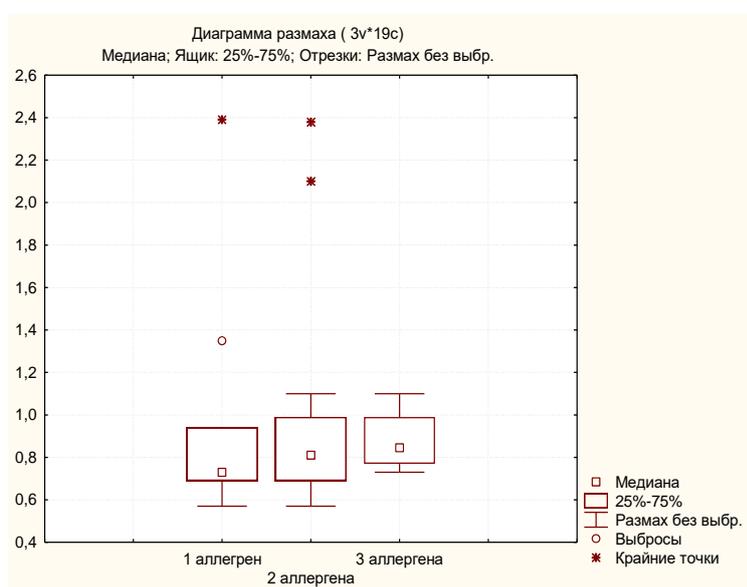


Рисунок 34. Уровень Т4св. в зависимости от количества этиологически значимых аллергенов, используемых для АСИТ.

На основании полученных данных было выявлено, что значение уровня Т4св. при использовании для АСИТ одного аллергена составило 0,73 (0,7-0,98) нг/дл, двух аллергенов – 0,82 (0,68-0,98) нг/дл и при использовании трех аллергенов – 0,88 (0,79-0,98) нг/дл. Однако, как при определении уровня ТЗ достоверных различий в трех группах больных выявлено не было (Н-критерий – 18,93, $p > 0,05$) и эти показатели в целом укладывались в уровни референсных значений.

Изменения тиреоидного статуса также касались и значений уровня антител к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе. В ходе оценки лабораторных показателей была выявлена, достаточно важная закономерность, которую необходимо учитывать при проведении патогенетической аллергенспецифической терапии у пациентов с коморбидной патологией в виде аутоиммунного тиреоидита и аллергического ринита (рисунок 35).

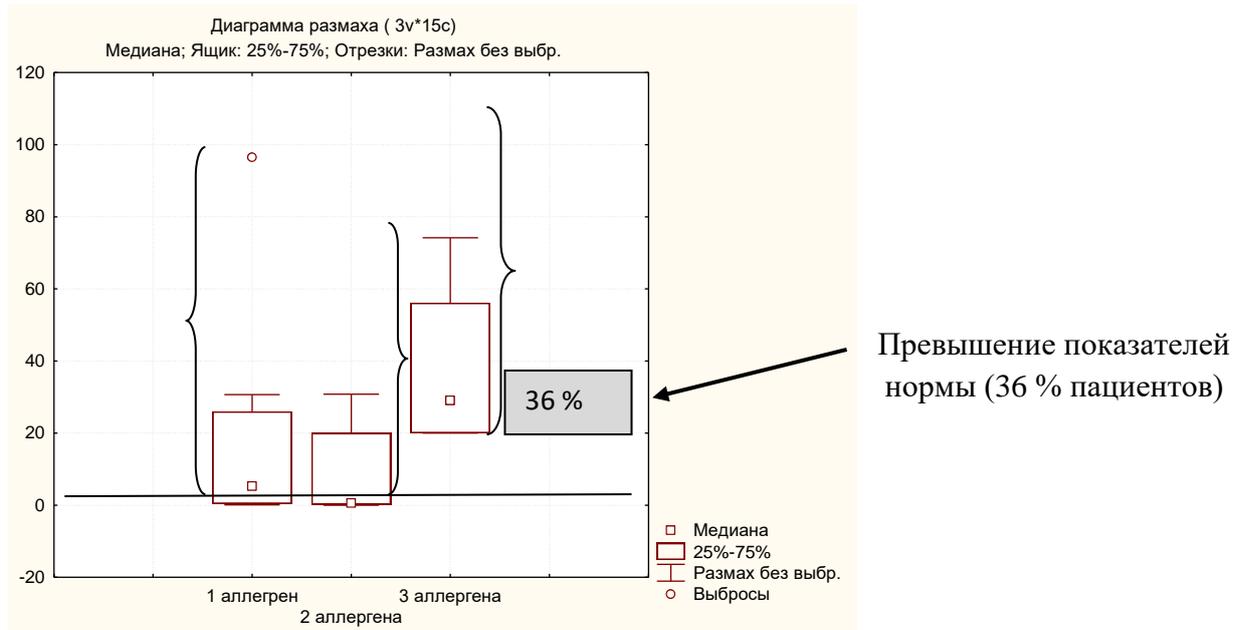


Рисунок 35. Уровень АТ к ТГ, в зависимости от количества этиологически значимых аллергенов, используемых для АСИТ.

При использовании одного или двух аллергенов уровень АТ к ТГ в сыворотке крови колебался в значительных пределах, но в зоне референсных значений. При применении одного аллергена значение АТ к ТГ составило 5,3 (0-24) МЕ/мл. При использовании двух аллергенов этот показатель обладал еще большей вариабельностью – 1,9 (0-20) МЕ/мл. Однако уровень АТ к ТГ не превышал верхнюю границу нормы (до 40 МЕ/мл). В случае применения трех этиологически значимых аллергенов было отмечено статистически достоверное (Н-критерий – 9,3, $p < 0,05$) увеличение уровня антител к тиреоглобулину до 29,1 (20-57). Также необходимо отметить, что примерно у трети больных (36 % $n = 27$ из 76) этот показатель стал превышать верхнюю границу нормы.

Аналогичные изменения были отмечены и по отношению уровня антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови. При использовании трех и более этиологически значимых аллергенов у 43% (n=33 из 76) имело место повышение уровня АТ к ТПО выше значения 35 МЕ/мл, что свидетельствует о возможных рисках АСИТ, которые необходимо учитывать в ходе назначения патогенетической терапии пациентам с с рисками развития и прогрессирования аутоиммунного тиреоидита.

Также необходимо отметить, что полученные лабораторные данные коррелируют с регистрируемыми при ультразвуковом исследовании изменениями размеров и структуры щитовидной железы. У пациентов с достоверным увеличением уровня АТ к ТГ и АТ к ТПО выше референсных значений отмечается увеличение размеров щитовидной железы и изменения структуры в виде чередования гипо- и гиперэхогенных участков в ткани щитовидной железы и формирования «тяжей» фиброза.

С учетом полученных данных нами был разработан способ профилактики развития и прогрессирования аутоиммунной патологии ЩЖ в процессе проведения АСИТ, который заключается в том, что у пациентов с аллергическим ринитом по результатам клинико-лабораторного обследования, включающего оценку аллергологического анамнеза, характера реакции организма больного на контакт с аллергеном при скарификационных аллергических пробах, а также определение уровней гормонов щитовидной железы в сыворотке крови больного на автоматической иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE/2000 XPI фирмы Siemens при: полисенсibilизации к трем аллергенам и ответе организма пациента на введение каждого из них в виде «резко положительной» – “+++”, «очень резко положительной» – “++++” реакции, а также уровнях в сыворотке крови свободного Т3 в пределах 1,8 – 4,2 пг/мл, свободного Т4 - 1,2 – 1,3 нг/дл, тиреотропного гормона в пределах 0.4 - 4 мкМЕ/мл, значения уровня антител к тиреоглобулину не более 40 МЕ/мл и уровня антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови не более 35 МЕ/мл принимают решение о проведении первого курса аллергенспецифической терапии с использованием двух и более этиологически значимых аллергенов, для этого в условиях аллергологического кабинета с использованием инъекционного

метода аллергенспецифической терапии подкожно в область плеча в организм больного вводят возрастающие дозы аллергенов: начальную дозу каждого аллергена 0,1 мл в разведении $1:10^{-7}$, на этапе достижения максимальной терапевтической дозы инъекции аллергена делают раз в три дня, на этапе поддерживающей терапии дозу аллергена ($0,5 - 1,0$ мл в разведении $1:10^{-1}$) инъекции аллергена делают с интервалом две недели, при этом состояние больных оценивается врачом аллергологом перед каждой последующей инъекцией и контролируется не менее чем в течение 30 минут после инъекции; при выявлении в процессе проведения аллергенспецифической терапии в сыворотке крови пациента повышенного уровня антител к тиреоглобулину более чем 40 МЕ/мл, уровня антител к тиреоидной пероксидазе более чем 35 МЕ/мл и уровня тиреотропного гормона более 4 мкМЕ/мл принимают решение о прекращении проведения аллергенспецифической терапии и использовании базисного лечения без патогенетического воздействия на звенья аллергической реакции; клиническим критерием благоприятного исхода лечения являются уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания при естественной экспозиции аллергена, снижение количества обращений за медицинской помощью по поводу аллергического ринита с семи до трех и менее в течение одного года, лабораторным критерием благоприятного исхода лечения является уровень в сыворотке крови антител к тиреоглобулину не превышающий значения 40 МЕ/мл, показатель антител к тиреоидной пероксидазе не превышающий значения 35 МЕ/мл и уровень тиреотропного гормона не более 4 мкМЕ/мл.

Приводим клиническое наблюдение, в котором нам удалось предотвратить реализацию клинического фенотипа аутоиммунной патологии щитовидной железы при проведении узловой АСИТ.

Пример. Пациентка Л., 30 лет, впервые обратилась в ГУЗ «КДП № 2» г. Волгограда к врачу-аллергологу в июле 2018 года с жалобами на заложенность носа, чихание, зуд в носу. Вышеуказанные жалобы беспокоят в течение последних трёх лет, в основном в летний сезон (июль-август). Периодически в течение осенне-зимнего периода также отмечает заложенность носа. В медицинские учреждения по

поводу клинической симптоматики ринита пациентка ранее не обращалась. С целью купирования симптомов самостоятельно, в течение последних трех лет, нерегулярно принимает цетиризин по 1 таблетке 1 раз в день, с хорошим эффектом. При заложенности носа использует сосудосуживающие препараты (оксиметазолин). Обращение к врачу-аллергологу связано с ухудшением общего самочувствия, усилением назальных симптомов, что приводит к снижению работоспособности и ухудшению ночного сна.

Из анамнеза дополнительно выявлено, что родная сестра пациентки в течение длительного времени страдает аллергическим ринитом. Мать пациентки страдает первичным гипотиреозом, принимает препараты левотироксина в качестве заместительной терапии.

В ходе первичного осмотра было отмечено, что носовое дыхание умеренно затруднено, имеется незначительная гиперемия конъюнктивы обоих глаз, в легких дыхание везикулярное. При лабораторном обследовании отмечается увеличение количества эозинофилов крови до 9 %, повышение уровня общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови до 350 (норма до 87) МЕ/мл, в риноцитограмме были выявлены эозинофилы на всё поле зрения.

Пациентке было рекомендовано: соблюдение гипоаллергенной диеты, уход за слизистой носа (использование растворов для очищения слизистой носа), прием в течение двух месяцев топических кортикостероидов (мометазона фуруат по 2 впр. в каждую ноздрю 2 раза в день) и антигистаминных препаратов II поколения (цетиризин по 5 мг либо лоратадин один раз в сутки). Повторная явка для проведения дополнительных диагностических мероприятий (кожных скарификационных проб - КСП) и решения вопроса о целесообразности назначения аллергенспецифической терапии (АСИТ) после окончания поллинозиса, в октябре 2018 года.

При повторной явке в октябре 2018 года жалоб не предъявляет. Отмечает, что после назначения врачом комплексного лечения самочувствие улучшилось, работоспособность восстановилась.

При лабораторном обследовании в октябре 2018 года было отмечено, что в общем анализе крови уровень эозинофилов составил 4%, уровень общего иммуноглобулина Е – 280 МЕ/мл. В риноцитограмме количество эозинофилов составило 10%. Дополнительно была проведена оценка тиреоидного статуса с определением уровней ТТГ (2,5 МЕ/мл), свободных Т4 и Т3 (1,2 нг/дл и 3,1 пг/мл соответственно), а также уровня антител в сыворотке крови к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО – 15 МЕ/мл) и уровня антител в сыворотке крови к тиреоидному тиреоглобулину (АТ к ТГ – 2,5 МЕ/мл), которые соответствовали референсным значениям.

Назначены и проведены КСП: домашняя пыль +++, полынь +++++, амброзия +++++, лебеда +++.

На основании дополнительного клинико-лабораторного обследования было назначено: проведение элиминационных мероприятий (соблюдение правил гипоаллергенного быта), проведение АСИТ аллергенами «домашняя пыль» и «микст сорных трав» подкожно, согласно классической парентеральной методике с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов (схема утверждена в федеральных клинических рекомендациях по проведению аллерген-специфической терапии), в разные руки, начиная с дозы 10⁻⁷ 0,1 мл.

Лечение было начато в ноябре 2018 года. Переносимость АСИТ хорошая, жалоб нет. Через 6 месяцев (в апреле 2019 года) проведено повторное лабораторное исследование.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови отклонений не выявлено, уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови составил 300 МЕ/мл. В риноцитограмме эозинофилов выявлено не было. При оценке тиреоидного статуса было отмечено, что уровни ТТГ, свободных Т4 и Т3 соответствовали референсным значениям (2,8 МЕ/мл, 1,2 нг/дл и 3,5 пг/дл соответственно). Зафиксировано увеличение уровня АТ к ТПО до 86 МЕ/мл, уровня и АТ к ТГ до 80 МЕ/мл. Дополнительно выполнено УЗИ щитовидной железы, при котором структурных изменений выявлено не было. Было рекомендовано продолжить АСИТ.

При динамическом осмотре, в октябре 2019 года вновь проведено лабораторное обследование. В общем анализе крови отклонений выявлено не было. Уровень

иммуноглобулина Е в сыворотке крови составил 280 МЕ/мл. Уровни свободных Т4 и Т3 не превышали границ референсных значений (1,3 нг/дл и 3,6 пг/дл соответственно). Однако было отмечено относительное увеличение уровня ТТГ в сыворотке крови - до 4,2 МЕ/мл - и прогрессивное увеличение уровней АТ к ТПО и АТ к ТГ в сыворотке крови до 310 МЕ/мл и 250 МЕ/мл соответственно. При УЗИ было выявлено наличие диффузных изменений в ткани щитовидной железы в виде «пестрой структуры», чередования эхонегативных и эхопозитивных включений.

Данные изменения были расценены как начинающиеся проявления аутоиммунного тиреоидита, в связи с чем, с целью недопущения дальнейшего развития аутоиммунного процесса в щитовидной железе, было рекомендовано прекратить проведение АСИТ и продолжить прием препаратов базисной терапии аллергического ринита (топические кортикостероиды, антигистаминные препараты).

В последующем пациентка была консультирована в ГУЗ «КДП № 2» в марте 2020 года. При осмотре больная жалоб не предъявляла.

Уровень ТТГ в сыворотке крови составил 3,0 МЕ/мл. Значения свободных Т4 и Т3 не превышали границы референсных (1,2 нг/дл и 3,5 пг/дл соответственно), а уровни АТ к ТПО и АТ к ТГ в сыворотке крови не увеличились по сравнению с октябрём 2016 года (200 МЕ/мл и 160 МЕ/мл соответственно). Было рекомендовано продолжить симптоматическое лечение аллергического ринита в рамках базисной терапии.

Полученные данные указывают на то, что у пациентов, страдающих аутоиммунным тиреоидитом и получающих патогенетическую аллергенспецифическую терапию по поводу коморбидного аллергического ринита проводить АСИТ следует с особой осторожностью. При этом необходимо учитывать количество этиологически значимых аллергенов, используемых в процессе лечения. Связано это с тем, что по мере увеличения числа аллергенов, используемых для патогенетической терапии аллергического ринита (увеличения аллергенной нагрузки), у больных увеличивается количество специфических маркеров аутоиммунитета в сыворотке крови, что, несомненно, является отражением прогрессирования основной патологии щитовидной железы. Клинически это может проявляться развитием симптоматики

снижения функции щитовидной железы. Поэтому представляется целесообразным проводить лечение больных с коморбидными заболеваниями щитовидной железы и аллергическим ринитом в рамках междисциплинарного подхода, учитывающего как изменения в семиотике основного заболевания щитовидной железы, так и динамику состояния больных с точки зрения врача-аллерголога. При необходимости целесообразно сократить количество аллергенов, используемых для патогенетического лечения, или предпочесть использование базисной терапии.

Резюме. Таким образом, проведенное нами исследование показало, что у пациентов с тиреоидной патологией достаточно часто встречающимся коморбидным заболеванием является аллергический ринит.

При этом в большинстве случаев (более половины больных – 58 %, n=169 из 291) иммуноопосредованная коморбидность представлена сочетанием аутоиммунного тиреоидита и аллергического ринита. При оценке клинической семиотики у пациентов с тиреоидной патологией необходимо принимать во внимание возможность наслоения симптоматики аллергического ринита. С целью уточнения диагноза необходимо более тщательно анализировать жалобы и анамнез заболевания, учитывать сезонность жалоб больных на чувство заложенности носа, что не типично для эутиреоидного состояния и более характерно для коморбидного аллергического ринита. В процессе исследования было показано, что самой частой специфической жалобой у коморбидных пациентов данной группы является именно заложенность носа и затруднение носового дыхания (более чем в 50% случаев). Также необходима детальная лабораторная диагностика. Помимо характерного увеличения количества IgE в сыворотке крови, свидетельствующего о наличии аллергической реакции немедленного типа, необходимо детальное изучение состояния всего гуморального звена иммунитета и тиреоидного статуса пациентов.

Сравнительная оценка уровней гормонов между контрольной группой и группой пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью (с заболеваниями щитовидной железы и аллергическим ринитом) показала, что при коморбидных заболеваниях значения ТТГ, свободных Т3 и Т4, а также АТ к ТГ и АТ к ТПО обла-

дают большей вариабельностью, и значительно чаще наблюдается превышение выявляемых медианных значений уровней гормонов щитовидной железы и антител к тиреоглобулину. Изучение тиреоидного статуса в различных возрастных категориях этой подгруппы больных показало, что имеется различие по уровню АТ к ТГ в сыворотке крови. У лиц зрелого возраста (45-59 лет) были отмечены статистически достоверные более высокие значения антител к тиреоглобулину в сыворотке крови, по сравнению с пациентами молодого возраста. В то же время, имеющиеся различия по уровню ТТГ, Т3св. и Т4св. были незначительными и не всегда статистически достоверными.

Оценка корреляционных связей между изменениями тиреоидного статуса и гуморального звена иммунитета позволила отметить высокие и заметные степени обратной отрицательной корреляции между уровнем антител к тиреоидной пероксидазе и количеством IgA и IgG, приводящие к относительному снижению общего уровня всех иммуноглобулинов в сыворотке крови. Выявляемые при аутоиммунном тиреоидите разнонаправленные иммунопатогенетические сдвиги (напрямую или обратно коррелирующие с состоянием тиреоидного статуса) указывают на общий дисбаланс в иммунной системе, степень которого возрастает по мере прогрессирования патологии в щитовидной железе. У пациентов, страдающих коморбидной патологией (сочетание аллергического ринита и тиреоидной патологии) отмечаются более выраженные корреляционные связи между уровнем иммуноглобулинов крови и уровнем антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину, чем у пациентов с изолированной патологией щитовидной железы. Все эти иммунопатологические сдвиги следует рассматривать как предрасполагающие и производящие факторы в патогенезе прогрессирования иммуноопосредованной коморбидности.

Заболевания щитовидной железы в случае компенсации не являются противопоказанием для назначения АСИТ. Однако назначение АСИТ пациентам с аутоиммунным тиреоидитом, изначально не сопровождающимся нарушением функции щитовидной железы, может нести риски прогрессирования аутоиммунного процесса и развития гипотиреоза. Проведенное изучение динамических изменений тиреоидного статуса в процессе проведения АСИТ по поводу аллергического ринита

позволило, при определенных условиях, рассматривать аллергенспецифическую терапию как триггер и как фактор риска прогрессирования аутоиммунных заболеваний.

При сравнении данных, полученных у пациентов с разным количеством применяемых в процессе АСИТ аллергенов (т.е. с разными условиями проведения АСИТ), не было выявлено выраженных различий в показателях, характеризующих функцию щитовидной железы (ТТГ, Т3св., Т4св.), хотя и было отмечено, что в процессе патогенетического лечения имеет место незначительные повышения уровней ТТГ и Т3, при одновременном снижении количества Т4 в сыворотке крови. Этот факт может свидетельствовать о том, что в целом АСИТ у больных с патологией щитовидной железы требует особого внимания как со стороны врача-аллерголога, так и со стороны врача-эндокринолога, поскольку косвенно указывает на то, что в процессе патогенетического лечения аллергических заболеваний нельзя исключить вероятность снижения функции щитовидной железы с развитием гипотиреоза, который может потребовать целенаправленной коррекции.

Более существенным является обнаружение того факта, что в процессе проведения первого курса АСИТ у больных с аутоиммунным тиреоидитом и аллергическим ринитом динамические изменения показателя значения АТ к ТГ и АТ к ТПО в сыворотке крови зависят от интенсивности сенсibilизации и количества аллергенов, применяемых при АСИТ. Уровень антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе был достоверно выше у пациентов, получающих лечение тремя аллергенами. Таким образом, можно предположить, что у пациентов, имеющих повышенную чувствительность к трем или более аллергенам, и получающим лечение более чем двух аллергенами выше риск развития и прогрессирования аутоиммунной патологии щитовидной железы. Исходя из этого, в ходе лечения аллергических заболеваний, в частности, аллергического ринита, у больных с аутоиммунным тиреоидитом при помощи АСИТ предпочтительным является использование не более двух этиологически наиболее значимых аллергенов. При использовании трех и более аллергенов необходим целенаправленный динамический контроль со-

стояния тиреоидного статуса и при необходимости уменьшение количества аллергенов, используемых для аллергенспецифической терапии. При выявлении достоверного увеличения уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе необходимо обсуждение вопроса о завершении АСИТ и проведении дальнейшего лечения пациентов в рамках базисной терапии.

Таким образом, **фенотип пациента, страдающего коморбидной патологией, представленной сочетанием аллергического ринита и тиреоидной патологией**, клинически характеризуется следующими особенностями:

- отличающимися от основной группы больных половозрастными характеристиками, а именно более старшим возрастом ($41 \pm 4,6$ против $33 \pm 5,3$ лет, $p < 0,05$) и преобладанием среди данной подгруппы пациентов женщин (78% против 68%);

- более частыми и выраженными жалобами на затруднение носового дыхания (в 50% случаев);

- более значимыми изменениями лабораторных показателей, характеризующих иммунопатологическую направленность патологического процесса (как специфических – таких, как уровень антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, так и неспецифических, таких, как уровни иммуноглобулинов крови).

Основными выявленными особенностями, характеризующими сочетание у пациентов двух заболеваний (аллергического ринита и тиреоидной патологии), явились:

- 1) Наличие положительной прямой корреляции высокой степени (0,87) между уровнем IgA и антителами к тиреоидной пероксидазе, а также отрицательной обратной связи (-0,5) между уровнем IgM и уровнем антител к тиреоглобулину у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом без нарушения функции.

- 2) Наличие положительной прямой корреляции средней степени (0,61) между уровнем IgA и суммарным количеством иммуноглобулинов всех классов (IgA, IgM, IgG) и антителами к тиреоглобулину, а также отрицательной обратной связи (-0,63) между уровнем IgG и уровнем антител к тиреоидной пероксидазе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом с нарушением функции (гипотиреозом).

3) Наличие значимых и статистически достоверных различий уровня антител к ТГ и ТПО у пациентов разных возрастных групп. У пациентов молодого возраста значение АТ к ТГ составило 1,1 (0,7-1,4) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 4,5 (3,7-5,0) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$); у пациентов молодого возраста значение АТ к ТПО составило 5,6 (4,6-6,3) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 8,4 (7,2-8,9) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$).

Выявляемые при аутоиммунном тиреоидите разнонаправленные иммунопатогенетические сдвиги (напрямую или обратно коррелирующие с состоянием тиреоидного статуса) указывают на явления дисрегуляции иммунной системы, степень которой возрастает по мере прогрессирования патологии щитовидной железы. Несомненно также, что эти иммунопатологические изменения, в свою очередь, следует рассматривать как предрасполагающие и производящие факторы в патогенезе развития и прогрессирования коморбидного аллергического ринита, у пациентов с АИТ.

Назначение препарата пациентам патогенетического лечения аллергического заболевания – аллергенспецифической иммунотерапии – может оказать значимое влияние на тиреоидный статус. Так, после проведения курса лечения аллергенами:

1) Показатель уровня ТТГ в среднем составил 1,2 мкМЕ/мл (0,96 – 2,3 мкМЕ/мл), тогда как исходный уровень ТТГ варьировал в пределах 0,8 – 1,6 мкМЕ/мл, составляя в среднем 1,1 мкМЕ/мл. Выявленные незначительные различия укладывались в пределы референсных значений, но были статистически достоверными (Т-критерий 8, $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о тенденции к снижению функции щитовидной железы в процессе проведения АСИТ.

2) Достоверно увеличился уровень антител к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе. До начала лечения показатель АТ к ТГ составил 2,7 МЕ/мл (колебания в пределах 0,9 – 20 МЕ/мл), после лечения его значение увеличилось до 12,1 МЕ/мл (варьировал от 8,5 до 54,7 МЕ/мл). Для АТ к ТПО до лечения показатель составил 8,5 (2,8 – 13,6), а после лечения – 24,6 (6,8 – 30,4) МЕ/мл ($p < 0,05$).

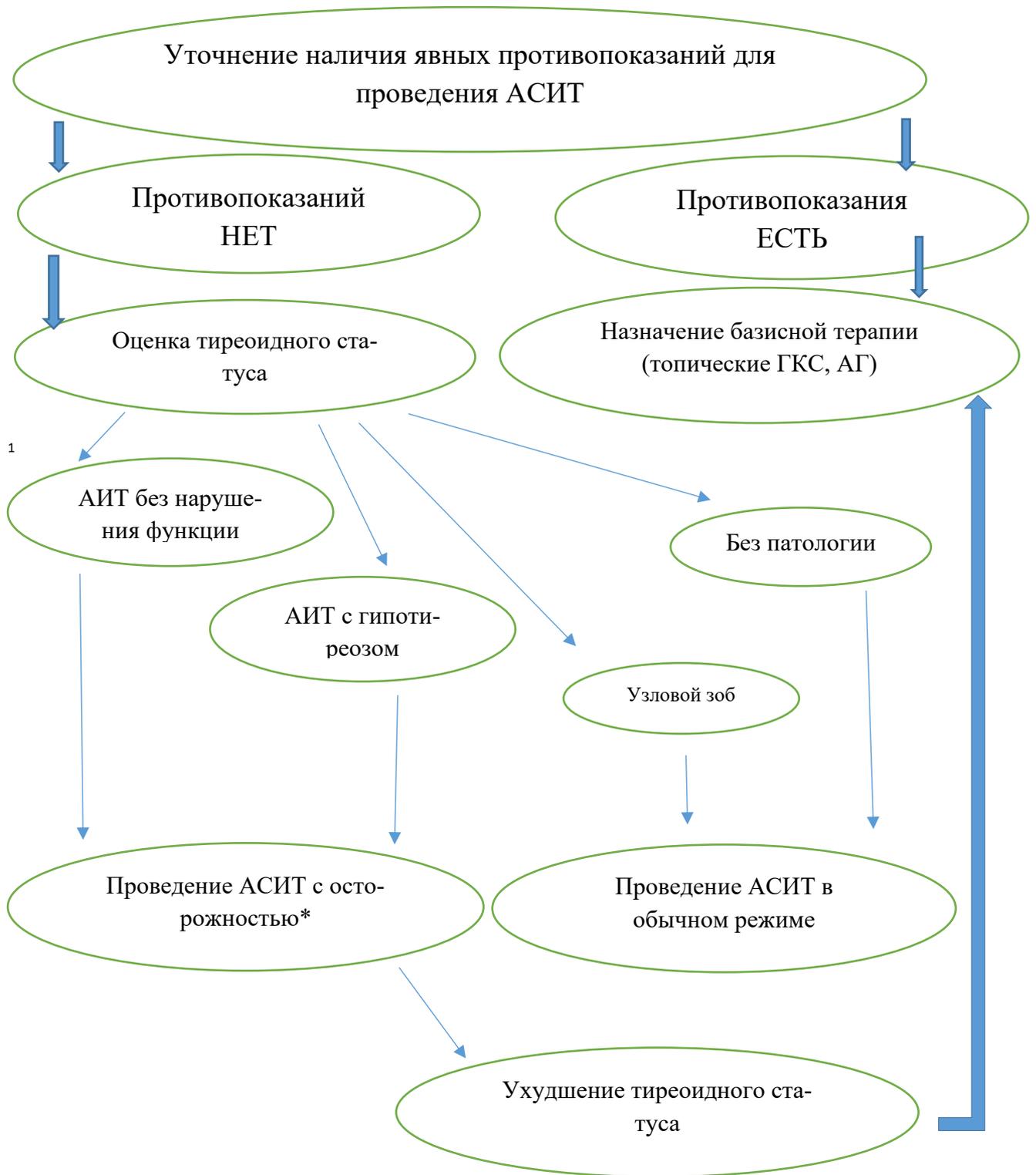
3) Увеличение уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе находилось в прямой зависимости от количества аллергенов, используемых

для АСИТ. В случае применения трех этиологически значимых аллергенов было отмечено статистически достоверное (Н-критерий – 9,3, $p < 0,05$) увеличение уровня антител к тиреоглобулину до 29,1 (20-57). Также необходимо отметить, что примерно у трети больных (36 % $n = 27$ из 76) этот показатель стал превышать верхнюю границу нормы.

Также необходимо отметить, что при применении нескольких аллергенов отмечались более выраженные изменения УЗИ-картины, свидетельствующие о прогрессировании аутоиммунного процесса.

С учетом вышеизложенного, с целью предупреждения развития и прогрессирования патологии щитовидной железы при применении иммуноопосредованных методов лечения аллергических заболеваний необходимо мониторировать тиреоидный статус пациентов с заболеваниями щитовидной железы в процессе проведения АСИТ, использовать минимально возможное количество этиологически значимых аллергенов для лечения. В случае наличия тенденции повышения маркеров аутоиммунитета (Ат к ТГ, Ат к ТПО) либо увеличения уровня ТТГ рекомендовано заменить АСИТ базисной терапией коморбидного аллергического ринита. На основании полученных данных для практического здравоохранения может быть предложен алгоритм действий практического врача при планировании лечения аллергического заболевания у пациента с тиреоидной патологией (рисунок 36).

Рисунок 36. Алгоритм действий для практического врача при планировании лечения аллергического заболевания у пациента с тиреоидной патологией



* АСИТ моноаллергеном/двумя аллергенами;
мониторирование тиреоидного статуса в процессе проведения АСИТ

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Широко известно, что ряд терапевтических заболеваний являются иммуноопосредованными за счёт значимой роли иммунной системы в развитии данных заболеваний. Достаточно часто это заболевания, имеющие в своей патофизиологической основе нарушения иммунитета по типу активации аутоиммунитета (так называемые аутоиммунные заболевания). Также достаточно большую группу нозологий представляют заболевания, этиологической основой которых является наличие какого-либо инфекционного агента, что также запускает иммунопатологические процессы по типу дисрегуляции иммунной системы, развития вторичных иммунодефицитных состояний. В данной главе будут рассмотрены иммуноопосредованные терапевтические заболевания, при которых особенности течения патологических процессов не позволяют активно использовать методы лечения, оказывающие стимулирующее воздействие на иммунную систему (в частности, аллергенспецифическую иммунотерапию). Соответственно, нами проанализированы особенности лечения больных с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями с использованием средств базисной терапии аллергического ринита. Около двух третей пациентов (61 % $n=589$ из 982), вошедших в диссертационное исследование и имевших в качестве коморбидного иммуноопосредованного заболевания аллергический ринит, получали только базисную терапию аллергического ринита. Для анализа в этом разделе работы была отобрана подгруппа из 141 пациента: 70 пациентов, страдающих ревматоидным артритом, а также 71 пациент из когорты с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки, у которых имела место инфекционно-ассоциированная крапивница. Всем этим больным из-за аутоиммунного характера заболевания или обострения основного заболевания, ассоциированного с наличием инфекционного агента, проведение патогенетической аллергенспецифической терапии было противопоказано.

5.1 Базисное лечение аллергического ринита у пациентов с ревматоидным артритом

Ревматоидный артрит представляет собой заболевание с аутоиммунным механизмом развития, сопровождающиеся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Известно, что у большинства пациентов с ревматоидным артритом выявляется множественная разнообразная коморбидная патология, в основном ассоциированная с заболеваниями ЖКТ, сердечно-сосудистой системы [61; 142].

Все пациенты, страдающие ревматоидным артритом ($n=70$), были направлены на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу в ГУЗ «КДП №2» из других лечебных учреждений города Волгограда, где они проходили лечение по поводу этой основной патологии. Целью направления являлось проведение углубленного лабораторного обследования, оценка иммунного статуса, а также выявление и лечение сопутствующих заболеваний, ассоциированных с нарушениями системы иммунитета. Кроме того, часть этих пациентов имела внесуставные кожные проявления, что требовало проведения дифференциальной диагностики с аллергическими заболеваниями кожи. Оценка эпидемиологической составляющей показала, что больные с ревматоидным артритом составляют незначительную часть в рассматриваемой в данном диссертационном исследовании популяции больных с коморбидной аллергической патологией (7 % $n=70$ из 982). Как и в случае с другим аутоиммунным заболеванием, рассмотренным в предыдущей главе (аутоиммунный тиреоидит), большинство пациентов в этой подгруппе составляли женщины (97 % $n = 68$ из 70), в то время как среди всех участников диссертационного исследования этот показатель составил 67 % ($n=602$ из 982), а в подгруппе больных с аутоиммунным тиреоидитом и другими заболеваниями щитовидной железы - 78% ($n = 227$ из 291). При этом возраст пациентов с ревматоидным артритом превышал средний возраст пациентов в диссертационном исследовании. У больных с ревматоидным артритом этот возраст составил $42 \pm 7,6$ лет, в то время как средний возраст когорты больных в диссертационном исследовании составил $33 \pm 5,3$ лет.

Клиническая картина дебюта основного заболевания варьировала, что определяло многообразие вариантов его начала. При обращении к врачу-ревматологу пациенты отмечали, что у них имеет место утренняя скованность длительностью 30 минут и более, припухлость, а также боли в мелких суставах (реже имело место изначальное поражение одного из суставов), которые у ряда пациентов сопровождались суфебрильной температурой. Как правило, имело место поражение пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, 2-5 плюснефаланговых, межфаланговые суставов больших пальцев кистей лучезапястных суставов. У некоторых больных также имело место поражение более крупных плечевых, локтевых и коленных суставов. Вся эта клиническая симптоматика сопровождалась изменением общего самочувствия пациентов за счет появления общей слабости и снижения работоспособности.

Окончательно диагноз ревматоидного артрита у пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом был верифицирован врачами-ревматологами на основе рекомендуемых Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» классификационных критериев ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria), включающих оценку клинических признаков поражения суставов, тестов на ревматоидный фактор и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также оценку острофазовых показателей (повышения СОЭ и уровня С-реактивного белка), а также длительности синовита.

Необходимо отметить, что все пациенты диссертационного исследования имели не менее 6 баллов по этой диагностической шкале, что соответствует клиническому диагнозу ревматоидного артрита. Так, по вышеуказанным критериям у 26% (n=18) пациентов количество набранных баллов составило 6, у 14% (n=10) – 7 баллов, у 30% (n=21) – 8 баллов, у 24% (n=17) – 9, у 6% (n=4) – 10 баллов.

У ряда пациентов достоверный диагноз ревматоидного артрита был также установлен на основе характерного околоуставного остеопороза, эрозивного по-

поражения суставных поверхностей, сужения суставных щелей и симметричности поражения суставов. Подвывихов в суставах и явлений костного анкилоза у пациентов с коморбидным аллергическим ринитом мы не наблюдали, поскольку эти изменения более характерны для поздних стадий ревматоидного артрита у возрастных пациентов с многолетним анамнезом основного заболевания, которые, как правило, уже не страдают аллергическим ринитом.

У пациентов с ранним ревматоидным артритом в первые два года заболевания или у больных с изначально недифференцированным периферическим артритом диагноз ревматоидного поражения суставов устанавливался в ходе динамического наблюдения и повторных обследований, включающих определение АЦЦП, ревматоидного фактора и С-реактивного белка. При входе в исследование серопозитивный РА, характеризующийся повышением уровня РФ и/или АЦЦП, отмечался у 69% пациентов (n=48), серонегативный – у 31% пациентов (n=22).

Использование модифицированной (с использованием в расчетах СОЭ и показателя уровня С-реактивного белка) шкалы активности ревматоидного артрита DAS28 (Disease Active Score) для 28 суставов показало, что пациенты были направлены на консультацию и лечение к врачу аллергологу-иммунологу в период низкой активности (индекс DAS28 варьировал в пределах от 2,6 до 3,1) и умеренной активности (значение DAS28 в пределах 3,1 - 5,1) заболевания. Больных с высокой степенью активностью (показатель DAS28 превышает 5,1) в этой подгруппе пациентов диссертационного исследования не было (рисунок 37).



Рисунок 37. Степень активности ревматоидного артрита.

На входе в исследование также было отмечено, что у больных с коморбидной патологией в виде ревматического поражения суставов и аллергического ринита, при первичном обращении к врачу аллергологу преобладали I - ый (47 % n=33 из 70) и II – ой (53% n=37 из 70) классы функциональной активности ревматоидного артрита, при которых полностью сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, но имеется (при II - ом классе) ограничение непрофессиональной деятельности. Пациентов с III - им (с нарушением профессиональной и непрофессиональной деятельностью, при сохраненном самообслуживании) и IV- ым (ограничением самообслуживания) классом активности на приеме у врача аллерголога-иммунолога не было (рисунок 38).

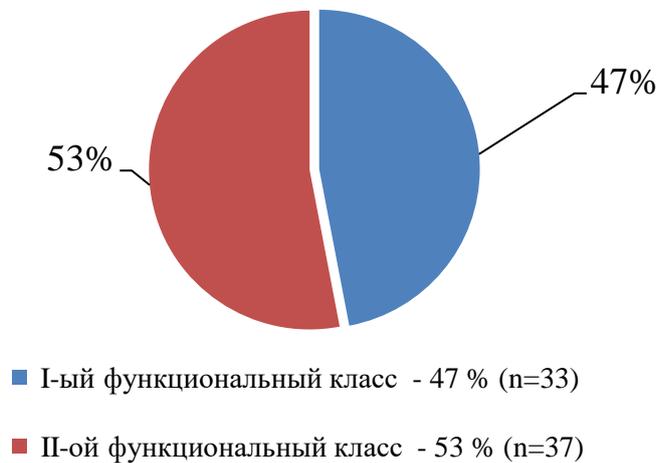


Рисунок 38. Функциональная активность ревматоидного артрита.

С эпидемиологической точки зрения необходимо отметить, что пациенты с ревматоидным артритом, проходившие лечение у врача аллерголога-иммунолога по поводу аллергического ринита, несколько отличаются по степени активности и функциональному классу от общей популяции больных с ревматоидным артритом. Так, согласно Фоломеевой и Эрдес (2007) и Амирджановой (2008), на основании DAS28 по степени активности для больных с ревматоидным артритом характерны более высокие степени активности заболевания (средняя и высокая степени активности имеют место у 90 % больных) и более выраженные функциональные изменения. Пациенты с I-ым классом функциональной активности составляют не более

десятой части пациентов, а III-ий и IV-ый классы функциональной активности имеют место примерно у 40 % больных с ревматоидным артритом.

Таблица №18

Клинико-лабораторная характеристика клинической группы коморбидных пациентов с ревматоидным артритом

Клиническая характеристика	Ревматоидный артрит, n=70
Основные жалобы	- утренняя скованность (32%, n=22) - боли в суставах (10%, n=7) - отечность (припухлость) суставов (40%, n=28) - длительный субфебрилитет (10%, n=7)
Данные осмотра	- деформация суставов (17%, n=12) - болезненность при пальпации (10%, n=7)
Внесуставные проявления РА	- кожные проявления (гипотрофия, сухость кожи) (7%, n=5) - ревматоидные узелки (11%, n=8) - невропатия (15%, n=10)
Данные лабораторного обследования	- изменение острофазовых показателей – СОЭ и СРБ (94%, n=66) - повышение РФ (69%, n=48) - повышение АЦЦП (60%, n=42)
Данные лучевых методов исследования	- околосуставной остеопороз (22%, n=15) - эрозивное поражение суставных поверхностей (100%, n=70) - сужение суставных щелей (42%, n=29)
Критерии диагностики по диагностической шкале ACR/EULAR 2010	- 6 баллов – 26%, n=18 - 7 баллов – 14%, n=10 - 8 баллов – 30%, n=21 - 9 баллов – 24%, n=17 - 10 баллов – 6%, n=4
Активность РА	- низкая активность (83%, n=58) - умеренная активность (17%, n=12)
Функциональная активность	- I класс (47%, n=33); II класс (53%, n=37)
Данные иммунного статуса (углубленное обследование)	- изменения иммунного статуса (повышение ИРИ, повышение IgG) (97%, n =68)
Медикаментозное Лечение РА	- иммуносупрессивная терапия (метотрексат, ГКС) (100%, n=70)
Медикаментозное лечение коморбидного АР	- топические кортикостероиды (мометазона фуруат) (42%, n=29) - антигистаминные препараты (цетиризин) (64%, n=45) - барьерные средства (превалин) (10%, n=7) АСИТ не проводилась

Все пациенты с ревматоидным артритом были направлены к врачу аллергологу-иммунологу уже после начала лечения по поводу ревматоидного артрита с учетом имеющегося у них иммуноопосредованного заболевания (ревматоидного артрита), необходимости проведения углубленного лабораторного обследования или подозрения на наличие аллергического заболевания.

Оценка особенностей течения аллергического ринита у больных с основной патологией в виде ревматоидного артрита позволила выявить определенные эпидемиологические особенности. Следует отметить, что в группе пациентов с ревматоидным артритом крайне важно было проведение дифференциальной диагностики ринита - как внесуставного проявления РА и как самостоятельного заболевания. Значимым методом диагностики в этом случае являлось проведение риноскопии с оценкой риноцитогаммы. Наличие эозинофилии в риноцитогамме в сочетании с явным увеличением эозинофилии после воздействия аллергена являлось диагностическим маркером аллергического ринита как самостоятельного коморбидного иммуноопосредованного заболевания.

Дополнительным дифференциально-диагностическим способом явилось проведение лабораторного обследования с оценкой уровня специфических IgE к аллергенам.

Для рассматриваемой группы больных было характерно персистирующее течение заболевания, при котором симптомы ринита проявляются более 4 дней в неделю или более 4 недель в течение одного года. По этой характеристике подгруппа больных с коморбидным сочетанием ревматоидного артрита и аллергического ринита несколько отличается от общей популяции диссертационного исследования. Персистирующий вариант аллергического ринита был отмечен (рисунок 39, стр.138) у 94 % больных (n= 66 из 70), анализируемых в этой главе, в то время как в общей когорте из 982 пациентов с коморбидным аллергическим ринитом персистирующее течение имело место только у 33 % пациентов (n=324 из 982), и эти различия были статистически значимыми (X^2 105.22, $p < 0,001$).

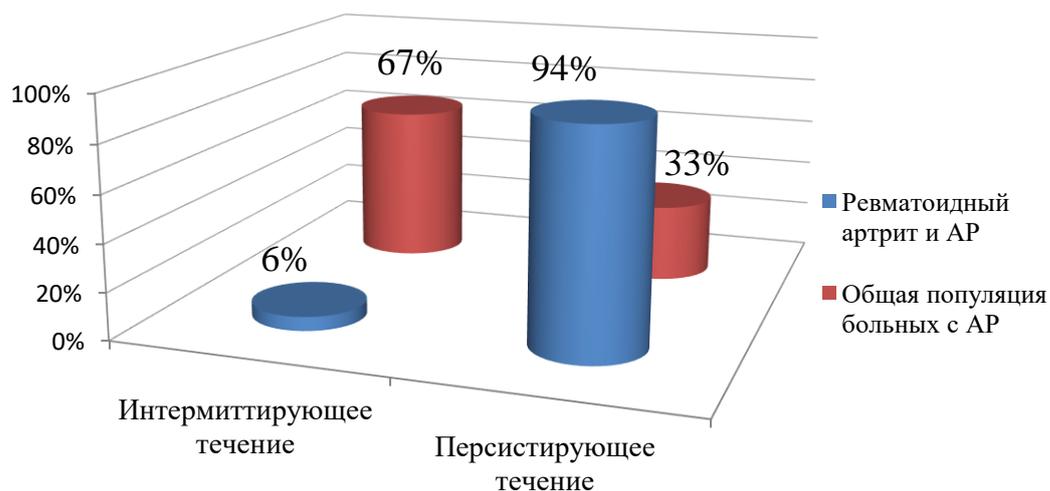


Рисунок 39. Сравнительная оценка вариантов течения аллергического ринита у больных с ревматоидным артритом.

По спектру сенсibilизации к аллергенам больные с сочетанной патологией в виде ревматоидного артрита и аллергического ринита несколько отличались от всех участников диссертационного исследования. У большинства больных этой подгруппы, 73 % (n=51 из 70) имелась сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам, в то время как, из-за географических особенностей Волгоградской области у пациентов с ринитом более характерна сенсibilизация к пыльцевым аллергенам.

При оценке степени тяжести течения аллергического ринита у больных с ревматоидным артритом было отмечено, что эта группа больных также отличается от всех участников исследования (рисунок 38, стр.142). Как было описано в главе № 2 с материалами и методами, из 982 пациентов, вошедших в диссертационное исследование, больные с легким течением составили 2 % (n=21 из 982). При этом все эти больные в качестве основной патологии имели ревматоидный артрит. Таким образом, при коморбидной нозологии ревматоидного ринита и аллергического ринита пациенты с легким течением составили 30 % (n=21 из 70). Статистически эти различия являются достоверными (X^2 136,41, $p < 0,05$). Соответственно в общей ко-

горте больных среднетяжелое и тяжелое течение аллергического ринита имело место в 98 % (n=962 из 982) наблюдений, в подгруппе больных с артритом и ринитом в 70 % (n= 49 из 70) случаев.

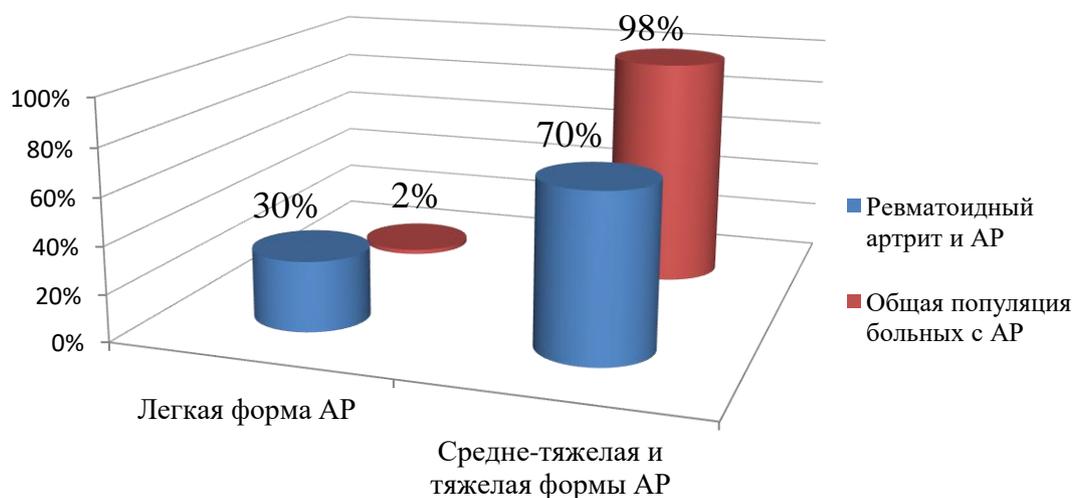


Рисунок 40. Частота встречаемости легкой формы аллергического ринита в группах сравнения.

Кроме того, в группе коморбидных пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и аллергического ринита отмечалось значимое уменьшение показателя, рассчитанного по шкале TNSS, по сравнению с показателем в основной группе (данные представлены в таблице №19).

Таблица №19

Показатели, оценивающие тяжесть течения
аллергического ринита в группах сравнения

	Основная группа, n=982	РА + АР, n=70	Значимость
Легкое течение, %, n	2 (n=21)	30 (n=21)	$\chi^2=136,41, p<0,05$
Средне-тяжелое и тяжелое течение, %, n	98 (n=962)	70 (n=49)	$\chi^2=195,82, p<0,05$
Значение по шкале TNSS, ед $M \pm m$	$2,3 \pm 0,42$	$1,1 \pm 0,15$	$t = 2,80, p<0,05$

Как видно из представленных данных, в этой подгруппе пациентов не было пациентов с тяжёлым аллергическим ринитом. Отсутствие пациентов с тяжелым ринитом, а также сравнительно высокую частоту встречаемости легкого варианта

аллергического ринита именно у больных этой подгруппы мы связываем с особенностями терапии ревматоидного артрита. Пациентам назначаются препараты, оказывающие иммуносупрессивное действие, в частности, глюкокортикостероиды. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям по лечению ревматоидного ринита препаратом так называемой первой линии, с доказанной эффективностью и безопасностью для пациента является метотрексат. Больные получают препарат, начиная с 10-15 мг в неделю, с постепенным возрастанием дозы до 20-30 мг в неделю (доза прибавляется по 5 мг каждые 2-4 недели). Как известно, метотрексат является антиметаболитом, ингибирующим дигидрофолатредуктазу и блокирующим синтез ДНК в клетках. Эффективность этого препарата при ревматоидном артрите связана со стимулированием распада лимфоцитов и ингибированием образования цитокинов. Несомненно, что из-за системного иммуносупрессивного действия препаратов, используемых в лечении ревматоидного артрита, уменьшается тяжесть течения аллергического ринита и, соответственно, выраженность клинических проявлений. Данный факт объясняет часто встречающуюся неосведомленность пациентов с РА о наличии у них коморбидного аллергического заболевания – аллергического ринита. У данной группы пациентов типичные для аллергического ринита жалобы имеют незначительную выраженность, что влечет за собой позднее обращение к врачу и отсутствие специфического лечения коморбидного аллергического заболевания.

При оценке результатов лабораторной диагностики основной патологии (ревматоидный артрит), которая проводилась как врачами-ревматологами в общетерапевтических стационарах так и врачами аллергологами-иммунологами в условиях специализированной клинико-диагностической поликлиники было выявлено, что по уровню значений антител к циклическому цитруллинированному пептиду и С-реактивного белка пациенты, включенные в диссертационное исследование не отличались от общей популяции больных с ревматоидным артритом. Больше половины больных (69 %, n=48 из 70) имели повышенный уровень так называемого ревматоидного фактора в крови, что указывает на серопозитивный ревматоидный артрит. При оценке иммунного статуса были выявлены особенности, характерные для

аутоиммунных заболеваний, а именно, дисбаланс соотношения CD4+/CD8+, увеличение иммунорегуляторного индекса. В ходе дополнительной оценки иммунного статуса на автоматической иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE 2000 фирмы Siemens было выявлено, что практически у всех больных в сыворотке крови были повышены уровни иммуноглобулинов крови, а именно IgE (в среднем значение этого показателя составило 102 (87-145) МЕ/мл, при референсном значении 87 МЕ/мл). Незначительное повышение уровня IgE по сравнению с другими категориями пациентов диссертационного исследования напрямую коррелирует с особенностями тяжести течения аллергического ринита у больных с ревматоидным артритом. Как уже было описано выше, для этой группы больных характерно более легкое течение ринита, что связано с характером фармакотерапии, назначаемой по поводу основного заболевания (ревматоидный артрит) и тем воздействием, которое метотрексат и кортикостероиды оказывают на иммунопатогенетические механизмы аллергических реакций.

Кроме того, у пациентов было отмечено повышение уровня IgG в сыворотке крови до 2130 (1956-2540) мг/дл (нормальный показатель уровня иммуноглобулина G в сыворотке крови колеблется в пределах 700 -1600 мг/дл), что является типичным для аутоиммунных заболеваний.

Всем пациентам терапию проводили в рамках междисциплинарного подхода. Лечение по поводу ревматоидного артрита проводили врачи-ревматологи в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ревматоидного артрита. Особенность терапии аллергического ринита при таком коморбидном сочетании заключалась в том, что этим пациентам была противопоказана патогенетическая аллергенспецифическая терапия из-за аутоиммунного характера основного заболевания.

С учетом того, что практически все пациенты, особенности диагностики и лечения коморбидных заболеваний которых анализируются в этой подглаве, до первого визита к врачу-аллергологу уже получали метотрексат - препарат, оказывающий воздействие на отдельные этапы развития аллергических реакций, за счет индукции апоптоза лимфоцитов, для лечения аллергического ринита из базисных

препаратов были дополнительно использованы: топические кортикостероиды, антигистаминные препараты. Из особенностей терапии необходимо отметить, что из группы топических стероидов, в течение до шести месяцев, был использован мометазона фуоат (по два впрыска в каждый носовой ход, два раза в течение суток), из антигистаминных препаратов, в течение 3 месяцев назначался преимущественно цетиризин (по 5-10 мг, один раз в сутки). Кроме того, из барьерных средств к применению, в течение одного года дополнительно был рекомендован превалин спрей, который было необходимо использовать до четырех раз в день.

Эффективность подобной схемы лечения аллергического ринита была оценена у 93 % (n=65 из 70) пациентов. Связано это с тем, что пять пациентов после первичной консультации у врача-аллерголога и назначения соответствующей терапии в последующем не явились для повторных осмотров. Врачом аллергологом-иммунологом, в ходе динамического наблюдения за больными, при оценке общей суммы симптомов аллергического ринита было выявлено, что, начиная со второго дня, в течение двух недель удалось уменьшить выраженность чувства заложенности носа у большинства пациентов (у 86 % больных, n=56 из 65). Необходимо отметить, что при начале лечения эта жалоба была отмечена у всех участников исследования. Ринорея, которая имела место в 40 % (n=28 из 70) наблюдений на входе в исследование, прекратилась в течение первых семи дней у 29 % больных (n=19 из 65) и через две недели у пациентов ринореи отмечено не было. При начале исследования, частота жалоб на чихание составила 41 % (n=29 из 70), через две недели после начала целенаправленного лечения аллергического ринита в условиях клинко-диагностической поликлиники жалоб на чихание больные не предъявляли. Глазные симптомы у больных этой подгруппы при первичном посещении врача-аллерголога были отмечены у 32 % (n=23 из 70) и были наиболее устойчивы к лечению, что, по всей видимости, связано с сохранением у больных риноконъюнктивального симптома. На головную боль при поступлении жаловались 36 % (n=25 из 70) больных, через две недели у пациентов жалоб на головную боль выявлено не было.

Оценка результатов лечения и динамического наблюдения за больными в течение года показала, что в этой группе снизилось количество больных, у которых клиническая картина укладывается в средне-тяжелый вариант течения аллергического ринита с 70 % (n=49 из 70) до 52 % (n=34 из 65) и возросло количество пациентов с легким вариантом течения заболевания с 30 % (n=21 из 70) до 48 % (n=34 из 70) (χ^2 МакНемара – 4,050, $p < 0,05$).

Кроме того, количество обращений за медицинской помощью по поводу аллергического ринита снизилось с $3,4 \pm 1,1$ до $0,9 \pm 0,3$ (t-критерий для связанных выборок – 2,2, $p < 0,05$), а некоторые больные в течение года после начала лечения по поводу симптомов аллергического ринита к врачу-аллергологу больше не обращались. Также мы отметили значимое уменьшение показателя, рассчитанного по шкале TNSS, по сравнению с показателем до лечения (данные представлены в таблице №20).

Таблица №20

Динамическое изменение критериев тяжести течения аллергического ринита
в группе пациентов с коморбидностью РА +АР

	РА +АР, n=70, до лечения	РА + АР, n=65, после лечения	Значимость
Легкое течение, %, n	30 (n=21)	48 (n=31)	* χ^2 – 4,050, $P < 0,05$
Средне-тяжелое и тяжелое течение, %, n	70 (n=49)	52 (n=34)	* χ^2 – 4,050, $P < 0,05$
Значение по шкале TNSS, ед, $M \pm m$	$1,1 \pm 0,12$	$0,81 \pm 0,08$	$t=2,01$, $p < 0,05$
Количество обращений за Медпомощью, $M \pm m$	$3,4 \pm 1,1$	$0,9 \pm 0,3$	$t= 2,2$, $p < 0,05$

* χ^2 – хи квадрат Мак-Немара

Динамическая оценка показателей иммунного статуса не выявила статистически значимых изменений иммунного статуса. Было отмечено снижение общего количества лимфоцитов крови с 3478,4 кл/мкл до 2876 кл/мкл (t-критерий - 2, $p > 0,05$). Уровень IgE также снизился с 102 МЕ/мл до 95 МЕ/мл (t-критерий - 1, $p > 0,05$).

Столь незначительные колебания этих показателей, по всей видимости, обусловлены тем, что ещё до начала лечения у врача-аллерголога пациенты получали

фармакологические препараты, воздействующие на иммунореактивность организма пациента, из-за чего последующая терапия не оказывала существенного влияния на иммунопатогенетические реакции.

Таким образом, коморбидное сочетание ревматоидного артрита и аллергического ринита являются не самым распространенным в клинической практике, и имеет место в 7 % случаев в общей когорте больных с коморбидным аллергическим ринитом. Среди больных этой группы преобладают женщины в возрасте около 40 лет, без длительного анамнеза ревматоидного артрита. Преобладающими функциональными классами ревматоидного артрита были I - ый (47 % n=33 из 70) и II – ой (53% n=37 из 70), с низкой – 83 % (n=58 из 70) или средней 17% (n=12 из 70) степенями активности.

В клинической картине аллергического ринита характерно преобладание персистирующей формы (94%, n= 6 из 70) и отсутствие тяжелого течения варианта заболевания. Эта особенность обусловлена тем, что до этапа обращения к врачу-аллергологу, пациенты по поводу основной патологии начинают получать иммунодепрессанты - кортикостероиды или метотрексат, которые оказывают воздействие на иммунную систему за счет индукции апоптоза лимфоцитов, что в свою очередь сказывается на выработке IgE, ответственного за развитие аллергической реакции первого типа, основной в патогенезе аллергического ринита. Кроме того, у 73 % (n=51 из 70) пациентов этой подгруппы была выявлена повышенная чувствительность к бытовым и эпидермальным аллергенам, в то время как из-за географических особенностей Волгоградской области у пациентов нашего региона с ринитом более характерна сенсibilизация к пыльцевым аллергенам.

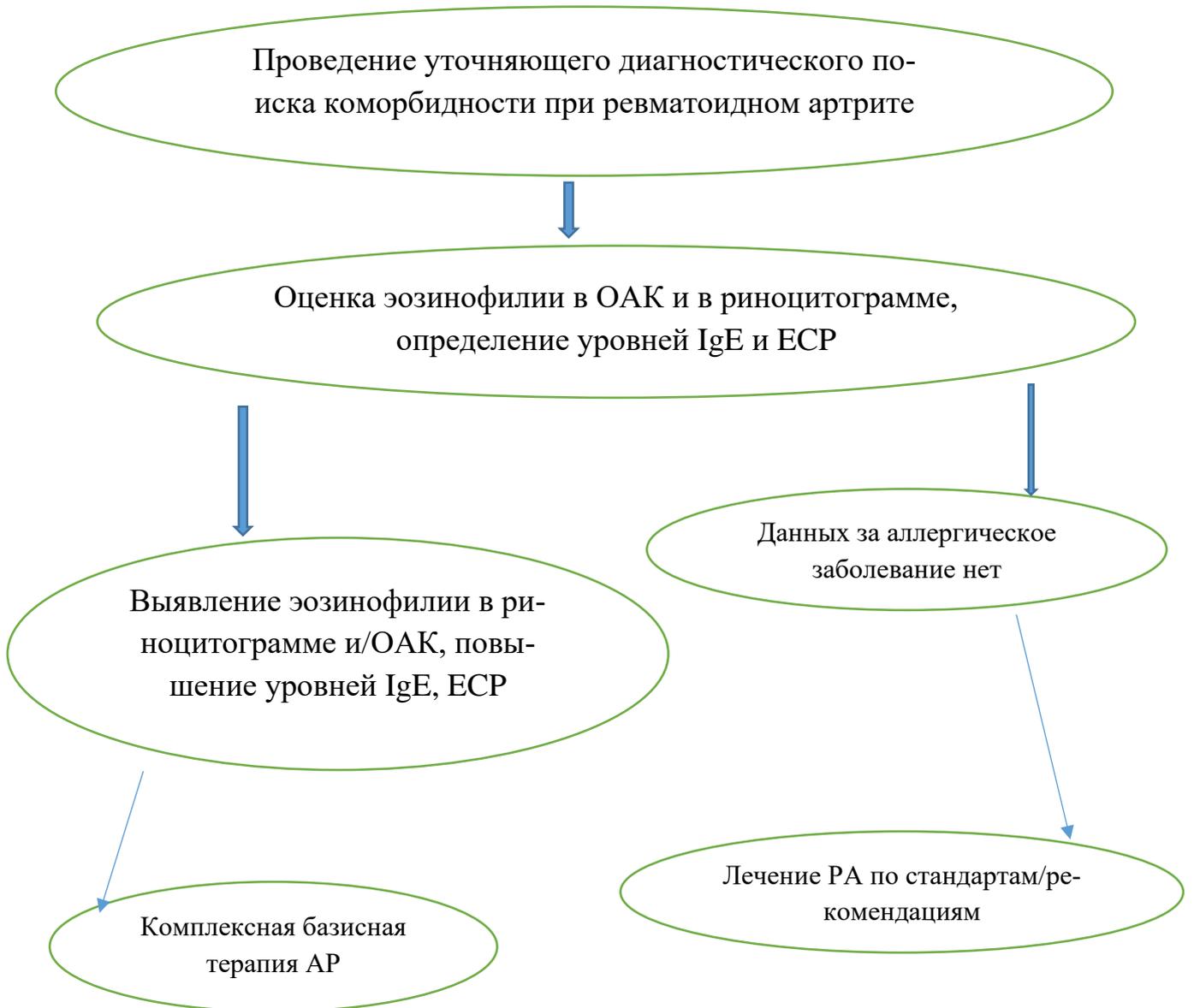
Исходя из аутоиммунного характера основной патологии (ревматоидный артрит) использование патогенетической аллергенспецифической терапии по поводу сопутствующего аллергического ринита противопоказано. Поэтому возможности маневра врача аллерголога-иммунолога ограничиваются рамками базисной терапии с дополнительным подключением к лечению барьерных средств. Вместе с тем, необходимо отметить, что сочетанное применение топических стероидов (мометазона фуоат), антигистаминных препаратов (цетиризин) и дополнительных

барьерных средств (превалин спрей) у пациентов данной подгруппы является вполне оправданным и позволяет добиться положительной динамики по аллергическому риниту без применения АСИТ. В течение динамического наблюдения количество обращений за медицинской помощью по поводу аллергического ринита снизилось с $3,4 \pm 1,1$ (до момента включения в исследование) до $0,9 \pm 0,3$ (в конце периода динамического наблюдения).

Таким образом, дифференциальная диагностика иммуноопосредованной коморбидности у пациентов с ревматоидным артритом должна включать диагностические методы, направленные на поиск аллергического заболевания, в том числе обязательное выполнение риноцитограммы. Базисная терапия ревматоидного артрита, включающая назначение препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, является фактором, влияющим на тяжесть течения коморбидного аллергического ринита у этой подгруппы пациентов и затрудняющим постановку диагноза коморбидного аллергического заболевания.

На основании полученных данных для практического здравоохранения может быть предложен алгоритм действий практического врача при подозрении на наличие коморбидной иммуноопосредованной патологии при ревматоидном артрите (рисунок 41).

Рисунок 41. Алгоритм действий для практического врача при наличии иммуноопосредованной коморбидности (РА + АР)



5.2 Изучение особенностей иммуноопосредованной коморбидности заболеваний ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, и аллергических заболеваний

В данной подглаве работы анализировалась иммуноопосредованная коморбидность пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсолютное большинство этих пациентов составили пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта - гастритом, гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. При этом в процессе проведения обследования было выявлено, что воспалительные изменения верхних отделов ЖКТ были ассоциированы с наличием инфекционного агента (хеликобактерной инфекции). Известно, что хеликобактериоз характеризуется как инфекция «медленного типа», при этом у ряда пациентов хронизация процесса сопровождается появлением диспептических жалоб; вместе с тем клинические формы болезни развиваются не у всех инфицированных [46]. С учетом вовлечения иммунной системы в воспалительный процесс, ассоциированный с инфекционным агентом, данную группу заболеваний также можно отнести к иммуноопосредованным. Иммуноопосредованный характер патологического процесса у пациентов с хроническим гастритом/гастродуоденитом, ассоциированным с *helicobacter pylori*, подтверждается активацией иммунной системы с синтезом антихеликобактерных антител.

Известно, что развитие хронического заболевания, ассоциированного с присутствием инфекционного агента, часто приводит к проявлениям гиперреактивности системы иммунитета. Одним из проявлением гиперреактивности иммунной системы могут явиться системные кожные проявления, в том числе крапивница.

В процессе проведения диссертационной работы под наблюдением находились 202 пациента с заболеваниями ЖКТ (хроническим гастритом/гастродуоденитом) и коморбидным аллергическим ринитом, примерно пятая часть участников диссертационного исследования (21 %, n=202 из 982). Из этого количества больных у 71 (35% пациентов данной группы) человека отмечалось наличие системных кож-

ных проявлений по типу крапивницы, что явилось противопоказанием для назначения методов лечения, оказывающих стимулирующее воздействие на иммунную систему (АСИТ).

По сравнению с общей когортой участников диссертационного исследования, в которой среди больных большинство пациентов составляли женщины (67 %, n=602 из 982), в этой подгруппе преобладали мужчины – (63 %, n=45 из 71), а женщин соответственно было 37 % (n=26 из 71). Все пациенты были молодого возраста ($32 \pm 7,5$ лет) и по этому показателю соответствовали среднему возрасту всех участников диссертационного исследования ($33 \pm 5,3$ лет).

Первоначально пациенты этой подгруппы обращались на прием к врачу-терапевту по поводу жалоб, связанных с заболеванием ЖКТ, но впоследствии были направлены либо самостоятельно обратились к врачу-аллергологу-иммунологу с жалобами на наличие высыпаний на коже тела по типу крапивницы. Известно, что крапивница является полиэтиологическим заболеванием. Причиной крапивницы может быть как воздействие аллергена, так и потенцирующее действие инфекционного агента. Кроме того, ряд исследователей отмечает тот факт, что инфекционный агент сам по себе может играть роль аллергена, приводящего к реализации проявлений гиперреактивности. У пациентов этой подгруппы в ходе дообследования была выявлена взаимосвязь между наличием поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта хеликобактерной инфекцией и клиническими проявлениями поражения кожи, что позволило предположить диагноз так называемой хеликобактер-ассоциированной крапивницы. Вместе с тем, до обращения пациентов в ГУЗ «КДП №2» углубленного обследования, оценивающего в том числе и аллергостатус, данной группе пациентов не проводилось, и наличие у данных пациентов аллергических заболеваний не уточнялось, пациенты не обращались ранее к врачам-специалистам по поводу аллергических заболеваний. Таким образом, крапивница могла быть связана как с наличием инфекционного агента, так и с атопическим статусом пациента. Нельзя исключить, что клинические проявления кожной

гиперреактивности явились следствием дисрегуляции иммунной системы по атопическому типу, и они получили развитие на фоне наличия коморбидного аллергического заболевания – аллергического ринита.

При обращении к врачу пациенты жаловались на наличие пятен, уртикарных высыпаний и зуда, которые затрагивали кожные покровы различных участков тела пациентов. Какой-либо преимущественной локализации кожных элементов у пациентов этой подгруппы выявлено не было. Однако необходимо отметить, что ни у кого из пациентов не вовлекалась в процесс кожа лица. По характеру течения заболевания, острая крапивница (длительностью до 6 недель) была отмечена в 69 % (n=49 из 71) наблюдений; хроническая, с рецидивирующими проявлениями кожного зуда и волдырей – в 31 % (n=22 из 71). Практически у всех пациентов появление крапивницы было сопряжено с обострением заболевания ЖКТ, с усилением выраженности клинических проявлений. Следует отметить, что в патогенезе возникновения инфекционно-ассоциированной крапивницы основная роль отводится активации мембранных рецепторов тучных клеток, что вызывает дегрануляцию мастоцитов с освобождением различных медиаторов, в том числе гистамина. Гистамин, в свою очередь, увеличивает проницаемость сосудов и отек тканей, в том числе сосочкового слоя дермы, а также вызывает деполяризацию нервных окончаний, что клинически проявляется характерным для крапивницы кожным зудом.

Для хронических инфекционно-воспалительных заболеваний ЖКТ, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, диагностированных ранее или подтвержденных в ходе дообследования и сопровождавшихся появлением кожных высыпаний, имели место определенные клинико-anamнестические особенности. В 75 % (n=53 из 71) наблюдений были выявлены жалобы, характерные для заболеваний верхних отделов ЖКТ. В 69 % (n= 49 из 71) случаев пациенты жаловались на чувство тяжести в эпигастрии, в 35 % (n=25 из 71) на изжогу и отрыжку. У 16 % (n=12 из 71) больных были отмечены ночные и голодные боли в эпигастрии и околопупочной области. У 25 % (n=18 из 71) хеликобактерная инфекция была бессимптомной, и отсутствовали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Примерно половина больных 52% (n=37 из 71) отмечала наличие неоднократных обострений

заболеваний ЖКТ в анамнезе. Лабораторно-инструментальное подтверждение факта инфицирования *H. Pylori* проводили на базе ГУЗ «КДП № 2», в ходе определения уровня антител к *H. Pylori* и дыхательного уреазного теста. Необходимо отметить, что в 18 % (n=13 из 71) наблюдений результаты уреазного теста были ложноотрицательными, поскольку пациенты принимали или незадолго до прохождения теста закончили прием ингибиторов протонной помпы. Поэтому у всех больных с подозрением на инфекционно ассоциированную с *H. pylori* крапивницу использовали иммуноферментный анализ на аппарате IMMULITE 2000, позволяющий подтвердить наличие антител к *H. pylori* в сыворотке крови. Присутствие антител к хелибактерной инфекции в сыворотке крови было подтверждено у всех больных этой подгруппы, что подтверждает высокую чувствительность этого метода в плане дифференциальной диагностики крапивницы и подтверждения инфекционно- индуцированного механизма ее происхождения.

Эндоскопическое исследование проводили врачи-эндоскописты на базе различных учреждений города Волгограда. Эрозивное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки имело место у 95 % (n=67 из 71) пациентов, а в 5 % (n=4 из 71) случаев в луковице двенадцатиперстной кишки были диагностированы язвенные дефекты диаметром 5 – 7 мм, характерные для обострения язвенной болезни. В 28 % (n=20 из 71) также была выявлена рубцовая деформация пилорородуоденальной зоны, без признаков стенозирования и нарушения эвакуации из желудка, что указывало на наличие в анамнезе обострений язвенной болезни.

Наличие иммуноопосредованной коморбидности (коморбидных заболеваний ЖКТ и аллергического ринита) у больных с *H. pylori* ассоциированной крапивницей было установлено только после обращения пациентов к врачу аллергологу-иммунологу, на базе специализированной клинко-диагностической поликлиники. Все пациентам, обратившимся к врачу, проводился диагностический поиск, направленный на выявление аллергической патологии и других состояний, ассоциированных с нарушением системы иммунитета. Диагноз аллергического ринита был выставлен в соответствии со стандартными диагностическими критериями (наличие в

анамнезе риноконъюнктивального синдрома, ассоциированного с воздействием аллергенов, эозинофилия крови, наличие эозинофилов в риноцитограмме). Эпидемиологически, по характеру течения аллергического ринита, пациенты с коморбидным сочетанием заболевания ЖКТ, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией, крапивницы и аллергического ринита не имели различий с общей популяцией больных, изучаемых в диссертационном исследовании. Для больных было наиболее характерно интермиттирующее, сезонное течение заболевания, при котором клинические проявления аллергического ринита фиксировались менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году. Интермиттирующий вариант аллергического ринита был выявлен у 72 % больных (n=51 из 70), в общей популяции этот показатель составил 67 % (n= 658 из 982) (рисунок 42).

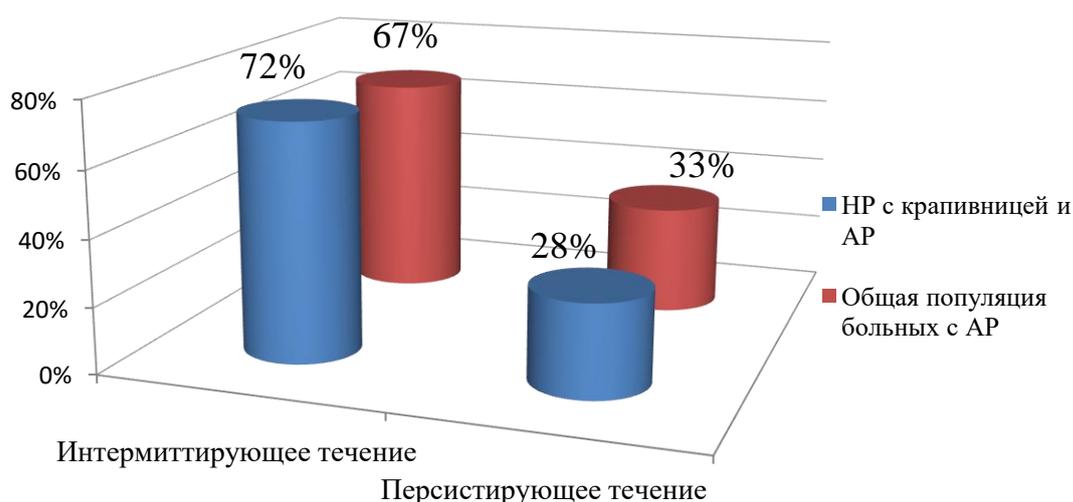


Рисунок 42. Варианты течения аллергического ринита в группах сравнения.

Спектр сенсibilизации к аллергенам у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта был типичным для Волгоградского региона. Большая часть участников исследования (88%, n=63 из 71) обладала повышенной чувствительностью к пыльцевым, эпидермальным и бытовым аллергенам.

При оценке степени тяжести течения аллергического ринита было выявлено, что легкое течение аллергического ринита было не характерно для этой подгруппы больных (таблица №21). Преобладающим было среднетяжелое течение 90 % (n=64

из 71) с характерными жалобами на заложенность носа и ринорею, нарушающими сон и препятствующими нормальной работе, учебе и занятиям спортом. В общей когорте больных этот вариант течения был выявлен у 60 % (n= 589 из 982) пациентов. Тяжелое течение аллергического ринита, при котором симптомы заболевания не позволяют нормально работать, учиться, проводить досуг, также не характерно для этих пациентов и отмечено в 10 % (n=7 из 71) наблюдений, в общей популяции больных - в 38 % (n=372 из 982).

Кроме того, в группе коморбидных пациентов с сочетанием заболеваний верхних отделов ЖКТ с кожными проявлениями и аллергического ринита отмечалось значимое увеличение показателя, рассчитанного по шкале TNSS, по сравнению с показателем в основной группе (данные представлены в таблице №21).

Таблица №21

Показатели, оценивающие тяжесть течения
аллергического ринита в группах сравнения

	Основная группа, n=982	Заб. ЖКТ с крапивницей + АР, n=71	Значимость
Легкое течение, %, n	2 (n=20)	0 (0)	F=0,391, p>0,05
Средне-тяжелое течение, %, n	60 (n=589)	90 (n=64)	X ² Йетса =24,30, p<0,05
Тяжелое течение, %, n	38 (n=373)	10 (n=7)	X ² Йетса =21,50, p<0,05
Значение по шкале TNSS, ед, M ± m	2,3 ± 0,42	1,85 ± 0,25	t=0,92, p>0,05

При оценке показателей гуморального иммунитета у данной подгруппы больных было отмечено повышение уровня IgG в сыворотке крови до 1930 (1124-2896) мг/дл (нормальный показатель уровня иммуноглобулина G варьирует от 700 мг/дл до 1600 мг/дл), что свидетельствует о персистировании НР в организме пациентов. Уровень IgE в сыворотке крови также превышал 123 (44-152) МЕ/мл референсное значение (в норме этот показатель не превышает 87 МЕ/мл), что характерно для людей с повышенной сенсibilизацией к различным аллергенам.

Повышение уровня IgE сыворотки крови, обусловленное сенсibilизацией к определенным аллергенам (в том числе и инфекционным), также необходимо учитывать как составляющую патогенеза и крапивницы, и аллергического ринита.

Для изучения особенностей влияния терапии заболевания ЖКТ, ассоциированного с *helicobacter pylori*, на течение иммуноопосредованной коморбидности были сформированы две когорты больных. В первую группу составили описанные выше коморбидные пациенты, страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с хеликобактерной инфекцией, с проявлениями крапивницы (всего 71 пациент, особенности течения заболевания проанализированы выше в этой главе) и аллергическим ринитом.

Группу сравнения составили пациенты с аллергическим заболеванием (аллергическим ринитом), у которых предметно проводился диагностический поиск коморбидного заболевания ЖКТ, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией. В ходе набора группы сравнения на клинической базе ГУЗ «КДП № 2» было обследовано 110 больных с аллергическим ринитом, которые анамнестически не имели других сочетанных заболеваний. При этом в 32 % (n=35 из 110) наблюдений у больных была верифицировано наличие хеликобактерной инфекции. У этих пациентов эрозивное поражения желудка и двенадцатиперстной кишки имело место в 92 % (n=32 из 35) наблюдений, язвенные дефекты малых размеров (до 5 мм.) – в 8 % (n=3 из 35). Рубцовая деформация в проекции пилородуоденального перехода выявлена у 20 % (n=7 из 35). Эти патологические изменения по процентному соотношению соответствуют описанным ранее эндоскопическим изменениям верхних отделов ЖКТ у пациентов основной группы. У данной группы пациентов проявлений крапивницы не было.

Стратификационный характер распределения больных в группах сравнения не может существенно влиять на достоверность полученных результатов и выводы, поскольку больные для группы сравнения были отобраны методом простой случайной выборки и полностью отражают распространенность хеликобактерной инфекции у больных с аллергическим ринитом.

Больные в группах сравнения также были сопоставимы по основным параметрам сравнения (таблица №22, стр.154).

Основные характеристики коморбидных пациентов в анализируемых группах

	Основная группа (n=71)	Группа сравнения (n=35)
Характер патологии	Заболевания верхних отделов ЖКТ (НР+) + крапивница + АР	Заболевания верхних отделов ЖКТ (НР+) + АР
Мужчины	63 % (n=45)	68 % (n=24)
Женщины	37 % (n=26)	32 % (n=11)
Возраст (лет)	32 ± 7,5	30 ± 8,7

В обеих группах больных большинство пациентов составляли мужчины (63 % (n=45 из 71) в первой когорте и 68 % (n=24 из 35) – во второй) молодого возраста (32 ± 7,5 в основной группе и 30 ± 8,7 в группе сравнения). На входе в исследование клиническая картина у 90 % (n=64 из 71) больных в основной группе и у 85 % (n=30 из 35) в группе сравнения соответствовала средне-тяжелой форме аллергического ринита (X² Йетса 0,12, p=0,72).

Таблица №23

Показатели критериев тяжести течения аллергического ринита

в группе пациентов с коморбидностью заболевания ЖКТ +АР до лечения

	Заб ЖКТ с крапивницей + АР, n=71	Заб ЖКТ + АР, n=35	Значимость различий
Легкое течение, %, n	0	0	---
Средне-тяжелое течение, %, n	90 (n=64)	85 (n=30)	X ² Йетса 0,12, p>0,05
Тяжелое течение, %, n	10 (n=7)	15 (n=5)	X ² Йетса 0,12, p>0,05
Значение по шкале TNSS, ед, М ± m	1,85 ± 0,25	1,32 ± 0,08	t=2,02, p>0,05
Количество обращений за медпомощью, ед, М + m	4,2 ± 1,8	3,9 ± 1,3	t=0.14, p>0,05

В основной группе преобладающим (72 %, n=51 из 71) было интермитирующее течение аллергического ринита. В группе сравнения сезонный характер ринита отмечен в 74 % (n=26 из 35) случаев (X² с поправкой Йетса 0,006, p=0,937) (рисунок 43, стр. 155).

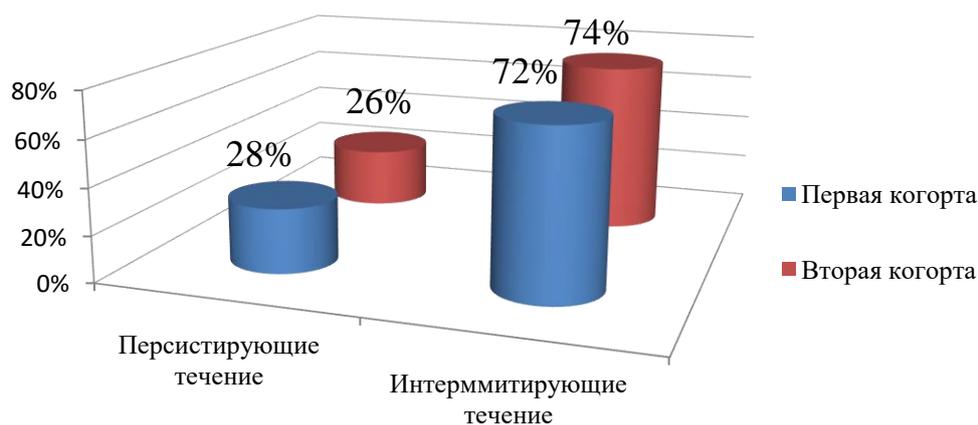


Рисунок 43. Характер течения аллергического ринита в группах сравнения.

Клинико-лабораторная характеристика обеих групп представлена в таблице №24.

Таблица №24

Клинико-лабораторная характеристика коморбидных пациентов с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями верхних отделов ЖКТ

Клиническая характеристика	Заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с <i>Helicobacter pylori</i> , с кожными проявлениями, n=70	Заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с <i>Helicobacter pylori</i> , без кожных проявлений, n=35
Основные жалобы	- чувство тяжести в эпигастрии (69%, n=49) - изжога (35%, n=25) - отрыжка воздухом (35%, n=25) - боли в эпигастрии (16%, n=12)	- чувство тяжести в эпигастрии (60%, n=21) - изжога (28%, n=17) - отрыжка воздухом (32%, n=11) - боли в эпигастрии (16%, n=6)
Данные осмотра	- при пальпации дискомфорт и болезненность в эпигастрии (64%, n=45)	- при пальпации дискомфорт и болезненность в эпигастрии (53%, n=19)
Внегастральные проявления, ассоциированные с <i>helicobacter</i>	- кожные проявления (острая крапивница) (69%, n=49) - кожные проявления (хроническая крапивница) (31%, n=22)	
Данные лабораторного обследования	- выявление специфических антител к <i>helicobacter pylori</i> (100%, n=71) - положительный уреазный дыхательный тест (82%, n=58)	- выявление специфических антител к <i>helicobacter pylori</i> (100%, n=35) - положительный уреазный дыхательный тест (80%, n=28)
Данные эндоскопических методов исследования	- эрозивное поражение желудка и 12 п. кишки (95%, n=68)	- эрозивное поражение желудка и 12 п. кишки (92%, n=32)

	- язвенные дефекты слизистой желудка и 12 п. кишки (5%, n=4) - рубцовая деформация луковицы 12 п. кишки (28%, n=20)	- язвенные дефекты слизистой желудка и 12 п. кишки (8%, n=3) - рубцовая деформация луковицы 12 п. кишки (20%, n=7)
Анамнез заболевания	- обострения в анамнезе (52%, n=37)	- обострения в анамнезе (55%, n=19)
Данные иммунного статуса	- изменения иммунного статуса (повышение IgG) (30%, n=21)	- изменения иммунного статуса (повышение IgG) (22%, n=8)
Медикаментозное лечение заболеваний ЖКТ	- эрадикационная терапия – омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки (100%, n=71)	- эрадикационная терапия – омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки (100%, n=35)
Медикаментозное лечение коморбидного АР	- топические кортикостероиды (мометазон фураат) - антигистаминные препараты (цетиризин) - барьерные средства (превалин) АСИТ не проводилась	- топические кортикостероиды (мометазон фураат) - антигистаминные препараты (цетиризин) - барьерные средства (превалин)

Особенности терапии пациентов с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями заключались в том, что лечение больных в обеих группах проводили в рамках совместной работы врачи гастроэнтерологи или терапевты общей практики и врачи аллергологи-иммунологи.

С учетом наличия иммуноопосредованной коморбидности консервативная терапия проводилась по нескольким направлениям – лечение заболевания верхних отделов ЖКТ, купирование симптомов кожных проявлений гиперреактивности иммунной системы (при наличии крапивницы) и лечение коморбидного аллергического ринита. Эта терапия проводилась в несколько этапов – на первом этапе пациенты получали курсовую терапию заболевания ЖКТ и (в случае необходимости) терапию крапивницы. На втором этапе проводилось лечение коморбидного аллергического ринита. Перед началом второго этапа лечения оценивалось влияние терапии заболевания ЖКТ на течение коморбидного аллергического заболевания. На следующем этапе лечения аллерголог-иммунолог дополнительно назначал топические стероиды и барьерные средства по описанным выше схемам.

Терапия заболеваний ЖКТ была многокомпонентной. Эрадикационную терапию назначали с учетом российских и Европейских (рабочая группа «Маастрихт-4») рекомендаций по фармакотерапии заболеваний ЖКТ. Из группы ингибиторов протонной помпы большинство пациентов получали омепразол в дозе 20 мг, два раза в сутки, что способствовало уменьшению выраженности диспептических проявлений и купировало болевой синдром. Исходя из высокой чувствительности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России использовали схему первой линии с назначением в течении недели кларитромицина в дозировке по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в сутки. Таким образом, пациенты получали стандартную тройную антихеликобактерную терапию первой линии, которая является терапией выбора при низкой резистентности к данным антибиоткам в регионе [47].

Для купирования клинических проявлений крапивницы назначались антигистаминные препараты последнего поколения, с кратностью приема один раз в сутки. В большинстве наблюдений был использован цетиризин, блокирующий H₁-рецепторы, в дозировке 5-10 мг, один раз в сутки.

Возможности лечения аллергического ринита были ограничены рамками базисной терапии, поскольку клинические проявления рецидивирующей крапивницы являются противопоказанием к применению патогенетической аллергенспецифической терапии. Кроме цетиризина, который также был использован для лечения крапивницы, препараты из группы топических стероидов были представлены мометазоном фууроата. Препарат был рекомендован для длительного применения в течение полугода, ежедневно, дважды в сутки, было необходимо делать по два впрыска в каждый носовой ход. Лечение было дополнено превалин спреем (четырекратное использование в течение суток) с барьерным механизмом действия.

После назначения лечения больные наблюдались в рамках междисциплинарного подхода у врача -терапевта (врача общей практики) или врача-гастроэнтеролога и врача-аллерголога.

В ходе динамической оценки результатов лечения было отмечено, что 3 % (n=2 из 71) пациентов в основной группе с хеликобактер ассоциированной крапивницей и аллергическим ринитом и 14 % (n=5 из 35) больных из второй когорты не прошли курс эрадикационной терапии из-за нежелания принимать антибиотики.

Таким образом, основные результаты лечения достоверно можно было отследить у 69 больных в основной группе и 30 пациентов в группе сравнения.

По гастроэнтерологическому статусу было отмечено, что по завершении курса эрадикационной терапии пациенты в обеих группах больше не жаловались на диспептические расстройства, болевой синдром также купировался. Дыхательный уреазный тест был отрицательным у 84 % (n=58 из 69) больных в основной группе и у 87 % (n=4 из 30) в группе сравнения. Однако антитела к *H.pylori* в сыворотке крови продолжали определяться у всех больных, что обусловлено особенностями формирования противoinфекционного иммунитета.

В течение года клинические проявления, характерные для обострения эрозивно-язвенного процесса желудка и двенадцатиперстной кишки были отмечены только у 8 % (n=6 из 69) в первой когорте и в 6 % (n=2 из 30) во второй когорте. Все эти данные подтверждают эффективность эрадикационного антихеликобактерного лечения у пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью ЖКТ.

Не менее важной задачей было эффективное купирование кожных проявлений и снятие симптомов крапивницы. Явления крапивницы у всех больных были купированы в течение первых двух недель с момента начала лечения и в дальнейшем при динамическом наблюдении рецидив крапивницы был отмечен всего лишь у 4 % (n=3 из 71) больных первой когорты. Кроме того, явления крапивницы дебютировали у 8 % (n=3 из 35) пациентов в группе сравнения.

Совместный подход в лечении оказывал воздействие на все патогенетические звенья инфекционно-ассоциированной крапивницы – с одной стороны, за счет элиминации *H.pylori* и, соответственно, уменьшения стимуляции рецепторов мембран тучных клеток (эрадикационная терапия), с другой стороны - дополнительного блокирования освобождения различных медиаторов, в том числе гистамина (цетиризин). Возможно, с учетом механизма действия, применение гистаминоблокаторов

способствовало более эффективному купированию симптомов ассоциированных с хеликобактером заболеваний ЖКТ, и проявлений крапивницы.

Таким образом, медикаментозная терапия на первых двух этапах лечения позволила добиться купирования инфекционно-воспалительных изменений ЖКТ и уменьшить проявления гиперреактивности иммунной системы. Эрадикационная терапия способствовала снижению антигенной/аллергенной нагрузки на иммунную систему, что в целом позитивно влияло на течение иммуноопосредованных коморбидных заболеваний (как заболевания ЖКТ, так и аллергического ринита).

При оценке клинического статуса пациентов с аллергическим ринитом и оценке эффективности базисной терапии АР было отмечено, что использование комплексного лечения, направленного на эрадикацию *H. pylori*, позволяет улучшить состояние пациентов не только по гастроэнтерологическому статусу, но и добиться положительной тенденции в динамике аллергического ринита.

И в группе коморбидных пациентов с заболеваниями ЖКТ с кожными проявлениями в сочетании с аллергическим ринитом, и в группе пациентов с заболеваниями ЖКТ без кожных проявлений в сочетании с аллергическим ринитом уменьшилось количество пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми вариантами АР и увеличилось количество пациентов с легким АР. Кроме того, в обеих группах значительно уменьшилось среднее значение по шкале TNSS.

Динамическое наблюдение за пациентами показало, что при регулярном использовании базисных препаратов клиническая картина меняется в лучшую сторону, хотя уровень IgE в сыворотке крови остается повышенным, поскольку базисная терапия существенным образом не влияет на степень выраженности сенсибилизации к аллергенам, а только препятствует развитию аллергической реакции. К концу периода наблюдения примерно у трети пациентов в обеих группах клиническая картина больше соответствовала легкому варианту течения, при котором проявления болезни (ринорея, заложенность носа, чихание) незначительные, а дневная активность и сон не нарушены. Кроме того, количество обращений за медицинской помощью с жалобами, характерными для аллергического ринита в основной группе снизилось с $4,2 \pm 1,8$ до $2,1 \pm 1,3$ (t-критерий для связанных выборок – 1,1, $p < 0,05$), и с

3,9±1,3 до 2,2±0,9 (t-критерий для связанных выборок – 2,2, p<0,05) в группе сравнения. Выявленные изменения проиллюстрированы таблицами №№25,26.

Таблица №25

Динамика критериев тяжести течения аллергического ринита
в группе пациентов с коморбидностью заболевания ЖКТ+КР+АР
после лечения

	Заб ЖКТ с крапивницей + АР до лечения, n=71	Заб ЖКТ с крапивницей + АР после лечения, n=69	Значимость различий
Легкое течение, %	0	26 (n=18)	F=0, p<0,05
Средне-тяжелое течение, %	90 (n=64)	72 (n=50)	*X ² =32,43, p<0,05
Тяжелое течение, %	10 (n=7)	2 (n=1)	F=0,16, p<0,05
Значение по шкале TNSS, ед	1,87 + 0,15	1,5 ± 0,11	t=1,99, p<0,05
Количество обращений за медпомощью	4,2 ± 1,8	2,1 ± 1,3	t=1,1, p <0,05

X² – хи квадрат Макнемара

Таблица №26

Динамика критериев тяжести течения аллергического ринита
в группе пациентов с коморбидностью заболевания ЖКТ +АР после лечения

	Заб ЖКТ + АР, n=35	Заб ЖКТ + АР, n=30	Значимость различий
Легкое течение, %	0	30 (n=11)	F=0, p<0,05
Средне-тяжелое течение, %	85 (n=30)	66 (n=23)	X ² Йетса 0,38, p>0,05
Тяжелое течение, %	15 (n=5)	4 (n=1)	X ² Йетса 1,19, p>0,05
Значение по шкале TNSS, ед	1,39 + 0,08	1,12 ± 0,1	t=2,11, p<0,05
Количество обращений за медпомощью	3,9 ± 0,3	2,2 ± 0,9	t=2,2, p<0,05

Резюме. Результаты исследования позволили обосновать оптимальные схемы лечения при сочетании различных видов иммуноопосредованной патологии у терапевтических больных. Нами отмечено, что абсолютные медицинские противопоказания к проведению патогенетического аллерген специфического лечения были выявлены у 14 % (n=141 из 982) общей популяции больных диссертационного исследования. Тот факт, что эти противопоказания были выявлены у более чем десятой части больных позволило нам выделить их в отдельную когорту. При этом

была проведена целенаправленная оценка всех особенностей диагностики и лечения коморбидных аллергических заболеваний без возможности прямого патогенетического воздействия на течение аллергических реакций. Противопоказаниями к проведению АСИТ у больных с коморбидными заболеваниями были аутоиммунный характер основной патологии (ревматоидный артрит), а также острый период заболевания у пациентов с инфекционной обусловленной (хеликобактерной) крапивницей.

Определен, что **фенотип пациента, страдающего коморбидной патологией, представленной сочетанием аллергического ринита и ревматоидного артрита**, клинически характеризуется более старшим возрастом ($42 \pm 7,6$ против $33 \pm 5,3$ лет, $p < 0,05$) и преобладанием среди данной подгруппы пациентов женщин (97% против 68%); более легким течением аллергического ринита (в 30% случаев против 2% случаев в общей когорте, $p < 0,05$); значимыми изменениями лабораторных показателей, характеризующих иммунопатологическую направленность патологического процесса (как специфических – таких, как уровень С-реактивного белка и антител к цитрулиновому пептиду, так и неспецифических, таких, как уровни иммуноглобулинов крови, показатель иммунорегуляторного индекса)

Основной особенностью, характеризующей сочетание у пациентов двух заболеваний (аллергического ринита и ревматоидного артрита), явились влияние основной терапии, получаемой по поводу ревматоидного артрита, на течение коморбидного заболевания – аллергического ринита, а именно, на выраженность клинических проявлений и степень тяжести аллергического ринита. Патогенетическое лечение основного заболевания (ревматоидного артрита) с применением системных глюкокортикостероидов и иных иммуносупрессивных лекарственных препаратов может служить примером «позитивной» узловой hub-терапии (воздействие на одно заболевание улучшает течение другого патологического состояния).

Фенотип пациента, страдающего коморбидной патологией, представленной сочетанием аллергического ринита и ассоциированного с хеликобактерной инфекцией заболевания ЖКТ, клинически характеризуется молодым

возрастом пациентов ($32 \pm 7,5$ лет) и преобладанием среди данной подгруппы пациентов мужчин (63% против 32%); изменениями лабораторных показателей, характеризующих иммунопатологическую направленность патологического процесса (как специфических – таких, как уровень антител к *Helicobacter pylori*, так и неспецифических, таких, как уровни иммуноглобулинов крови – IgG и IgE); частыми явлениями гиперреактивности иммунной системы с клинической реализацией в виде кожных проявлений по типу крапивницы (%); преобладанием интермиттирующего варианта аллергического ринита (72% пациентов против 67% в основной когорте) с типичным спектром сенсibilизации; преобладанием средне-тяжелого варианта течения аллергического ринита (в 90% случаев против 60% случаев в общей когорте, $p < 0,05$).

Основной особенностью, характеризующей сочетание у пациентов двух заболеваний (аллергического ринита и заболевания ЖКТ), явилось позитивное влияние основной терапии, получаемой по поводу заболевания ЖКТ (эрадикационной терапии), на течение аллергического ринита (уменьшение интенсивности жалоб, выраженности клинических проявлений и степени тяжести аллергического ринита). Использование комплексного лечения, направленного на эрадикацию *H. pylori*, и базисной терапии аллергического ринита позволяет улучшить состояние пациентов не только по гастроэнтерологическому статусу, но и добиться стойкой значимой положительной тенденции в динамике аллергического ринита, что объясняется снижением общего уровня сенсibilизации. Это может быть связано с тем, что эрадикация *helicobacter pylori* за счет уменьшения антигенной нагрузки способствует уменьшению гиперреактивности иммунной системы и, как следствие, более мягкому течению аллергического коморбидного заболевания.

Лечение в рамках междисциплинарного подхода, при котором больных наблюдали аллергологи, гастроэнтерологи, ревматологи и врачи общей практики было достаточно эффективным. При ревматоидном артрите состояние больных было стабилизировано на фоне терапии метаболитических препаратов и глюкокортикостероидов, а дополнительное назначение базисной терапии аллергического ринита (топические стероиды и антигистаминные препараты) и барьерных средств

позволило снизить количество обращений к врачу-аллергологу по поводу клинических проявлений, характерных для аллергического ринита.

Эффективность стандартной базисной фармакотерапии аллергического ринита в условиях наличия противопоказаний для назначения АСИТ, подтверждаемая уменьшением количества больных со средне-тяжёлым вариантом течения с 70 % (n=49 из 70) до 51 % (n=36 из 70) и возрастанием количества пациентов с легким вариантом течения заболевания с 30 % (n=21 из 70) до 49 % (n=34 из 70).

В группе больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки, крапивницей и аллергическим ринитом изначально лечение было направлено на купирование крапивницы. Для этого были использованы H₁антигистаминные препараты последнего поколения. С учетом того, что в патогенезе крапивницы необходимо учитывать влияние *H. pylori*, пациентам также была назначена эрадикационная терапия, проведение которой при таких коморбидных заболеваниях является абсолютно необходимой и оправданной. Подобный алгоритм терапии при коморбидных заболеваниях позволил купировать проявления крапивницы в течение ближайших двух недель и добиться эрадикации *H. pylori*, что подтверждалось клинически и по данным уреазного дыхательного теста, который стал отрицательным у большей части больных (у 84 %, n=58 из 69).

В дальнейшем основное внимание было сконцентрировано на терапии аллергического ринита за счет расширения объема консервативной терапии (топические стероиды и барьерные средства), что позволило у трети части больных добиться легкого течения аллергического ринита. Достоверно уменьшилось количество обращений за медицинской помощью с жалобами на проявления аллергического ринита с $4,2 \pm 1,8$ до $2,1 \pm 1,3$ (t-критерий для связанных выборок – 1,1, $p < 0,05$) в основной группе, и с $3,9 \pm 0,3$ до $2,2 \pm 0,9$ (t-критерий для связанных выборок – 2,2, $p < 0,05$) в группе сравнения.

На основании полученных данных для практического здравоохранения может быть предложен алгоритм действий практического врача при наличии проявлений гиперреактивности при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта (рисунок 44).

Рисунок 44. Алгоритм действий для практического врача
наличия иммуноопосредованной коморбидности (заболевание ЖКТ + АР)



ГЛАВА 6. СИНДРОМ ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ИММУНОПОСРЕДОВАННОЙ КОМОРБИДНОСТИ

6.1 Особенности диагностики и течения хронических рецидивирующих назофарингитов в условиях иммуноопосредованной коморбидности

Одной из наиболее частых жалоб, с которой пациенты обращаются на врачебный приём к врачу-терапевту либо к врачу общей практики, является жалоба на респираторный дискомфорт. Эта жалоба характеризуется субъективными ощущениями першения и сухости в горле, сухого кашля/покашливания, заложенности носа, дискомфорта в носоглотке. Достаточно часто эти жалобы носят не острый, а хронический характер, то есть не связаны с острыми респираторными заболеваниями, возникают время от времени, вне связи с чем-либо, и не имеют эпидемиологических особенностей. Из литературных данных известно, что данное состояние может быть ассоциировано с латентным, субклиническим носительством некоторых респираторных вирусов. Так, известно, что в общей популяции наиболее часто у пациентов с респираторным дискомфортом при проведении ПЦР-обследования выявляется ВПГ I-II типа. Хронические назофарингиты, ассоциированные с вирусным присутствием, являются иммуноопосредованными заболеваниями, поскольку в условиях персистенции инфекционного агента одной из патогенетических составляющих патологического процесса является активация иммунной системы с выработкой антител.

В рамках изучения особенностей течения и лечения хронических рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у пациентов с коморбидными реакциями гиперчувствительности и иммунопатологическими реакциями, была проведена работа, направленная на выявление частоты встречаемости респираторных вирусных инфекций в условиях иммуноопосредованной коморбидности (у пациентов с аллергическим ринитом) с оценкой их влияния на особенности течения аллергического заболевания.

Для этиологической диагностики хронических рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей вирусной этиологии использовали метод молекулярной диагностики, а именно, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обнаружение конкретного возбудителя осуществляли с использованием двух методик полимеразных цепных реакций: 72 % наблюдений - ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и 28 % - ПЦР с детекцией методом электрофоретического разделения нуклеиновой кислоты.

Для определения частоты распространенности различных респираторных вирусных инфекций было обследовано 100 пациентов, которые предъявляли жалобы на респираторный дискомфорт. Из анамнеза было известно, что все эти пациенты имели atopический статус и наблюдались у врача-аллерголога по поводу коморбидного аллергического ринита. В момент проведения лабораторного обследования все пациенты находились в ремиссии аллергического заболевания. Среди них было 58 женщин и 42 мужчин. Средний возраст больных составил $34 \pm 4,3$ года. Пациенты были отобраны методом простой случайной выборки и на момент обследования не имели явных острых симптомов ринофарингита или других заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов, а также признаков острых или хронических воспалительных заболеваний другой локализации.

По описанной ранее в этой главе методике ПЦР у больных с аллергическим ринитом выполняли исследование мазков из носоглотки для определения ряда инфекций, таких как: герпетическая инфекция I-II типа (ВПГ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ВЭБ).

Частота выявления коморбидных респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом отличалась от литературных данных по общей популяции и была следующей: из 100 пациентов у 52 не было выявлено вирусной персистенции, у 10 пациентов было выявлено инфицирование вирусом ВПГ I-II типа, у 35 – вирусом ВЭБ, у 3 пациентов – вирусом ЦМВ.

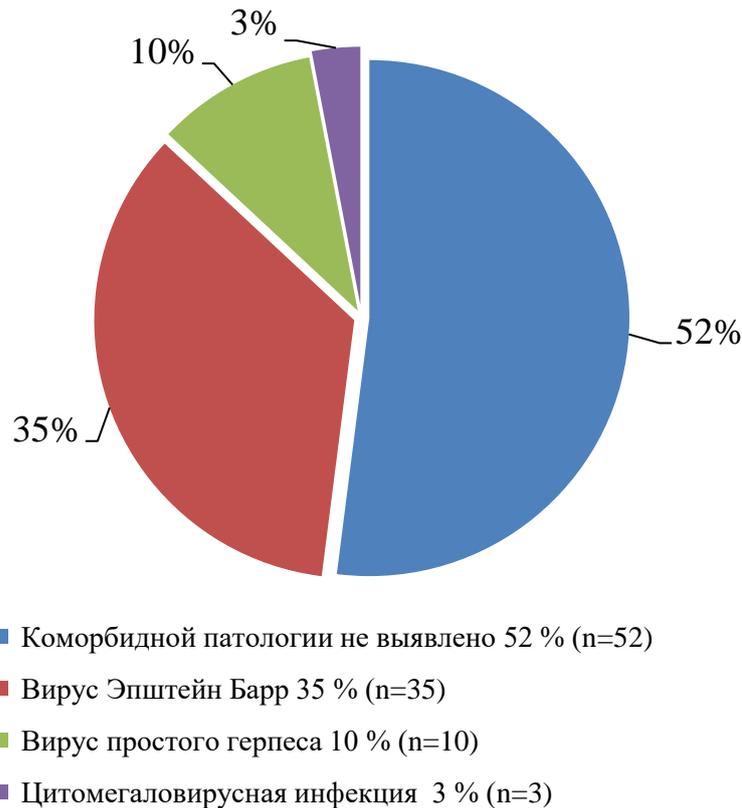


Рисунок 45. Частота встречаемости различных вирусных инфекций верхних дыхательных путей при наличие аллергического ринита (по данным ПЦР).

Как следует из данных, представленных на рисунке 43, в отношении вируса Эпштейн Барр положительный результат ПЦР был получен в 35% случаев, в отношении вируса простого герпеса – в 10% случаев, в отношении цитомегаловируса – в 3% случаев.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что наиболее частым этиологическим фактором рецидивирующих назофарингитов в условиях иммуноопосредованной коморбидности является вирус Эпштейн-Барр (рисунок 45).

Клинико-лабораторная характеристика коморбидных пациентов с рецидивирующим назофарингитом, ассоциированным с герпетической инфекцией, представлена в таблице №27.

Клинико-лабораторная характеристика коморбидных пациентов с рецидивирующим назофарингитом, ассоциированным с герпетической инфекцией

Клиническая характеристика	Хронический рецидивирующий назофарингит, n=48
Основные жалобы	- чувство першения в горле (32%, n=15) - сухость в горле (10%, n=5) - сухой непродуктивный кашель/покашливание (85%, n=41) - заложенность носа (85%, n=41) - чувство дискомфорта в носоглотке (71%, n=34)
Данные анамнеза	- перенесение острых инфекционных заболеваний, ассоциированных с вирусами герпеса (в том числе мононуклеоза) (0%, n=0) - выявление бессимптомного/малосимптомного носительства ранее – по данным ПЦР (11%, n=5)
Данные осмотра	- умеренная гиперемия зева (14%, n=7)
Системные проявления, ассоциированные с носительством респираторных вирусов	- увеличение региональных лимфоузлов (5%, n=2)
Данные лабораторного обследования	- положительный ПЦР-тест (ВЭБ – 35%, n=35; ВПГ – 10%, n=10; ЦМВ – 3%, n=3) - выявление специфических антител к респираторным вирусам (100%, n=48)
Анамнез заболевания	- периодически возникающий респираторный дискомфорт (62%, n=30) - отсутствие эпиданамнеза (96%, n=46)
Данные иммунного статуса	- изменения иммунного статуса (повышение IgG) (15%, n=7) - синтез специфических антител к инфекционному агенту (100%, n=48)
Медикаментозное лечение хронического назофарингита	- назальные интерфероны (25%, n=12) - инозин пранобекс
Медикаментозное лечение коморбидного АР	- топические кортикостероиды (мометазона фураат) (68%, n=33) - антигистаминные препараты (цетиризин) (92%, n=44) - барьерные средства (превалин) (25%, n=12) - АСИТ

После того, как было установлено, что наиболее частым вариантом иммуноопосредованной коморбидности в исследуемой группе пациентов является сочетание хронического назофарингита, ассоциированного свиром Эпштейн-Барр, и аллергического ринита, нами было изучено влияние, которое оказывает персистенция этого вируса на характер течения аллергического ринита.

Для оценки особенностей клинической характеристики группы пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью, нами дополнительно были обследованы 182 человека. Из них у 116 пациентов (основная группа) имелся установленный диагноз аллергического ринита, а 66 человек (группа контроля) не имели аллергической патологии. В основной группе было 64 женщины и 52 мужчин (средний возраст участников этой группы составил $33 \pm 2,3$ года), в контрольной группе 35 женщин и 31 мужчина (средний возраст – $36 \pm 4,4$ года).

По данным лабораторного исследования, в группе больных с аллергическим ринитом положительный результат ПЦР на наличие вируса Эпштейн Барр был получен в 37 % (n=43 из 116), в группе контроля в 20 % (n=13 из 66). Полученные данные отражены в таблице 28 и на рисунке 46 (стр. 170).

Таблица №28

Частота встречаемости вируса Эпштейн-Барр в группах сравнения.

	Частота встречаемости положительных результатов, % (n/n)
Основная группа, n=116	37 (43/116)
Группа сравнения, n=66	20 (13/66)

$$X^2 = 5,959, p=0,014$$

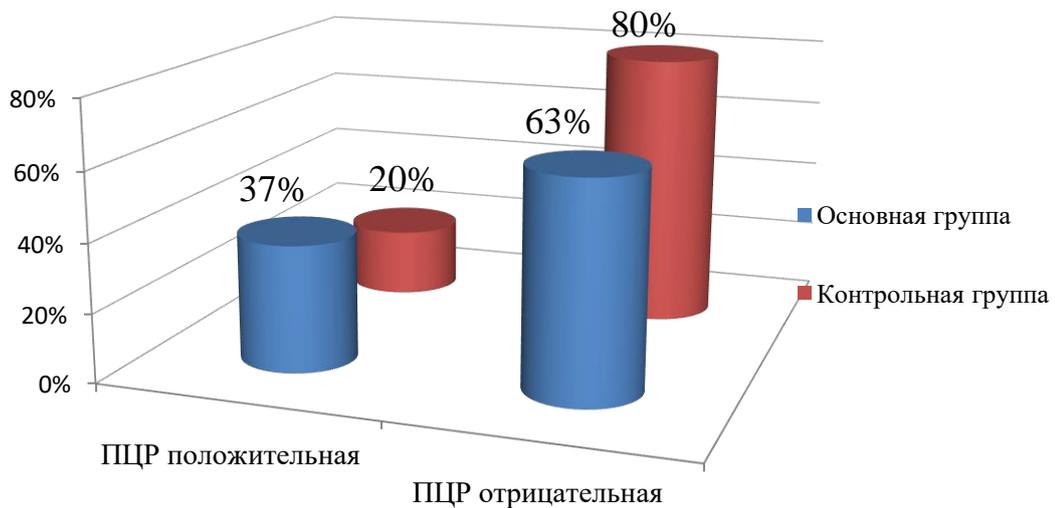


Рисунок 46. Частота встречаемости носительства вируса Эпштейн Барр в группах сравнения (по данным ПЦР).

Необходимо отметить, что частота встречаемости инфекции верхних дыхательных путей, вызываемой вирусом Эпштейн Барр, в группе пациентов с аллергическим ринитом была достоверно выше, чем в контрольной группе (X^2 5,959, $p=0,014$).

Как известно, клинические проявления со стороны верхних дыхательных путей при наличии латентного инфицирования вирусом Эпштейн Барр достаточно полиморфны, не сопровождаются развитием клинической картины инфекционного заболевания (мононуклеоза), что затрудняет постановку клинического диагноза. При сравнении симптоматики у больных с иммуноопосредованной коморбидностью и у пациентов с изолированным аллергическим ринитом ($n=182$) было выявлено, что в случаях хронической патологии верхних дыхательных путей, вызываемых вирусом Эпштейн Барр, основные жалобы больных заключались в наличие чувства першения в горле и кашле. В тоже время, в условиях коморбидности (при сочетании аллергического ринита и наличии вируса Эпштейн Барр), клинические проявления начинались с ощущения заложенности и появления слизистого отделяемого из полости носа (которые встречались достоверно чаще), к которым, в последующем, присоединялись покашливание и чувство першения в горле.

В группе больных с сочетанной патологией клиническая симптоматика ринита предшествовала и некоторым образом нивелировала проявления клиники фарингита, в связи с чем своевременно, одновременно с аллергическим ринитом, наличие вирусной инфекции Эпштейн Барр было диагностировано только у трети больных, что приводило к задержке в назначении терапии по поводу вирусной инфекции и более длительному периоду лечения больных.

Для сравнительного изучения клинической симптоматики было проведено анкетирование по оценке субъективной выраженности жалоб у пациентов с персистирующей ВЭБ-инфекцией и аллергическим ринитом с использованием визуальной аналоговой шкалы. При этом было установлено, что присутствие ВЭБ-инфекции усугубляло респираторный дискомфорт; более тяжелое течение аллергического ринита наблюдалось у большего числа пациентов, чем в основной группе. Так, в группе больных, инфицированных вирусом Эпштейн Барр в сочетании с аллергическим ринитом, тяжелая форма аллергического ринита, при которой симптомы заболевания не позволяют пациентам нормально работать или учиться, наблюдалась в 59 % наблюдений (n=25 из 43), что достоверно чаще ($X^2=5,51$, $p<0,05$) в сравнении с общей популяцией больных, страдающих аллергическим ринитом (как было выявлено в главе № 2, тяжелая форма аллергического ринита, среди всех участников диссертационного исследования отмечалась в 38 % (n=372 из 982 случаев). Полученные данные представлены в таблице (таблица №29).

Таблица №29

Показатели, оценивающие тяжесть течения аллергического ринита
в группах сравнения

	Основная группа, n=982	ВЭБ-ассоциированный назофарингит + АР, n=43	Значимость
Легкое течение, %, n	2 (n=20)	2 (n=1)	F=0,59, p>0,05
Средне-тяжелое течение, %, n	60 (n=589)	39 (n=17)	$X^2 = 8,09$, p<0,05
Тяжелое течение, %, n	38 (n=373)	59 (n=25)	$X^2 = 5,51$, p<0,05
Значение по шкале TNSS, ед, M ± m	2,3 ± 0,42	2,8 ± 0,18	t= 1,62, p>0,05

В плане индивидуального подхода к лечению каждого пациента были проведены диагностические мероприятия, направленные на выявление ведущего аллергена или аллергенов, вызывающих клинические проявления респираторного аллергоза, что учитывалось при отборе больных для проведения АСИТ. По описанным во второй главе диссертационной работы методикам были проведены кожные скарификационные пробы.

Отмечено, что спектр сенсibilизации у пациентов с изолированным аллергическим ринитом и у больных с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, вызываемых вирусом Эпштейн Барр, и аллергическим ринитом существенным образом не отличался. Полученные данные представлены в таблице №30 и на рисунке 47 (таблица №30, стр.172, рисунок 47, стр.173).

Таблица №30

Характеристика спектра сенсibilизации к аллергенам по результатам кожного тестирования.

	Пыльцевые, % случаев тестирования	Бытовые, % случаев тестирования	Эпидермальные, % случаев тестирования	Пищевые, % случаев тестирования
Основная группа (АР +ВЭБ)	51	29	15	5
Группа сравнения (АР)	48	31	17	4



Рисунок 47. Характеристика спектра сенсibilизации к аллергенам по результатам кожного тестирования.

У пациентов с аллергическим ринитом, а также при сочетании ВЭБ-инфекции и аллергического ринита, наиболее значимыми аллергенами практически у половины больных были пыльцевые аллергены, что обусловлено климатогеографическими особенностями Волгоградской области. Вторыми по частоте встречаемости (выявлены примерно у трети больных в группах сравнения) были бытовые аллергены. Менее значимый процент сенсibilизации имелся по отношению к эпидермальным и пищевым аллергенам (примерно у пятой части пациентов в обеих группах).

В то же время, выраженность ответной реакции при проведении кожных скарификационных проб с аллергенами существенным образом отличалась у больных с изолированным аллергическим ринитом и у с аллергическим ринитом, инфицированных ВЭБ. Реакция организма на контакт с аллергеном (аллергенами) оценивалась, исходя из полуколичественных характеристик. Оценивание проводилось в так называемых интервалах, в данном случае, в «крестах». Отрицательную реакцию обозначали как “-”, сомнительную как “±”, слабоположительную в виде “+”, положительную – “++”, резко положительную – “+++”, крайне резко положительную (гиперергическую)– “++++”.

У больных с положительным результатом ПЦР на вирус Эпштейн Барр и аллергическим ринитом, по данным кожных проб, имела место более выраженная реактивность по сравнению с пациентами, страдающими только аллергическим ринитом (рисунок 48).

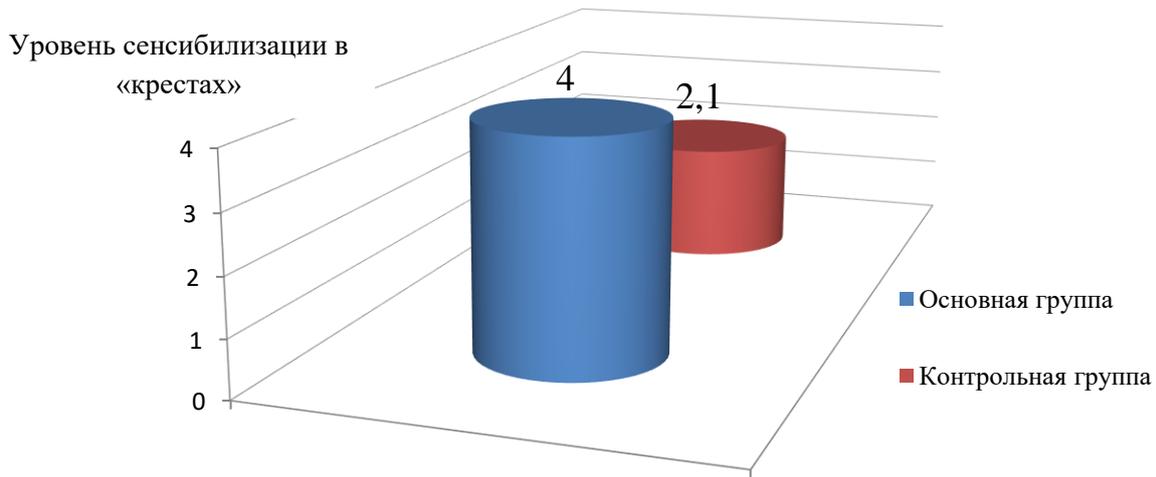


Рисунок 48. Выраженность реактивности к аллергенам по результатам кожного тестирования (в «крестах»).

В основной группе больных реакция на введение аллергена была оценена в $4 \pm 0,8$ «креста», в контрольной группе - $2,1 \pm 0,3$ «креста».

С учетом особенностей интерпретации данных, описываемых при помощи полуколичественных характеристик, полученные различия в группах можно считать достоверными, так как считается, что значимый вывод о различиях оцениваемого параметра можно делать при изменении результатов в границе не менее чем два интервала. В анализируемых группах больных у пациентов с изолированными хроническими вирусными и заболеваниями верхних дыхательных путей и у больных с аллергическим ринитом, сочетанными с вирусом Эпштейн Барр, это различие составляло два интервала (два «креста»).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии Эпштейн Барр вирусной инфекции на степень реактивности и выраженность клинических проявлений у больных аллергическим ринитом, что необходимо учитывать при вы-

боре методов лечения пациентов с хроническими рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей, вызываемыми герпетической инфекцией, сочетанными с аллергическим ринитом. Важным является также то, что у коморбидных пациентов данной группы, явления аллергического ринита маскируют жалобы, связанные с рецидивирующим назофарингитом. С другой стороны, персистенция вирусного агента приводит к утяжелению симптомов аллергического ринита.

6.2 Особенности иммунологической реактивности у коморбидных пациентов с хроническим назофарингитом и аллергическим ринитом

Дальнейшая работа в диссертационном исследовании была направлена на изучение Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы, в связи с их особой ролью в формировании иммунологической реактивности организма пациентов и участием в развитии аллергических реакций. Были сформированы две группы больных, страдающих только аллергическим ринитом (n=35) и сочетанием аллергического ринита и назофарингита, ассоциированного с ВЭБ (n=35), имевших не менее 6 эпизодов рецидивирующего назофарингита за предшествующий год и направленных на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу. В исследование не были включены пациенты с симптомами острого ринофарингита на момент обследования; пациенты, имевшие патологию дыхательных путей и ЛОР-органов иной природы; пациенты, страдающие любыми острыми воспалительными заболеваниями.

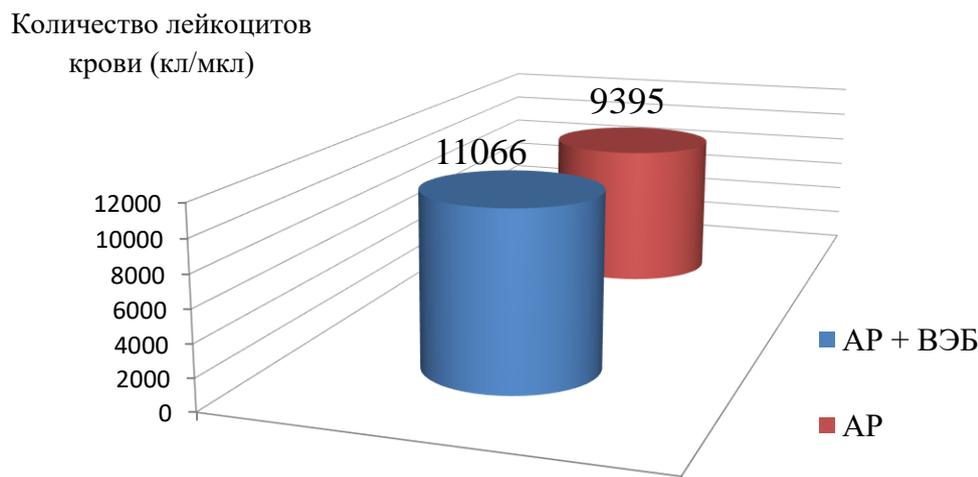
У этих больных была проведена сравнительная оценка особенностей клеточного и гуморального иммунитета.

Наиболее значимые изменения были отмечены со стороны лейкоцитов и лимфоцитов (основные полученные результаты представлены в таблице №31 и на рисунке 49, стр.176; на рисунке 50, стр.177).

Показатели количества лейкоцитов, лимфоцитов, CD8+, CD16+ и CD22+ лимфоцитов в группах сравнения.

	Лейкоциты, кл/мл, Me [min;max]	CD3+ , кл/мл, Me [min;max]	CD8+ крови, кл/мкл, Me [min;max]	CD16+ крови, кл/мкл, Me [min;max]	CD22+ крови, кл/мкл, Me [min;max]
Основная группа, n=35	11066 (5348-6434)	9890 (6458-14383)	1547 (347-2879)	1285 (450-3256)	1005 (283-1849)
Группа сравнения, n=35	9395 (4823-17354)	4981 (1674-10567)	1058 (289-1986)	552 (345-1569)	603 (267-1845)
Значимость	U-критерий 6,5, p<0,05	U-критерий 4,3, p<0,05	U-критерий – 2,3, p<0,05	U-критерий – 3,3, p<0,05	U-критерий 4,2, p<0,05

Так, было выявлено (таблица №31, рисунок 49, стр.176), что общее количество лейкоцитов в крови у пациентов с коморбидной патологией (сочетание хронического назофарингита, ассоциированного с персистенцией вируса Эпштейн Барр и аллергическим ринитом) было выше нормы (4600 – 7100 кл/мкл) и превышало аналогичный показатель в группе больных с изолированным аллергическим ринитом (11066 кл/мкл против 9395 кл/мкл, (U-критерий – 6,5, p<0,05).

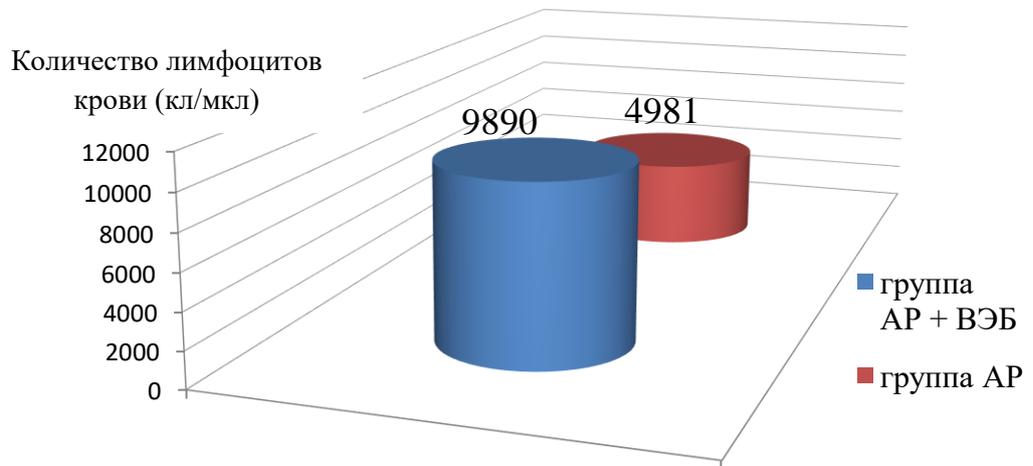


различия значимы, U-критерий – 6,5, p<0,05

Рисунок 49. Общее количество лейкоцитов крови в группах сравнения.

При этом было заметным превышение показателей референсных значений абсолютного количества лимфоцитов в обеих группах больных (показатель нормы 1600 – 2400 кл/мкл).

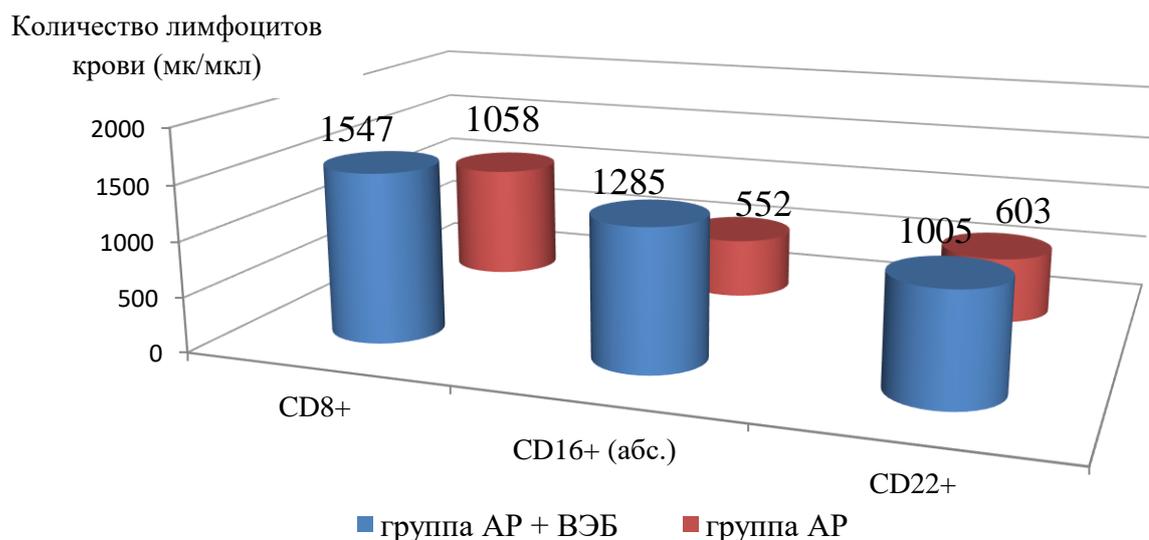
Наиболее значительным (рисунок 50) было двукратное увеличение абсолютного количества лимфоцитов у больных с коморбидной патологией (9890 кл/мкл), что достоверно превышало этот уровень у группы больных с изолированным респираторным аллергозом (4981 кл/мкл, U-критерий – 4,3, $p < 0,05$).



различия значимы, U-критерий – 4,3, $p < 0,05$

Рисунок 50. Показатели количества лимфоцитов крови в группах сравнения.

В ходе анализа изменений субпопуляций лимфоцитов не было выявлено достоверных отличий со стороны CD3⁺- и CD4⁺- лимфоцитов, однако имело место превышение нормальных значений абсолютного количества CD8⁺-клеток (показатель нормы 500 – 1100 кл/мкл). При этом при сочетанной патологии увеличение абсолютного количества CD8⁺-клеток достоверно превышало аналогичный показатель у группы больных с неассоциированным аллергическим ринитом (1547 кл/мкл против 1058 кл/мкл, U-критерий – 2,3, $p < 0,05$). Параллельно с этими изменениями имело место увеличение абсолютного количества CD16⁺-клеток (1285 кл/мкл и 552 кл/мкл, U-критерий – 3,3, $p < 0,05$), при уровне их референсных значений в пределах 200 – 600 кл/мкл.



* различия значимы, U-критерий – 2,3, $p < 0,05$ ** различия значимы, U-критерий – 3,3, $p < 0,05$

*** различия значимы, U-критерий – 4,2, $p < 0,05$

Рисунок 51. Показатели количества различных групп лимфоцитов крови в группах сравнения.

Кроме того, у больных с коморбидной патологией (персистирующая инфекция, вызываемая вирусом Эпштейн Барр и аллергический ринит) было отмечено увеличение количества CD22+-лимфоцитов в 1,7 раза по отношению к группе пациентов с изолированным аллергическим ринитом (1005 кл/мкл против 603 кл/мкл (U-критерий – 4,2, $p < 0,05$)).

В ходе исследования также было выявлено изменения со стороны гуморального звена иммунитета, которые касались и уровня продуцируемых иммуноглобулинов.

При проведении сравнительного анализа между группами пациентов, описанных ранее, с аллергическим ринитом и с отрицательным и положительным результатом ПЦР на вирус Эпштейн Барр было выявлено, что показатели уровня IgA при сочетании патологий составили 3,0 г/л, при изолированном рините – 2,5 г/л (значение нормы 0,7 - 3,5 г/л); показатели IgM коморбидных заболеваниях составили 2,14 г/л, при изолированном респираторном аллергозе – 2,4 г/л (значение

нормы 0,5 - 2,5 г/л); показатели уровня IgG соответственно составили 15 г/л, и 16 ± 0,8 г/л (значение нормы 7 - 22 г/л).

Выявленные изменения проиллюстрированы таблицей №32, рисунком 52.

Таблица №32

Изменение уровней иммуноглобулинов крови А, М, G, Е в основной группе и группе сравнения.

	IgA, г/л, Me [min;max]	IgM, г/л, Me [min;max]	IgG, г/л, Me [min;max]	IgE, МЕ/мл, Me [min;max]
Основная группа (АР +ВЭБ), n=35	3,0 (1,5-4,7)	2,1 (1,7-3,7)	15 (11,3-24,5)	202,25* (138,7-293,7)
Группа сравнения (АР), n=35	2,5 (1,1-4,2)	2,4 (1,1-3,5)	16 (10,5-27,3)	150,3* (95,3-267,3)

* различия значимы, $p < 0,05$

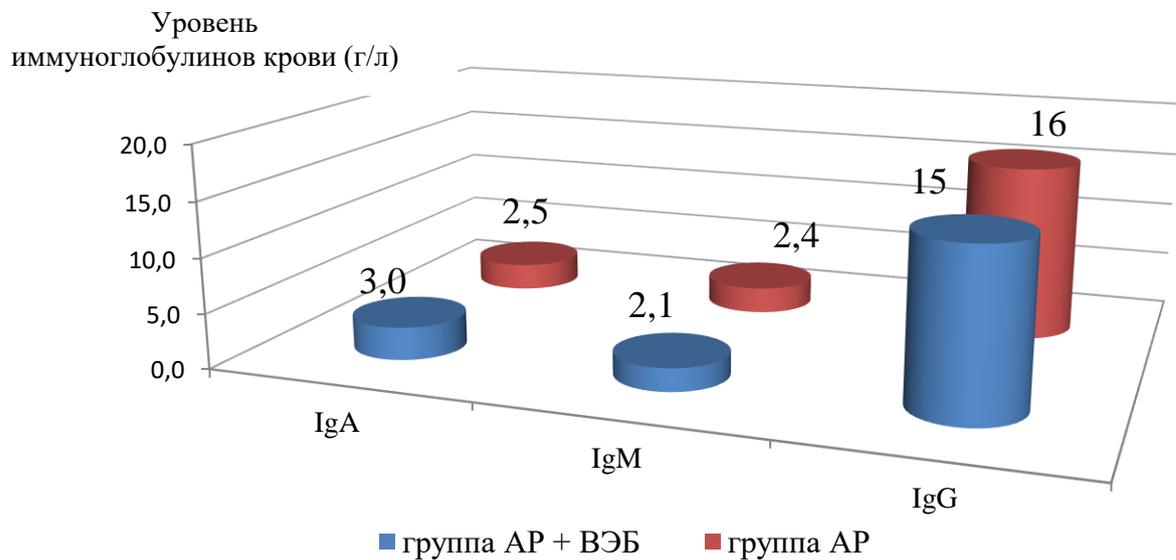
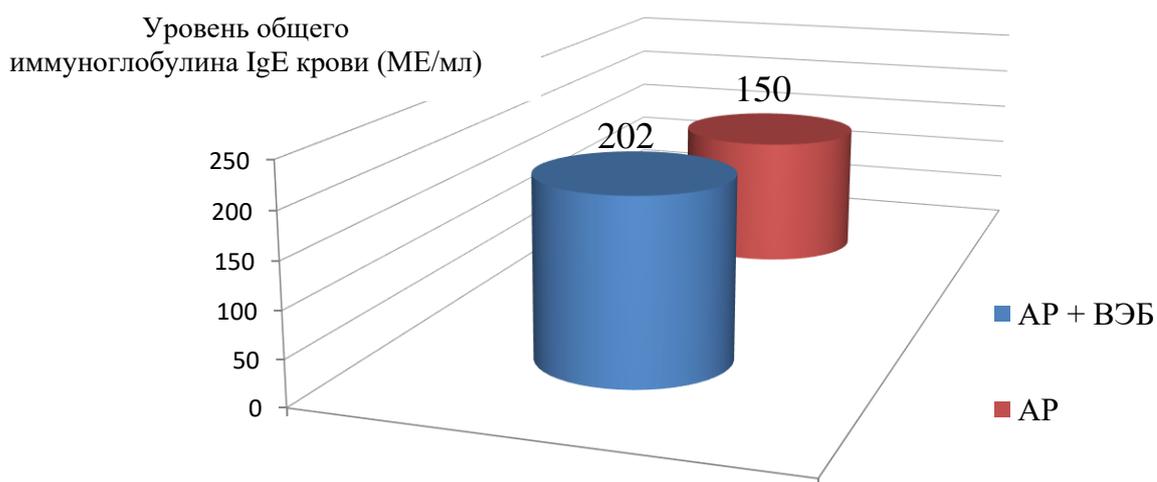


Рисунок 52. Показатели количества иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG в группах сравнения.

Таким образом, показатели уровней иммуноглобулинов классов А,М,С в исследуемых группах не имели достоверных различий между собой и с референсными значениями, но в обеих группах больных отмечалось превышение уровня нормы (до 87 МЕ/мл) иммуноглобулина класса Е.

Известно, что уровень общего иммуноглобулина Е не является диагностическим критерием аллергического ринита. Однако, повышение уровня общего IgЕ является отражением аллергической направленности патологического процесса. Необходимо отметить, что в группе пациентов с респираторным аллергозом и ПЦР-положительным результатом, подтверждающим наличие вируса Эпштейн Барр, мы наблюдали достоверно более высокое значение показателя общего IgЕ— 202,25 МЕ/мл (рисунок 53). В то же время, во второй группе больных с аллергическим ринитом этот показатель составил 150,3 МЕ/мл (U-критерий – 0, р <0,05).



различия значимы, U-критерий – 0, р<0,05

Рисунок 53. Показатели количества иммуноглобулинов класса IgЕ в группах сравнения.

С учетом того факта, что аллергический ринит относится к группе так называемых атопических заболеваний, характеризующихся предрасположенностью к повышенному синтезу специфических иммуноглобулинов класса Е при появлении соответствующего аллергена, исходно повышенный базовый уровень IgЕ, при коморбидном состоянии, обусловленном персистированием ВЭБ-инфекции, будет

способствовать выраженности реакиновой реакции гиперчувствительности немедленного типа и более тяжелым клиническим проявлениям аллергического ринита у таких больных.

Одним из значимых маркеров аллергической реактивности является эозинофильный катионный протеин (ЕСР). Это белок, количество которого ассоциировано с активностью эозинофилов крови.

Нами был определен уровень ЕСР у пациентов, страдающих только АР и у пациентов, страдающих АР и инфицированных ВЭБ. В группе пациентов с изолированным АР средний уровень ЕСР превысил нормативные значения и составил 36,6 нг/мл (референсное значение – до 24 нг/мл). Вместе с тем, в группе пациентов с коморбидной патологией (АР и ВЭБ-инфекция) средний уровень ЕСР был ещё более высоким и составил 45,5 нг/мл, различие показателей в группах пациентов было достоверным ($p < 0,05$).

Выявленные изменения представлены в таблице №33.

Таблица №33

Уровень эозинофильного катионного протеина (ЕСР) у пациентов основной группы и группы сравнения

	ЕСР, нг/мл, Ме [min;max]
Основная группа (АР +ВЭБ)	45,5 (23,1-67,2)
Группа сравнения (АР)	36,6 (18,3-54,3)

* различия значимы, $p < 0,05$

Таким образом, в исследовании было показано, что параметры иммунного статуса и маркеры аллергической реактивности значимо отличаются в группе пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью.

В ходе проведения диссертационного исследования, с учетом климатогеографических особенностей Волгоградского региона и длительности периода пыления трав и деревьев, были изучены имеющиеся изменения иммунного статуса у больных с респираторным аллергозом, что позволило установить естественные сезонные колебания параметров иммунного статуса.

Для оценки некоторых параметров иммунного статуса в разные сезоны года, была сделана простая случайная выборка из 331 пациента, со средним возрастом $36 \pm 6,7$ лет (134 мужчины и 197 женщин), из которых 66 пациентов было обследовано весной, 67 летом, 104 осенью, 94 зимой (рисунок 54).

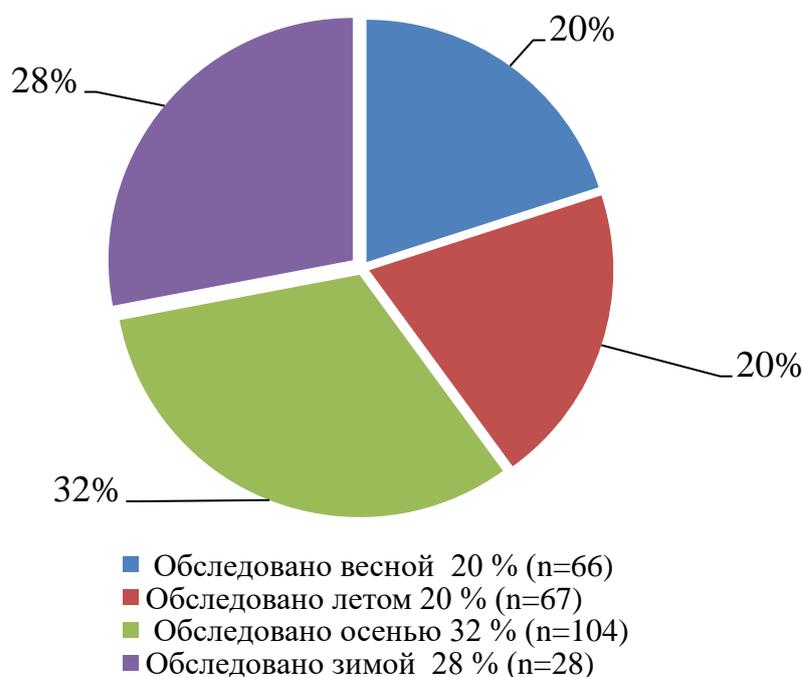


Рисунок 54. Сезонное распределение пациентов с аллергическим ринитом при оценке особенностей иммунного статуса.

Лабораторное исследование проводилось по описанным в главе 2 методикам.

При оценке изменений со стороны общего анализа крови у больных с аллергическим ринитом были выявлены следующие основные моменты. В зависимости от времени года у исследуемых изменяются показатели СОЭ, лейкоцитов, лимфоцитов, базофилов, эозинофилов, сегментоядерных лейкоцитов. Следует отметить постоянство в снижении некоторых показателей летом, а именно, базофилов, лейкоцитов и сегментоядерных лейкоцитов и резкое увеличение тех же показателей осенью (таблица №34, стр.183).

Сезонные колебания показателей общего анализа крови у больных с аллергическим ринитом.

Оценочный критерий	Сезонность исследования			
	весна	лето	осень	зима
Количество лейкоцитов (кл/мкл), Me [min;max]	6832 (3478-8729)	6398 (3897-9345)	7028 (4569-10678)	8060 (3745-12347)
Количество сегментоядерных лейкоцитов (%), M ± m	53,20 ± 6,3	48,06 ± 4,9	51,12 ± 5,05	4,46 ± 3,8
Количество лимфоцитов (%), M ± m	32,92 ± 2,9	34,28 ± 3,2	30,28 ± 2,2	35,87 ± 3,6
Количество эозинофилов (%), M ± m	5,25 ± 1,3	6,08 ± 1,6	4,50 ± 1,1	3,63 ± 0,9
Количество базофилов (%), M ± m	1,00 ± 0,32	0,9 ± 0,26	1,18 ± 0,54	1,05 ± 0,4
СОЭ (мм/час), Me [min;max]	7,71 (4,26-9,89)	12,38 (8,36-17,32)	11,89 (5,43-15,7)	8,07 (5,37-14,26)

Детальная оценка сезонных изменений со стороны периферической крови (таблица №22) показала, что уровень СОЭ в периферической крови данной подгруппы больных летом (12 мм/час) достоверно (U-критерий - 0, p <0,05) отличается от такового зимой (8 мм/час), а осенью (11,89 мм/час) данный показатель достоверно выше того же показателя весной (7,71 мм/час) и зимой (8,07 мм/час) (H - критерий - 15,30, p <0,05).

Исследование уровня лейкоцитов позволило выявить значимое (H - критерий - 15,21, p <0,05) колебание данного показателя между весной (6832 кл/мкл), летом (6398 кл/мкл) и осенью (7028 кл/мкл). Уровень сегментоядерных лейкоцитов весной (53,20 %) и осенью (51,12 %) выше от таковых показателей зимой (49,46 %) и летом (48,06 %) соответственно.

Было также обнаружено значимое отличие показателей лимфоцитов между весной (32,92 %) и зимой (35,87 %), и статистически не значимое различие базофилов между летом (1,00 %) и осенью (1,18 %) (U-критерий – 21, $p < 0,05$).

Самый высокий уровень эозинофилов крови был, как и ожидалось, зафиксирован летом (6,08 %), по сравнению с данным показателем осенью (4,50 %) и зимой (3,63 %).

Между тем, в группе пациентов, инфицированных ВЭБ, уровень эозинофилии сохранялся стабильно высоким вне зависимости от сезона года. Так, среднегодовое значение составило 7,57 %, среднее значение показателя эозинофилов крови летом составило 8,06 %, зимой - 7,09 %. Данный факт может свидетельствовать о значимом влиянии персистирующей ВЭБ-инфекции на аллергический статус пациентов с аллергическим ринитом.

Оценка показателей состояния фагоцитарного звена иммунитета между сезонами позволило выявить некоторые различия. Фагоцитарный показатель (ФП), оцениваемый по относительному процентному количеству нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе был выше летом (76,62 %) по сравнению с данным показателем весной (70,72 %).

Фагоцитарное число (ФЧ), определяемое как количество частиц или микроорганизмов в одном фагоците, было увеличено летом (2,00 ед.) по сравнению с тем же показателями ФЧ в зимний (1,84 ед.) и весенний периоды (1,70 ед.) (H - критерий – 13,81, $p < 0,05$). НСТ-тест активности фагоцитов, позволяют оценить резервные возможности этих клеток по поглощению и перевариванию чужеродных агентов, показал значимое снижение (U-критерий – 0, $p < 0,05$) этого показателя осенью (24,86 %), по сравнению с весной (17,39 %).

Также в весенне-летний период был зарегистрирован максимально высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - 26,13 ед., что было значимо выше (H – критерий – 11,75, $p < 0,05$) по сравнению с ЦИК осенью (16,36 ед.) и зимой (19,10 ед.).

Изменения уровня различных групп лимфоцитов крови также имели сезонные колебания (таблица № 35, стр.185)

Сезонные колебания уровня субпопуляций лимфоцитов крови у больных с аллергическим ринитом.

Оценочный критерий	Сезонность исследования			
	весна	лето	осень	зима
CD3+клетки (кл/мкл), Me [min;max]	1764 (854-2476)	1735 (954-2893)	1807 (1014-2678)	1672 (986-2845)
CD4+клетки (кл/мкл), Me [min;max]	968,8 (437-1435)	970,3 (523-1856)	982,9 (467-1853)	905,6 (302-1845)
CD8+ клетки (кл/мкл), Me [min;max]	860,8 (329-1673)	678,6 (267-1025)	887,6 (563-1265)	685,5 (326-946)
CD16+ клетки (кл/мкл), Me [min;max]	322 (132-657)	186,0 (94-342)	358,8 (143-657)	355,4 (143-669)
CD22+ клетки (кл/мкл), Me [min;max]	275,6 (128-456)	113,4 (65-225)	151,1 (103-186)	251,5 (178-378)

В отношении CD3+клеток было отмечено, что летом регистрируется их достоверно меньшее количество, 1735 кл/мкл против 1764 кл/мкл весной, 1807 кл/мкл осенью и 1672 кл/мкл зимой (H – критерий – 9,85, $p < 0,05$).

Имело место значительное увеличение CD4+клеток осенью (982,9 кл/мкл) и уменьшение данного показателя зимой (905,6 кл/мкл) по сравнению с таковым летом (970,3 кл/мкл) (H – критерий – 12,07, $p < 0,05$).

Субпопуляция лимфоцитов CD 8+клеток значимо ($p > 0,05$) не отличается в разные периоды времени года.

В то же время было отмечено достоверное снижение уровня CD16+ клеток летом (186,05 кл/мкл) в сравнении с таковым осенью (358,8 кл/мкл) и зимой (355,4 кл/мкл) (H – критерий – 11,50, $p < 0,05$).

Кроме того, изучение субпопуляций лимфоцитов показало, что у пациентов с респираторным аллергозом количество CD 22+клеток весной (275,6 кл/мкл) был значимо (U-критерий – 0, $p < 0,05$) выше этого показателя осенью (151,12 кл/мкл), а зимой (251,5 кл/мкл) достоверно (H – критерий – 12,97, $p < 0,05$) превышало количество CD 22+клеток, в сравнении с летом (113,4 кл/мкл) и весной (275,67 кл/мкл).

Анализ уровня иммуноглобулинов у больных поллинозом показал имеющиеся различия.

Сезонные изменения уровней иммуноглобулинов у больных с аллергическим ринитом.

Оценочный критерий	Сезонность исследования			
	Весна	лето	осень	зима
Иммуноглобулин IgE (МЕ/мл), Me [min;max]	173,4 (103-231)	168,6 (126-234)	166,6 (99-203)	158,9 (103-294)
Иммуноглобулин IgG (г/л), Me [min;max]	11,6 (6,2-14,6)	12,1 (7,4-16,7)	11,9 (4,3-16,3)	10,5 (6,8-14,3)
Иммуноглобулин IgM (г/л), Me [min;max]	1,78 (0,9-3,45)	1,82 (1,3-2,7)	1,86 (0,87-3,3)	1,54 (1,2-1,9)
Иммуноглобулин IgA (г/л), Me [min;max]	1,57 (1,4-2,5)	2,08 (1,4-2,56)	2,1 (1,2-3,5)	1,54 (0,93-2,36)

Сравнительная оценка полученных результатов показала, что уровень IgE весной (173,4 МЕ/мл) достоверно (U-критерий – 2,3, $p < 0,05$) выше того же показателя летом (168,6 МЕ/мл), а количество IgG летом (12,18 г/л) значимо (U-критерий – 2,3, $p < 0,05$) выше такового зимой (10,5 г/л). В отношении уровня IgM было отмечено, что его уровень летом (1,82 г/л) достоверно (U-критерий – 2,3, $p < 0,05$) отличается от такового зимой (1,54 г/л). Иммуноглобулин класса А осенью (2,11 г/л) значительно выше (H – критерий – 10,59, $p < 0,05$) данного показателя зимой (1,54 г/л) и весной (1,57 г/л), а летом (2,08 г/л) достоверно (U-критерий – 1,2, $p < 0,05$) выше этого показателя зимой (1,54 г/л).

Выявленное достоверное повышение уровней лимфоцитов и иммуноглобулинов летом можно объяснить географическими и климатическими особенностями региона. При изучении анамнеза большей части больных, включенных в эту часть исследования, у них был отмечен высокий уровень сезонности заболеваемости энтеровирусной инфекцией, что, в свою очередь, изменяет иммунный статус пациентов и способствует более выраженным аллергическим реакциям в летнее время.

Таким образом, в изменении некоторых параметров иммунного статуса больных респираторным аллергозом имеются сезонные закономерности, которые следует учитывать при интерпретации результатов лабораторного обследования перед

назначением лечения (иммуностропных средств, АСИТ, десенсибилизирующей терапии). Значимым является тот факт, что в группе коморбидных пациентов уровень эозинофилии крови остается стабильно высоким круглогодично.

6.3 Использование некоторых комбинированных препаратов (инозин пранобекс) в условиях респираторной иммуноопосредованной коморбидности

Согласно клиническим рекомендациям Национального научного общества инфекционистов РФ (2014), в комплексном лечении хронических рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей, вызванных герпетической инфекцией, применялись этиотропные (интерфероны и индукторы интерферонов, местные препараты), патогенетические (антигистаминные препараты) и симптоматические (антиоксиданты, поливитамины) средства. Одним из этиотропных препаратов, представляющим собой неспецифическое противовирусное средство с иммуностропной активностью, является изопринозин (инозин пранобекс) - синтетическое комплексное производное пурина, комплекс инозина и соли 4-ацетамидобензойной кислоты. Необходимо отметить, что эффективность изопринозина в группе больных с иммуноопосредованной коморбидностью, страдающих ВЭБ-инфекцией и сочетанным аллергическим ринитом, практически не изучена. Изопринозин обладает комплексным иммуномодулирующим и противовирусным действием за счет связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, а также блокирования определенных ферментов, что, в свою очередь, блокирует синтез нуклеиновых кислот вирусов. Кроме того, изопринозин стимулирует пролиферацию лимфоцитов и активность так называемых естественных киллеров (больших гранулярных лимфоцитов), обладающих нейтрализующим действием против клеток, зараженных вирусом, а также стимулирует активность моноцитов и макрофагов. Согласно инструкции по применению инозина пранобекса, участникам исследования мы назначали этот таблетированный препарат внутрь, 3-4 раза в сутки,

после еды, в суточной дозе 50 мг/кг. Продолжительность лечения изопринозином составляла 10 дней.

В этой подглаве проанализированы результаты обследования и лечения простой случайной выборки из 143 пациентов, страдающих рецидивирующим ринофарингитом, вызванным вирусом герпеса человека 4 типа (вирус Эпштейн – Барр), с не менее чем 6 эпизодами обострения заболевания за предшествующий год и имеющих в качестве сопутствующего заболевания коморбидный аллергический ринит.

У больных имело место рецидивирующее течение назофарингита, протекающее с умеренно выраженными явлениями общеинфекционного синдрома, продолжительностью от 2 до 7 дней, в виде общей слабости, снижения работоспособности, снижения аппетита, и респираторного дискомфорта. Заболевание начиналось на фоне провоцирующих факторов, таких как переутомление, переохлаждение психические и физические стрессы. У ряда больных имели место налет и эрозирование на задней поверхности глотки и миндалинах, а также сочетанные герпетические высыпания на языке, слизистой щек и десен, что помогало в диагностике заболевания.

Все пациенты до направления к врачу аллергологу-иммунологу были консультированы врачом-оториноларингологом, и при необходимости - другими специалистами. Из статистического анализа были исключены больные, получавшие ранее иммуномодулирующие лекарственные препараты, имеющие хронические воспалительные заболевания и другую патологию верхних дыхательных путей.

В связи с тем, что рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей, вызванные вирусом герпеса 4 типа, не имели характерных клинических проявлений, окончательную установку клинического диагноза осуществляли на основании результатов лабораторной и инструментальной диагностики герпетической инфекции по описанным ранее (глава 2.2, глава 3.1) методикам. Необходимо отметить, что в зеве у всех больных была обнаружена ДНК вируса герпеса.

Диагностика и лечение аллергического ринита у этих больных также проводилась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (подробно описано в главе 2).

Участники исследования были разделены на две группы. Больным первой группы (основная экспонированная когорта) в комплексной консервативной терапии вне зависимости от её характера (АСИТ или базовая терапия) был использован изопринозин. Вторая группа (историческая когорта) получала терапевтическое лечение без изопринозина. Терапевтическое лечение аллергического заболевания включало применение препаратов следующих групп: антигистаминные препараты II поколения, антилейкотриеновые препараты, топические назальные спреи, содержащие ГКС, АСИТ. Процент назначения препаратов из каждой группы был сравнимым в обеих когортах. Количество больных, получавших АСИТ в обеих группах больных, было равным, по 30 участников в каждой когорте (см.таблицу №37). Начальный курс лечения препаратом инозин пранобекс составлял 10 дней в суточной дозе 3000 мг, далее препарат применялся в течение 30 дней в суточной дозе 1000 мг для уменьшения числа рецидивов.

Таблица №37

Особенности терапии аллергического заболевания в группах сравнения

	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=73)
АСИТ	43% (n=30)	41% (n=30)
Антигистаминные препараты II поколения	58% (n=41)	56% (n=41)
Антилейкотриеновые препараты	12% (n=8)	12% (n=9)
Топические ГКС	42% (n=29)	40% (n=29)

По данным первичной медицинской документации оценивалось количество обращений за медицинской помощью по поводу респираторных заболеваний верхних дыхательных путей за предшествующие годы. В основной когорте обращения за медицинской помощью в течение последующего года (после проведения лечения с изопринозином) мониторировались проспективно.

Основные характеристики пациентов в анализируемых группах

	Первая группа (n=70)	Вторая группа (n=73)
Характер Лечения	Лечение с инозином пранобексом	Лечение без инозина пранобекса
Мужчины	31 % (n=22)	33 % (n=24)
Женщины	69 % (n=48)	67 % (n=49)
Возраст (лет)	35 ± 3,6	34 ± 5,2

В первой (экспонированной) когорте средний возраст пациентов составил 35 + 3,6 года, во второй (исторической) – 34 + 5,2 года. В обеих группах больных среди участников исследования преобладали женщины, 69 % (n=48) – в первой и 67 % (n=49) - во второй когорте.

Среди пациентов, получавших лечение с изопринозином, мужчин было 31 % (n=22), в группе больных, пролеченных без изопринозина, - 33 % (n=24).

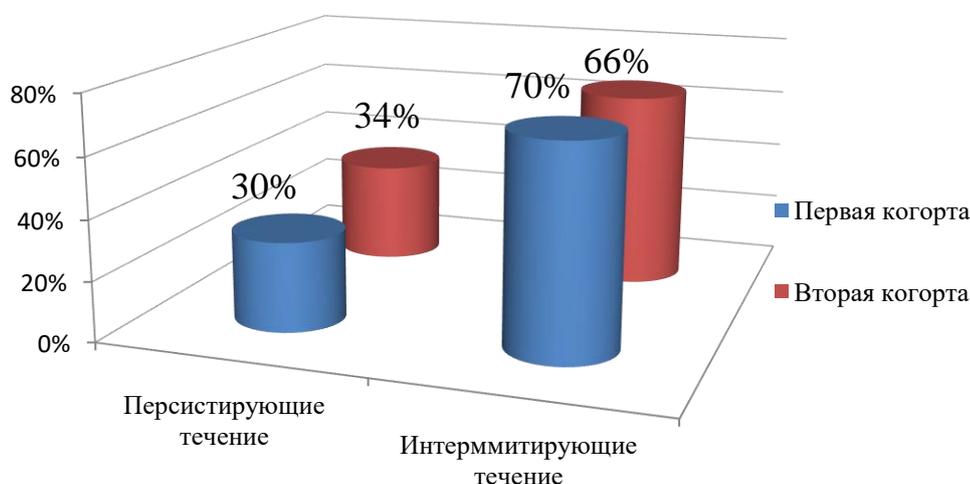


Рисунок 55. Характер течения респираторного заболевания в анализируемых группах больных.

На момент входа в исследование среди пациентов, получающих лечение с изопринозином, персистирующие течение патологии отмечено у 30 % (n=21 из 70) пациентов, при терапии без изопринозина – у 34 % (n=25 из 73), интермиттирующие: у 70 % (n=59 из 70) в экспонированной и у 66 % (n=48 из 73) в исторической когорте.

Тяжесть течения аллергического ринита отражена в таблице №39 и на диаграмме (рисунок 56).

Таблица №39

Показатели критериев тяжести течения аллергического ринита в группах пациентов с коморбидностью ВЭБ +АР до лечения

	Первая группа, n=70	Вторая группа, n=73	Значимость различий
Легкое течение, %, n	0	0	---
Средне-тяжелое течение, %, n	44 (n=31)	45 (n=33)	$\chi^2=0,01, p>0,05$
Тяжелое течение, %, n	56 (n=39)	55 (n=40)	$\chi^2=0,01, p>0,05$
Значение по шкале TNSS, ед, $M \pm m$	$2,75 \pm 0,25$	$2,70 \pm 0,19$	$t=0,16, p>0,05$
Количество обращений за медпомощью, ед., $M \pm m$	$7,4 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,6$	$t=0,1, p>0,05$

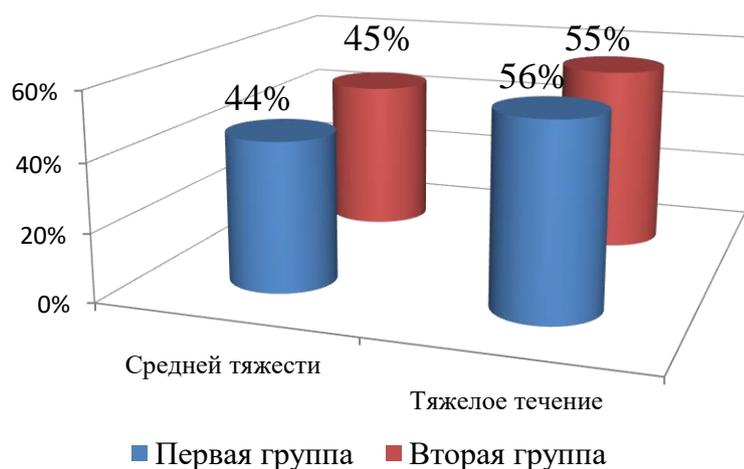
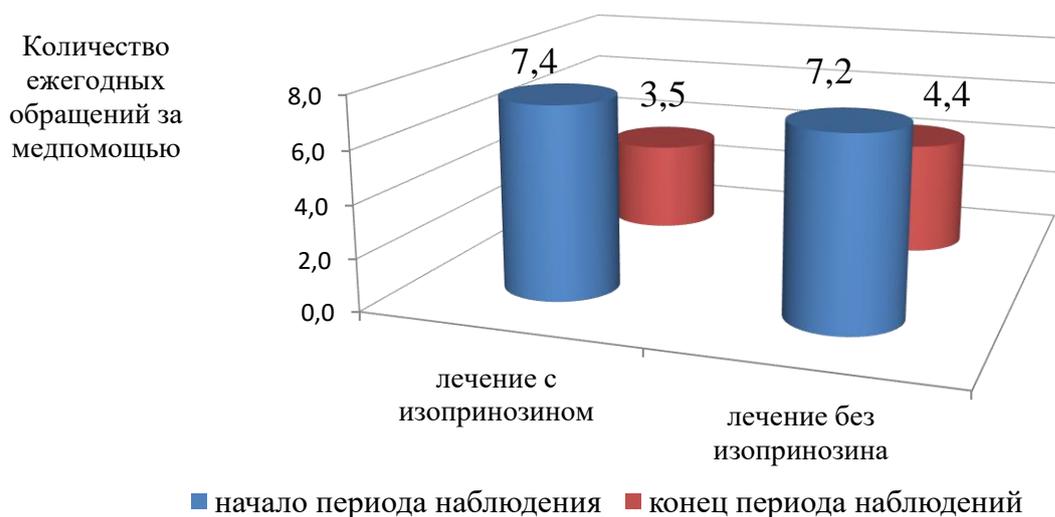


Рисунок 56. Исходная тяжесть течения аллергического ринита в группах сравнения.

В обеих группах больных не было пациентов с легким течением респираторного аллергоза. Больных со средней тяжестью в первой когорте было 44 % (n=31 из 70), во второй – 55 % (n=40 из 73). Тяжелое течение имело место у 56 % больных в первой когорте (n=39 из 70), и у 55 % во второй когорте (n=40 из 598). Таким образом, указанные выше данные говорят о сопоставимости пациентов ($\chi^2 0,01, p>0,05$) в анализируемых группах по основным параметрам сравнения, характеру течения основной и коморбидной патологии.

Оценка особенностей клинического течения в когортах больных, получавших лечение с изопринозином и без него, продемонстрировала эффективность этого препарата не только в отношении инфекционного возбудителя, но и в отношении купирования симптомов коморбидного аллергического заболевания. Через 1 месяц после назначения препарата ПЦР-негативация отмечалась у 92% (n=64) больных.

Анализ заболеваемости респираторными инфекциями и аллергическим ринитом в течение последующего 12 месячного периода наблюдений показал, что включение у больных с коморбидными заболеваниями в терапевтический комплекс изопринозина приводит к сокращению числа обращений за медицинской помощью. В когорте больных, получающих лечение с изопринозином, количество обращений за помощью в медицинские учреждения по поводу патологии верхних дыхательных путей и аллергического ринита сократилось с $7,4 \pm 1,2$ до $3,5 \pm 1,1$ (t-критерий Стьюдента для связанных выборок - 5, $p < 0,5$). В исторической когорте пациентов, в комплексной терапии которых изопринозин не был использован, этот показатель сократился с $7,2 \pm 1,6$ до $4,4 \pm 1,3$ (t-критерий для связанных выборок - 3,1, $p < 0,05$). Отмеченные изменения представлены на диаграмме (см. рисунок 57)



различия достоверны, $p < 0,05$

Рисунок 57. Количество ежегодных обращений за медицинской помощью в группах сравнения.

Вместе с тем, включение в схему лечения инозин пранобекса повлияло на выраженность симптомов аллергического ринита. В группе пациентов, получавших комплексное лечение с инозином пранобекса, среднее значение выраженности симптомов АР по шкале TNSS составило $1,22 \pm 0,53$ против $2,57 \pm 0,43$ ($t=1,98$, $p<0,05$) в группе пациентов, которые не получали инозин пранобекс.

Таблица №40

Показатели критериев тяжести течения аллергического ринита
в группе пациентов с коморбидностью ВЭБ +АР после лечения

	Лечение с инозин пранобексом, n=70	Лечение без инозин пранобекса, n=73	Значимость различий
Легкое течение, %, n	12 (n=9)	4 (n=3)	F=0,07, p>0,05
Средне-тяжелое течение, %, n	72 (n=50)	68 (n=50)	X ² =0,14, p>0,05
Тяжелое течение, %, n	16 (n=11)	28 (n=20)	X ² =2,87, p>0,05
Значение по шкале TNSS, ед., M _{±m}	$1,22 \pm 0,53$	$2,57 \pm 0,43$	t=1,98, p<0,05
Количество обращений за медпомощью, ед., M _{±m}	$3,5 \pm 1,1$	$4,4 \pm 1,3$	t=0,53, p>0,05

Кроме того, использование изопринозина способствовало нормализации основных показателей иммунного статуса, ответственных за выраженность аллергических реакций.

Выявленные изменения проиллюстрированы таблицами и рисунками.

Таблица №41

Изменения лабораторных показателей в процессе лечения изопринозином при внутрикогортном сравнении (основная когорта)

Показатель	До лечения*	После лечения*
Лимфоциты крови, кл/мкл, Me [min;max]	7535 (4585-9387)	3563,4 (2459-4539)
Эозинофилы крови, %, Me [min;max]	7,57	5,48
ЕСР, нг/мл, Me [min;max]	45,5 (33-48)	28,8 (19-41)
IgE, МЕ/мл, Me [min;max]	178,15 (123-238)	137,09 (93-184)

* различия значимы, $p < 0,05$

**Изменения лабораторных показателей после лечения изопринозином
при межкогортном сравнении**

Показатель	Основная когорта	Экспонированная когорта
Лимфоциты крови, кл/мкл, Ме[<i>min</i> ;max]	3563,4 (2759-5002)	5367 (4129-6843)
Эозинофилы крови, %, Ме [<i>min</i> ;max]	5,48	6,98
ЕСР, нг/мл, Ме [<i>min</i> ;max]	28,8 (17-38)	36,8 (24-48)
IgE, МЕ/мл, Ме [<i>min</i> ;max]	137,09 (98-198)	154,18 (104-205)

* различия значимы, $p < 0,05$

Было отмечено, что по мере проведения терапевтических мероприятий, происходит снижение общего количества лимфоцитов (таблица №41, стр.193; рисунок 58, стр.194).

Количество абсолютного уровня
лимфоцитов крови (кл/мкл)

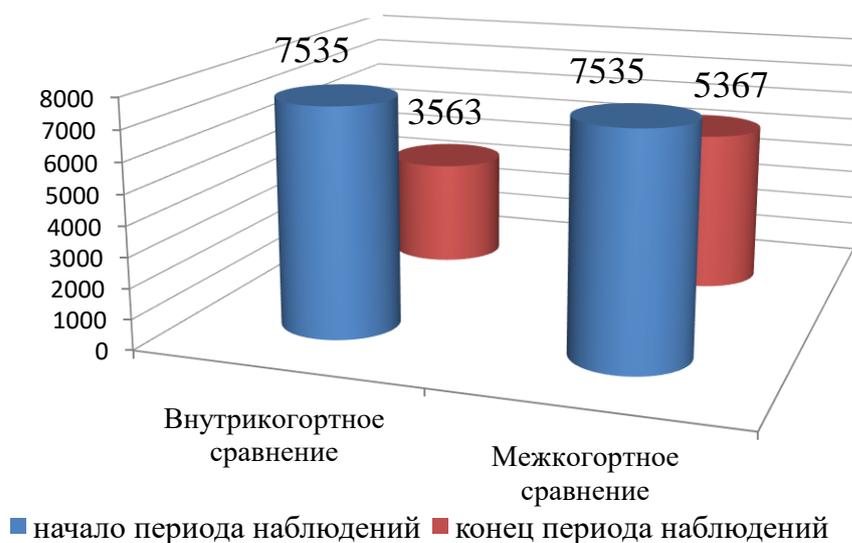
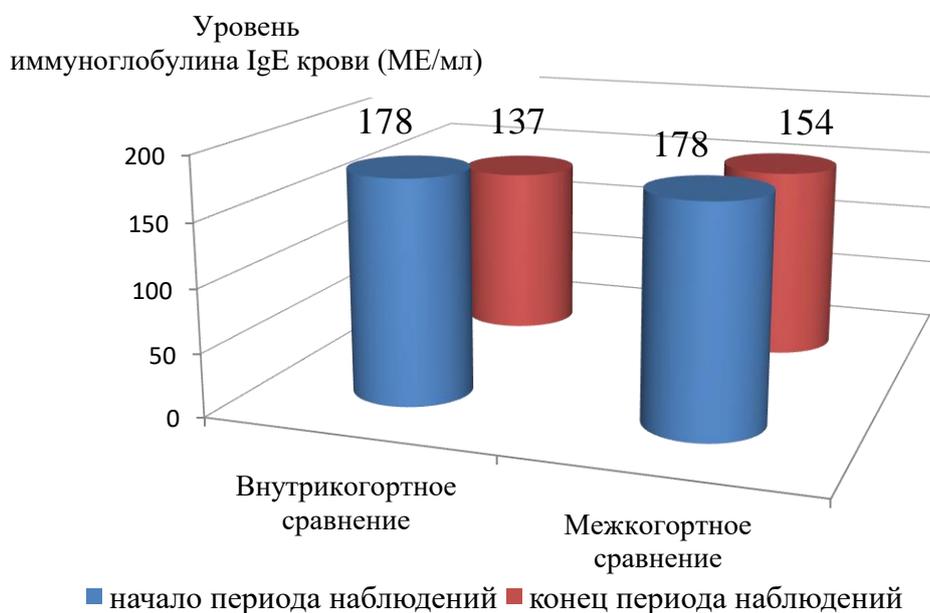


Рисунок 58. Показатели количества лимфоцитов крови в анализируемых когортах больных.

Внутрикогортное сравнение у больных основной группы (лечение с изопринозином) показало, что, несмотря на сохранение повышенных значений абсолютного количества лимфоцитов в сравнении с референсными значениями (1600 – 2400 кл/мкл), этот уровень был достоверно более низким по сравнению с исходным - 3563,4 кл/мкл и 7535 кл/мкл соответственно (Т-критерий - 5, $p < 0,05$).

При внутрикогортном сравнении было также отмечено снижение уровня эозинофилов крови – после курсового лечения изопринозином средний уровень эозинофилов крови составил 5,48 %, что достоверно меньше исходного показателя ($p < 0,05$). Также при внутрикогортном сравнении отмечено достоверное уменьшение уровня эозинофильного катионного протеина – после курса лечения инозина пранобексом уровень ЕСР составил 28,8 нг/мл против 45,5 нг/мл до начала лечения.

В группе больных, получавших изопринозин, в ходе исследования иммунного статуса также отмечено снижение количества иммуноглобулина класса Е (рисунок 59).



различия значимы, U-критерий – 1,1, $p < 0,05$

Рисунок 59. Показатели уровней иммуноглобулинов класса IgE крови в анализируемых когортах больных.

У больных основной группы (лечение с изопринозином) при внутрикогортном сравнении уровень IgE крови оставался несколько повышенным в сравнении с референсными значениями (до 87 МЕ/мл), но при этом уровень иммуноглобулина класса Е в крови был достоверно меньшим по сравнению с исходным уровнем – 137,09 МЕ/мл против 178,15 МЕ/мл (Т-критерий - 17, $p < 0,05$).

Межкогортное сравнение после завершения курса консервативной терапии позволило установить тот факт, что в основной когорте (лечение с изопринозином) абсолютное количество лимфоцитов крови также значительно снизилось по сравнению с исторической когортой (лечение без изопринозина) - 3563,4 кл/мкл против 5367 кл/мкл (U-критерий – 2,4, $p < 0,05$). Также в основной когорте было отмечено более значимое уменьшение количество эозинофилов периферической крови (5,48 % против 6,98 %, $p < 0,05$) и уровня эозинофильного протеина (28,8 нг/мл против 36,8 нг/мл, $p < 0,05$).

Межкогортное сравнение, проведенное после завершения курса консервативной терапии, показало, что в основной когорте (лечение с изопринозином) уровень IgE крови был также ниже по сравнению с исторической когортой больных, которые не получали терапию с изопринозином - 137,09 МЕ/мл против 154,18 МЕ/мл (U-критерий – 1,1, $p < 0,05$).

Необходимо также отметить, что побочные действия при использовании изопринозина, проявляющиеся главным образом расстройствами со стороны нервной системы и органов чувств (периодически возникающие чувство слабости, головокружение) были отмечены у 2,8 % ($n=2$ из 70) пациентов. Таким образом, незначительный процент потерь среди участников (менее 10 %) этой части диссертационной работы позволяет утверждать о минимальной систематической ошибке по ходу исследования.

Резюме. Заключая результаты этой главы диссертационного исследования, можно отметить, что у половины пациентов, страдающих хроническим рецидивирующим вирусным назофарингитом, отмечено наличие аллергического ринита, что сопровождается синдромом взаимного отягощения, ухудшает клиническую симптоматику заболевания и негативно сказывается на прогнозе лечения этих нозологий. При этом частота встречаемости патологии верхних дыхательных путей, вызываемой вирусом Эпштейн Барр, в группе пациентов с аллергическим ринитом достоверно выше, чем в группе пациентов, не имеющих аллергических заболеваний.

С одной стороны, у коморбидных пациентов аллергический ринит может маскировать симптоматику хронического назофарингита, ассоциированного с персистенцией инфекционного агента. С другой стороны, у пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью отмечаются более тяжелые клинические проявления аллергического ринита, что затрудняет оценку имеющейся семиотики и постановку клинического диагноза наличия хронического назофарингита, ассоциированного с ВЭБ-инфекцией у трети больных. Пыльцевые аллергены были основными выявляемыми причиннозначимыми аллергенами как при изолированном аллергическом рините, так и при сочетании последнего с ВЭБ-инфекцией. Вместе с тем, выраженность ответной реакции при проведении кожных скарификационных проб с аллергенами существенным образом отличалась в сторону гиперергической реакции у пациентов с коморбидной патологией.

У пациентов с сочетанной патологией (аллергический ринит и ринофарингит, ассоциированный с ВЭБ-инфекцией) тяжелая форма аллергического ринита, при которой симптомы заболевания не позволяют пациентам нормально работать или учиться, наблюдалась в 58 % наблюдений (n=25 из 43), что достоверно чаще ($X^2 = 7.124, p=0,007$), по сравнению с общей популяцией больных.

Таким образом, **фенотип пациента, страдающего коморбидной патологией, представленной сочетанием аллергического ринита и назофарингита, ассоциированного с Эпштейн-Барр вирусной инфекцией, клинически характеризуется следующими особенностями:**

- большей частотой встречаемости тяжелых форм аллергического ринита – в 59% наблюдений (n=25 из 43) в группе коморбидных пациентов против 38% (n=372 из 982) в основной группе (различия значимы, $X^2 = 5,51, p<0,05$);

- более выраженной сенсibilизации к аллергенам, выявленной при проведении кожных специфических проб ($4 \pm 0,8$ «креста» против $2,1 \pm 0,3$ «креста» в контрольной группе);

- более часто возникающей потребностью в обращении за медицинской помощью;

- более значимыми изменениями лабораторных показателей, характеризующих иммунопатологическую направленность патологического процесса.

Основными лабораторными маркерами, характеризующими сочетание у пациентов двух заболеваний (аллергического ринита и ринофарингита, ассоциированного с ВЭБ-инфекцией), явились:

- 1) Существенное увеличение уровня лимфоцитов крови – отмечается двукратное увеличение абсолютного количества лимфоцитов у больных с коморбидной патологией (9890,9 кл/мкл), что достоверно превышает этот уровень у группы больных с изолированным респираторным аллергозом (4981,9 кл/мкл, U-критерий – 4,3, $p < 0,05$). Отмечена положительная корреляция с разницей средних 4910.

Повышение уровня лимфоцитов отмечалось в основном за счет преобладающего увеличения количества CD16+ и CD22+. Так, было отмечено увеличение количества CD22+-лимфоцитов в 1,7 раза по отношению к группе пациентов с изолированным аллергическим ринитом (1005,1 кл/мкл против 603,9 кл/мкл, U-критерий– 4,2, $p < 0,05$).

- 2) Повышение уровня эозинофилов крови вне зависимости от времени года - среднее значение показателя эозинофилов крови летом составило 8,06 %, зимой - 7,09 %, тогда как в группе контроля уровень эозинофилов летом нормализовался.
- 3) Существенное превышение нормальных значений ECP.

В группе пациентов с изолированным АР средний уровень ECP превысил нормативные значения и составил 36,6 нг/мл (референсное значение – до 24 нг/мл). Вместе с тем, в группе пациентов с коморбидной патологией (АР и ВЭБ-инфекция) средний уровень ECP был ещё более высоким и составил 45,5 нг/мл, различие показателей в группах пациентов было достоверным ($p < 0,05$).

- 4) Повышенный уровень иммуноглобулина Е общего – в группе коморбидных пациентов наблюдалось достоверно более высокое значение уровня - IgE–

202,25 МЕ/мл. В то же время, во второй группе больных только с аллергическим ринитом этот показатель составил 150,3 МЕ/мл (U-критерий – 0, $p < 0,05$).

Таким образом, выявление у пациента вышеперечисленных лабораторных изменений в сочетании с вышеуказанными особенностями клинической картины позволяет заподозрить наличие коморбидного состояния, а именно, сочетание аллергического ринита с назофарингитом, ассоциированным с вирусом Эпштейн-Барр, и служит основанием для назначения и проведения уточняющей диагностики.

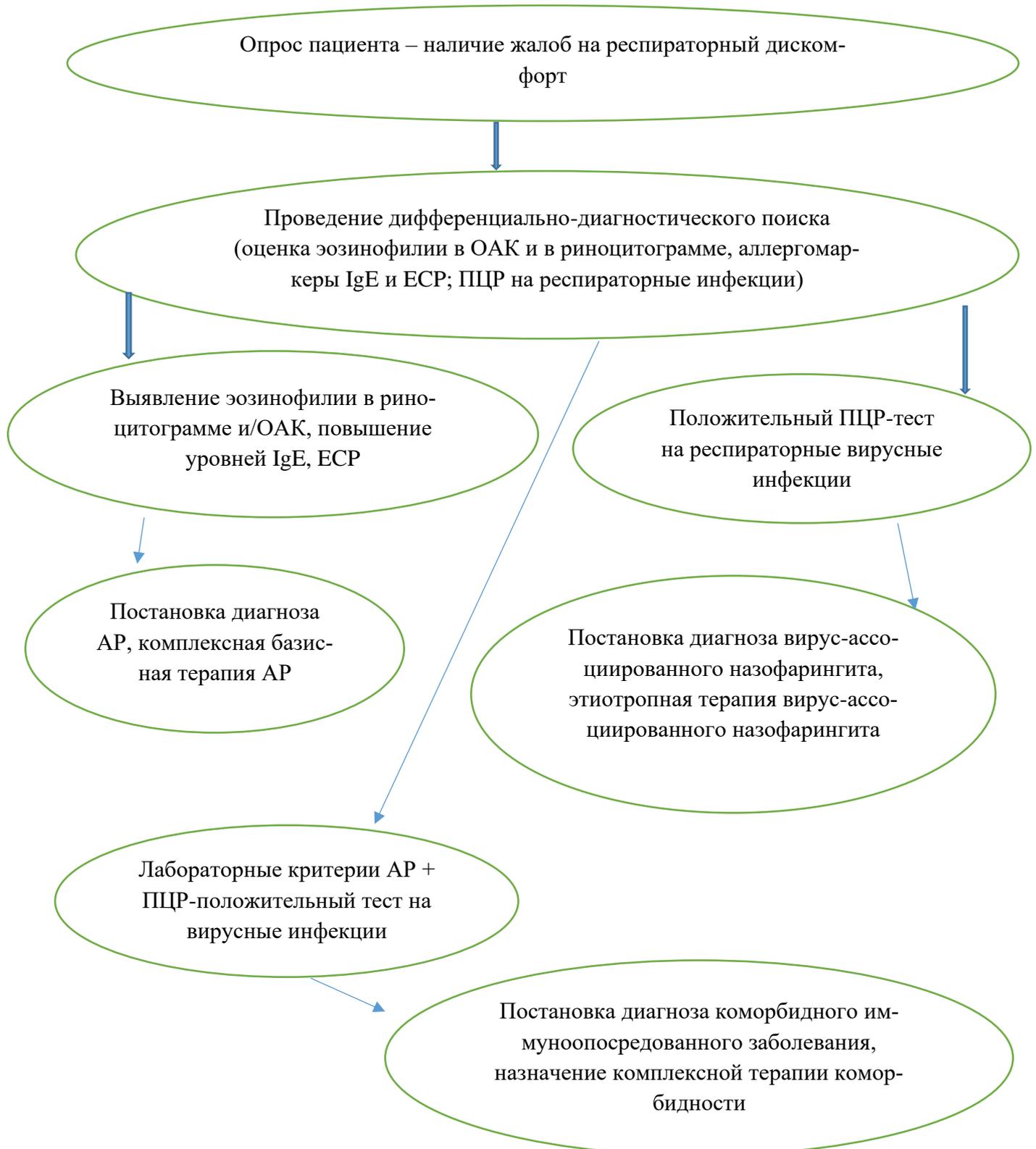
Назначение препарата инозин пранобекс позволяет воздействовать на большинство вышеуказанных маркеров патологического процесса. Так, после курса лечения вышеуказанным препаратом:

- 1) Уровень лимфоцитов крови уменьшился и стал достоверно более низким по сравнению с исходным (3563,4 кл/мкл и 7535 кл/мкл соответственно, T-критерий - 5, $p < 0,05$); а также по сравнению с показателем уровня лимфоцитов в группе пациентов, не получавших лечение инозином пранобексом (3563,4 кл/мкл против 5367, U-критерий – 2,4, $p < 0,05$).
- 2) Отмечено достоверное уменьшение уровня эозинофилии - после курсового лечения инозином пранобексом средний уровень эозинофилов крови составил 5,48 %, что достоверно меньше исходного показателя ($p < 0,05$).
- 3) Отмечено достоверное уменьшение уровня эозинофильного катионного протеина – после курса лечения инозина пранобексом уровень ЕСР составил 28,8 нг/мл против 45,5 нг/мл до начала лечения.
- 4) Количество иммуноглобулина класса Е в крови стало достоверно меньшим по сравнению с исходным уровнем - 137,09 МЕ/мл против 178,15 МЕ/мл (T-критерий - 17, $p < 0,05$), а также по сравнению с показателем уровня IgE в группе пациентов, не получавших лечение инозином пранобексом (137,09 МЕ/мл против 154,18 МЕ/мл, U-критерий – 1,1, $p < 0,05$).

Кроме того, уменьшилась интенсивность жалоб и тяжесть аллергического ринита

На основании полученных данных для практического здравоохранения может быть предложен алгоритм действий практического врача при жалобах пациента на наличие респираторного дискомфорта (рисунок 60).

Рисунок 60. Алгоритм действий для практического врача при наличии жалоб на респираторный дискомфорт



ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

7.1. Рассмотрение и обсуждение полученных результатов с позиции континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний

Работа посвящена особенностям диагностики и лечения коморбидных иммуноопосредованных терапевтических заболеваний, изучению их взаимного влияния в условиях вовлечения в патологический процесс иммунной системы. В работе мы попытались систематизировать уже имеющиеся данные, а также предложить собственное видение проблемы иммуноопосредованной коморбидности в клинике внутренних болезней.

Актуализация проблемы иммуноопосредованных коморбидных заболеваний в клинике внутренних болезней связана с необходимостью более детального изучения. Эта проблема является явно недооцененной и значимой и с позиции первичного контакта с врачом общего профиля, врачом-терапевтом, и с позиции дальнейшей междисциплинарной курации пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью.

Это подтверждается нашим опытом работы в условиях консультативно-диагностического медицинского учреждения, являющегося базой для уникальной централизованной лаборатории региона. Выполнение лабораторных исследований широкого спектра по всем основным направлениям лабораторной диагностики и грамотная интерпретация полученных результатов лабораторного обследования врачами консультативного приема (специалистами широкого профиля- терапевтами, педиатрами, а также узкоспециализированными специалистами - врачами аллергологами-иммунологами, эндокринологами) позволили выявить новые аспекты проблемы иммуноопосредованной коморбидности. Так, мы выявили, что иммуноопосредованная коморбидность отмечается при сочетании различных терапевтических заболеваний, которые патогенетически не связаны между собой, но при которых одним из важных факторов развития и прогрессирования патологического процесса является наличие явлений дисрегуляции иммунитета.

Считается, что последовательные патологические изменения в структуре и функции различных органов-мишеней в организме пациента при коморбидных заболеваниях необходимо рассматривать в рамках общего патологического процесса или единого континуума [134, 215, 282]. По нашему мнению, концептуальное пространство континуума в клинической практике будет постоянно расширяться по мере вовлечения в это пространство новых заболеваний, методов их профилактики, диагностики и лечения. Предложенная модель иммуноопосредованных заболеваний [79], в основе которой лежит понятие о повреждении клеток и тканей организма пациента за счет различных иммунопатологических реакций также является своего рода отдельным континуумом со своими генетическими, эпигенетическими и фенотипическими проявлениями. Все это требует проведения дальнейших уточняющих и поисковых исследований, направленных на изучение возможных границ концептуальной реализации существующей теории континуума, по отношению к коморбидным иммуноопосредованным заболеваниям.

В последние годы состояние иммунной системы и характер протекания генетически детерминированных разнонаправленных иммунологических, аллергических и метаболических реакций при коморбидных заболеваниях находится в центре внимания врачей клинической практики, генетиков и специалистов по клеточным технологиям [159, 215], но в целом эта проблема далека от своего окончательного решения.

Согласно современным представлениям, к иммуноопосредованным заболеваниям относятся состояния, при которых ключевую роль в патогенезе играет вовлечение в патологический процесс иммунной системы – это иммунодефицитные состояния, аутоиммунные болезни, аллергические заболевания, болезни дисрегуляции иммунитета.

Цепь последовательных патологических иммунологических, в том числе аллергических, реакций при иммуноопосредованных коморбидных заболеваниях является аддитивно-полигенным явлением, при которых клиническая картина патологии проявляется при суммарном действии генетических и средовых факторов.

Базовая основа континуума иммуноопосредованных заболеваний заложена в геноме пациента. Процессы, протекающие на эпигенетическом и патофизиологическом уровнях, определяют клиническую симптоматику, характерную для каждой конкретной клинической ситуации.

В ходе вторичных научных исследований генома человека на основе NuGE Navigator установлено, что воспалительные, аутоиммунные, инфекционные, метаболические и аллергические заболевания имеют общие гены. Также определено, что предрасположенность к аллергическим заболеваниям, в том числе к аллергическому риниту (основное коморбидное заболевание, изучаемое в рамках диссертационного исследования), определяется синтропными и специфическими генами [198, 199]. К синтропным генам, регулирующим характер иммунного ответа (преимущественно гуморального) и аллергических заболеваний, относят гены со следующими символами: IL13, IL4RA, HLA_DRB1, HLA_DQB1, LTC4S, IL10, MS4A2, TGFB1, HLA_DQA1. Специфические же гены и межгенные взаимодействия (комплементарность, эпистаз, гены модификаторы) в большей степени определяют изменения в органах-мишенях.

Реализация фенотипа отдельных коморбидных сочетаний происходит в условиях генно-средовых взаимодействий, под воздействием внешних или средовых (семейные и популяционные) факторов, а также стохастических или случайных факторов. Проявление фенотипа происходит это за счет соответствующих эпигенетических процессов (парамутации, геномный импринтинг, репрограммирование).

На патофизиологическом уровне при оценке континуума необходимо учитывать характер течения воспалительной (инфекционной и неинфекционной) реакции, работу системы комплимента, особенности фагоцитоза и других процессов, являющихся частью неспецифического видового иммунитета. Детальной оценки также требуют особенности реализации специфического иммунитета: иммунологические, аллергические процессы, обеспечивающие гуморальный (второй тип) иммунный и клеточный ($CD4^+$ Т-хелперы и $CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты) ответы.

Воспаление (инфекционное и неинфекционное) представляет собой типовой патологический процесс, развивающийся под воздействием повреждающего фактора. Применительно к иммуноопосредованным заболеваниям, флогогенами (факторами, вызывающими воспаление) могут быть внешние флогогены, которыми в когорте больных диссертационного исследования являются инфекционные агенты (вирус Эпштейн Барр (ВЭБ) и *HP – helicobacter pylori*), и внутренние флогогены, к которым относятся циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). При этом альтерация может быть обусловлена как повреждающим действием самого флогогена (первичная), так и в результате воздействия первичных медиаторов воспаления на органы – мишени (вторичная). Одним из важнейших факторов в реализации континуума иммуноопосредованных заболеваний является факт возникновения ассоциированных патологических изменений в органах, непосредственно не затронутых флогогенами.

Среди других процессов неспецифической иммунной реактивности у всех больных с иммуноопосредованными коморбидными заболеваниями реализуется фагоцитоз, который осуществляется активированными лимфокинами макрофагами. При этом данный процесс действует в отношении антигенов, на поверхности которых фиксированы опсонины, представленные иммуноглобулинами и белками системы комплимента. Сама система комплимента также участвует в реализации определенных патологических механизмов анализируемого континуума путем образования опсонизирующих компонентов, стимулирования выделения тучными клетками биологически веществ (серотонина, гистамина, брадикинина) и солюбилизации иммунных комплексов. Недостаточность системы комплимента является одним из факторов иммунокомплексных заболеваний, в диссертационном исследовании такая патология представлена группой больных с ревматоидным артритом.

У больных, отобранных для диссертационного исследования, самого пристального внимания заслуживают особенности реализации механизмов специфического иммунного ответа и особенно аллергических реакций. Согласно модифи-

цированной классификации Джелла и Кумбса, выделяют несколько типов аллергических реакций, которые играют важное значение в реализации континуума иммуноопосредованных коморбидных заболеваний. У больных в данной научной работе особое место занимает аллергическая реакция I типа, реализующаяся при взаимодействии IgE с тучными клетками и сопровождающаяся высвобождением биологически активных веществ. Этот патологический механизм является основным в патогенезе аллергического ринита и крапивницы. Для первой, иммунологической, фазы этой реакции характерным является контакт с аллергеном, синтез и фиксация IgE на поверхности тучных клеток и базофилов. В патохимическую фазу происходит активация клеток комплексом антиген-антитело и высвобождение медиаторов, а в патофизиологическую – медиаторы аллергических реакций действуют на рецепторы в тканях организма пациента, вызывая описанные в соответствующих главах диссертационного исследования клинические проявления аллергического ринита и инфекционно-ассоциированной крапивницы.

Гуморальная цитотоксическая реакция II типа возникает за счет цитолиза клеток-мишеней, что обусловлено взаимодействием выработанных антител (IgG и IgM) с измененными участками на мембранах собственных клеток организма пациента, которые приобретают аутоиммунные свойства. Применительно к коморбидным иммуноопосредованным заболеваниям эти механизмы активно реализуются в патогенезе аутоиммунного тиреоидита. Кроме того, повреждение клеточных мембран возможно при заболеваниях верхних дыхательных путей вирусной природы, а также при использовании различных лекарственных препаратов (вариант ятрогенной коморбидности) у всех групп больных. При этом поврежденные участки клеточной мембраны становятся своего рода антигенами, с которыми соединяются IgG и IgM, что является триггером для дальнейших патофизиологических процессов. Непосредственное повреждение клеток при этом происходит через запуск систем комплемента, фагоцитоза, активацию супероксидного анион радикала и за счет процесса антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Иммунокомплексная реакция III типа – реакция, при которой циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) антиген-антитело не поглощаются фагоцитами,

проникают через эндотелий сосудов и откладываются в определенных органах-мишенях, что приводит к их повреждению. Антигеном в этом случае выступают растворимые белки, антителами являются IgG и IgM. Применительно к иммуноопосредованным аллергическим заболеваниям этот механизм реализуется у больных с ревматоидным артритом и протекает в три фазы. На стадии сенсibilизации происходит контакт между антителом и иммуноглобулином, в патобиохимическую фазу, после фиксации ЦИК на суставных тканях, начинаются реакции по их элиминации с освобождением медиаторов аллергии и развитием явлений неинфекционного воспаления (происходит инфильтрация тканей нейтрофилами и дальнейшая продукция воспалительных факторов), что приводит к третьей стадии патологического процесса – клиническим проявлениям ревматоидного артрита.

Кроме того, в качестве отдельного механизма рассматривается реакция индуцированного действия, в ходе которой вырабатываемые антитела (IgG) оказывают стимулирующее воздействие на клетки-мишени внутренних органов. Такая ситуация встречается при тиреотоксикозе, гиперпродукция тироксина обусловлена стимуляцией щитовидной железы специфическими антителами класса G.

В соответствии с базовой иммунопатологической концепцией аллергии Адо [3] необходимо также учитывать тот факт, что ряд анализируемых в диссертации заболеваний, таких как аллергический ринит и заболевания верхних дыхательных путей, по своему иммунокомпетентному механизму является так называемыми А-глобулиновым заболеванием. Секреторная фракция IgA является одним из факторов специфической иммунной защиты слизистых оболочек, в том числе верхних дыхательных путей. У пациентов диссертационного исследования, в рамках континуума иммуноопосредованных заболеваний, необходимо отметить, что появление и хронизация заболеваний верхних дыхательных путей, явления гастрита, одного из предъязвенных состояний, может быть отнесено к так называемым инфекционным проявлениям дефицита IgA. Степень выраженности реактивных аллергических реакций I типа также увеличивается при недостаточном уровне IgA и, соответственно, этот факт необходимо учитывать при оценке клинических проявлений

крапивницы и аллергического ринита у больных с коморбидными иммуноопосредованными полипатиями. Кроме того, при недостатке IgA повышается риск возникновения ревматоидного артрита.

Описанные выше реакции немедленного типа протекают во взаимосвязи с клеточными реакциями замедленного типа. При этом сенсibilизированные Т-лимфоциты секретируют лимфокины, которые, как уже было описано выше, активируют процесс фагоцитоза и элиминации антигенов. При этом необходимо учитывать, что осуществляющие этот процесс макрофаги могут повреждать и нормальные ткани организма пациента, что связано с отсутствием антигенной специфичности. Это факт имеет важное значение при континууме иммуноопосредованных заболеваний, поскольку возможно развитие и прогрессирование нозологий с аутоиммунным компонентом, таких как аутоиммунный тиреоидит и ревматоидный артрит. Применительно к изучаемым нозологиям важно учитывать и синтезируемые Т-лимфоцитами и макрофагами субстанции. Так, интерлейкин 1 участвует в реализации иммунных и воспалительных реакций. Интерлейкин 4 стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов и синтез IgE, а также созревание тучных клеток. В свою очередь, интерферон гамма подавляет выработку IgE. Интерлейкин 5 также определяет рост и дифференцировку В-лимфоцитов, а также синтез IgA.

Взаимодействие на уровне описанных выше патологических процессов (эти взаимодействия отличаются для различных коморбидных сочетаний) приводит к клиническим проявлениям коморбидных заболеваний и в конечном итоге ограничивает общее пространство континуума иммуноопосредованных коморбидных заболеваний, встречающихся в клинике внутренних болезней. С учетом имеющихся литературных данных и собственных наблюдений оправданной представляется синтетическая модель (блок-схема), иллюстрирующая формирование пространства и уровней континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний (рисунок 59, стр.208).

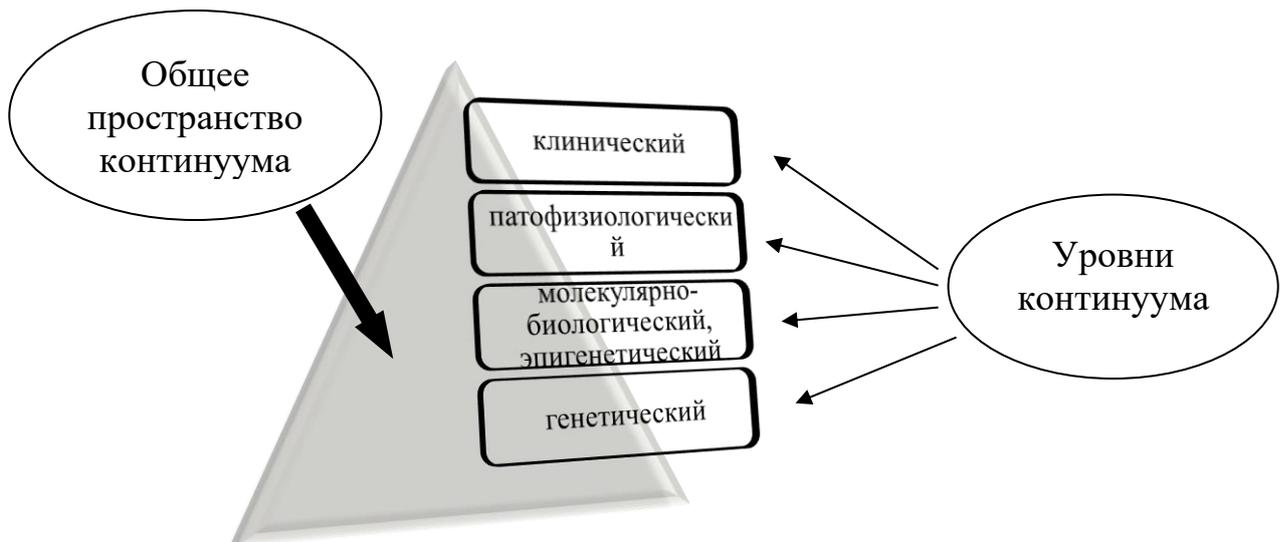


Рисунок 59. Пространство и уровни континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний.

Проведенный анализ концепции континуума позволяет сформировать понятие о пространстве и уровнях континуума иммуноопосредованных заболеваний, что расширяет понятийную базу коморбидных иммуноопосредованных заболеваний за счет введения в глоссарий континуума понятий «пространство континуума» и «уровень континуума».

Пространство континуума представляет собой широту диапазона непрерывных последовательных патологических изменений от уровня генома до уровня клинических проявлений в условиях коморбидности.

Уровень континуума определяется выбором методов исследования пространства континуума, на основании различных медицинских наук (генетика и молекулярная биология, патофизиология, клиническая медицина).

Генетический уровень пространства коморбидных иммуноопосредованных заболеваний представлен общими генами воспалительных, аутоиммунных, инфекционных, метаболических и аллергических заболеваний и их межгенным взаимодействием. Молекулярно-биологический, эпигенетический уровень обуславливает реализацию генетической информации в условиях генно-средовых взаимодействий, индивидуальных для каждого пациента. Патофизиологический уровень яв-

ляется собой многовекторные патологические взаимодействия на уровне отдельных иммунопатологических процессов. На клиническом уровне происходят клинические проявления коморбидных комплексных многофакторных синдромов.

7.2 Особенности формирования комплексных многофакторных синдромов при иммуноопосредованных коморбидных заболеваниях

Для дальнейшего анализа содержания понятия «континуум», применительно к иммуноопосредованным коморбидным заболеваниям, его пространства и уровней может быть использована модель так называемого комплексного многофакторного синдрома.

Оценка пространства континуума показала, что, несмотря на общность генотипа иммуноопосредованных нозологий, реализация фенотипа этих заболеваний происходит в условиях взаимодействия на уровнях «ген-среда». Исходя из этой особенности, иммуноопосредованные заболевания не являются строго наследственными, а представляют собой болезни с наследственной предрасположенностью или многофакторные заболевания. При этом отмечено, что риск развития многофакторных заболеваний возрастает у лиц старших возрастных групп, что соответствует общей тенденции коморбидности, тогда как все авторы отмечают, что вероятность развития коморбидных заболеваний увеличивается с возрастом пациента. Особенностью же когорты больных диссертационного исследования с иммуноопосредованными заболеваниями является тот факт, что эти многофакторные заболевания реализуются в молодом и зрелом возрасте.

В широком смысле синдром (от греческого - стечение, скопление) представляет собой не только сочетание признаков болезни, но и используется для характеристики совокупности определенных признаков. Применительно к медицинским наукам термин «синдром» также используется для дефиниции сочетания патологических процессов (ДВС синдром – нарушение свертываемости крови, обусловленное выбросом тромбопластическими субстанциями), заболеваний (синдром Дауна) или группы заболеваний (аутоиммунный полиэндокринный синдром – аутоиммунное поражение нескольких эндокринных органов).

Таким образом, в нашем исследовании под комплексным многофакторным синдромом мы понимаем совокупность взаимодействующих различных патологических разнонаправленных признаков и факторов (главным образом патофизиологических и клинических) при коморбидных ситуациях в клинике внутренних болезней. Исходя из определения (комплексный многофакторный), эти синдромы охватывают целую группу различных признаков и факторов, и обусловлены множеством генетических, средовых и стохастических (случайных) причин.

Детальный анализ комплексных многофакторных синдромов клинического и патофизиологических уровней пространства континуума представляется особенно важным для врачей-клиницистов, поскольку позволяет не только определить ведущие механизмы развития коморбидности в конкретных клинических ситуациях, но и в дальнейшем обосновать пути улучшения результатов лечения пациентов с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями.

Поэтому обсуждение полученных результатов оправдано проводить именно с позиции континуума иммуноопосредованных заболеваний, формирования комплексных многофакторных синдромов.

Применительно к результатам диссертационного исследования - треть больных (30 %, n=291 из 982) имели различные заболевания щитовидной железы. Преобладающей патологией был аутоиммунный тиреоидит (58 %, n=169 из 291); фаза эутиреоза отмечена у 30 % (n=86 из 291), гипотиреоза – у 28 % (n=83 из 291). У трети больных (30 %, n=87 из 291) имел место узловый эутиреоидный зоб и у десятой части больных (12%, n=35 из 291) был поставлен диагноз диффузный токсический зоб. Таким образом, у большинства больных коморбидная патология была представлена сочетанием заболеваний аллергического и аутоиммунного характера (за исключением узлового зоба).

Оценивая коморбидное сочетание аллергических и аутоиммунных заболеваний с точки зрения комплексных многофакторных синдромов, необходимо отметить схожесть генов этих заболеваний. Однако необходимо отметить тот факт, что комплексные многофакторные синдромы при сочетании иммуноопосредованных

заболеваний, в частности, аутоиммунных и аллергических процессов изучены недостаточно. Более того, в настоящий момент времени в медицинской литературе преобладает мнение о том, что аутоиммунные и аллергические заболевания по своим патогенетическим механизмам различаются существенным образом, то есть являются своего рода дистропиями. Основанием для этого является концепция Mosmann о характере взаимодействия различных Th1 – Th2 клеток хелперов. Согласно этой концепции, Th1 клетки обеспечивают преимущественно реакции клеточного иммунитета, а Th2 клетки – гуморальный ответ [372].

Генетическая предрасположенность к аутоиммунному тиреоидиту подтверждается фактом передачи по наследству генетической информации, которая обуславливает выработку антител к пероксидазе щитовидной железы даже при нормальном состоянии щитовидной железы. Считается, что люди с повышенным уровнем антител к пероксидазе не всегда являются больными аутоиммунным тиреоидитом.

Согласно полногеномным исследованиям [318] существует две группы генов. Первая группа генов (такие как HLA-B*46:01, HLA-DRB4, HLA-A*02:07, и полиморфизм IL17F, CTLA-4, PTPN22, CD40, IL2R генов) обуславливает общее течение иммунопатологических процессов при аутоиммунном тиреоидите, вторая – органоспецифические гены (полиморфизм генов определяющих синтез рецепторов к тиреоглобулину) - определяет развитие патологического процесса в самой щитовидной железе. А при полиморфизме генов, кодирующих синтез мембранно-связанного фермента гуанилат киназы (MAGI3), существует большая вероятность того, что при реализации клинического фенотипа заболевания у пациентов будет не только повышение антител к пероксидазе, но и явления гипотериоза.

Значительное увеличение количества больных с аутоиммунным тиреоидитом в последние десятилетия нельзя объяснить только генетической предрасположенностью. Внешние средовые факторы (микробиоциоз, гигиеническая теория происхождения аутоиммунных заболеваний, избыток йода и недостаток селена в пище) также оказывают огромное влияние на проявления клинического фенотипа

аутоиммунного тиреоидита, который представляет собой многофакторную патологию. Кроме того, аутоиммунный тиреоидит возникает после лечения некоторыми лекарственными препаратами, такими как интерферон альфа.

В нашем диссертационном исследовании у части больных коморбидность развилась по ходу проводимой АСИТ, которая стала пусковой экзогенной (медикаментозной) причиной отягощения состояния больных за счет развития медикаментозной коморбидной нозологии. Необходимо отметить, что врачи клинической практики не используют АСИТ при верифицированных аутоиммунных заболеваниях, и клинических проявлений аутоиммунного тиреоидита, как и указания на наличие этой патологии в анамнезе, до начала АСИТ у этих больных не было. Поэтому АСИТ можно рассматривать как один из факторов, приведших к реализации фенотипа коморбидного заболевания. Детальные причины этой медикаментозной коморбидности у больных данной группы будут подробно рассмотрены в одной из подглав. В этой части работы мы проведем изучение особенностей реализации комплексных многофакторных синдромов при сочетании их аллергической и аутоиммунной составляющей.

При оценке эпидемиологической составляющей было установлено, что по характеру и тяжести течения аллергического ринита, спектру сенсibilизации к различным аллергенам группа больных с коморбидной патологией не отличалась от общей когорты пациентов. Клинические проявления аутоиммунного тиреоидита варьировали от эутиреоидного состояния до клинических проявлений гипотиреоидного синдрома.

В ходе нашей работы, в отличие от большинства исследований, анализирующих взаимосвязи между аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, мы изучали не только корреляции между частотой встречаемости аутоиммунных заболеваний при различных уровнях IgE крови (как это делалось в ходе популяционных исследований).

Нами проведено комплексное изучение гуморального иммунитета с оценкой взаимоотношений между уровнями как основных иммуноглобулинов в крови, так

и специфических антител, определяющих течение аутоиммунных процессов. Подробно это описано в главе 5.

Оценка комплексного многофакторного синдрома на модели (специфический патологический процесс – множественный феномен) показала, что у больных с аутоиммунным тиреоидитом и аллергическим ринитом создаются все предпосылки для нахождения своего рода равновесной точки, при которой разнонаправленные патологические изменения не приводят к реализации крайних клинических фенотипов тяжелых вариантов течения аллергического ринита и аутоиммунного тиреоидита (рисунок 60).

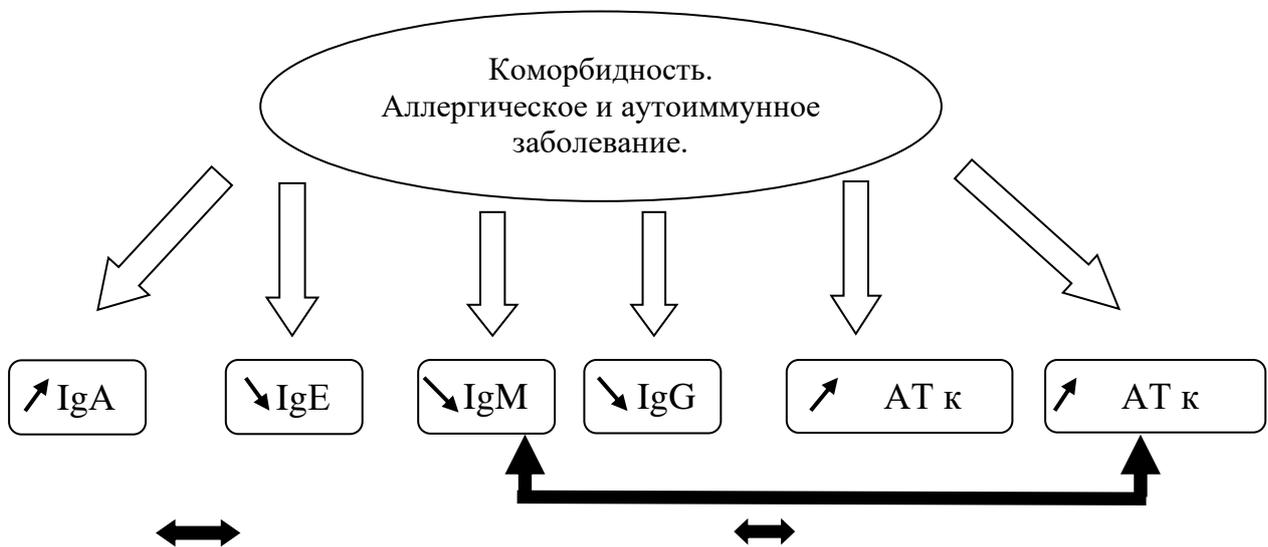


Рисунок 60. Узловые моменты синдрома взаимной нейтрализации (модель синдрома – «специфический патологический процесс – множественный феномен»).

Как видно из рисунка 60, кроме исходного для всех больных с аллергическим ринитом повышения уровня IgE, который снизился с началом АСИТ, у всех пациентов с коморбидным тиреоидным синдромом произошло повышение уровня IgA, который является также секреторным иммуноглобулином и повышение его уровня в слизистой органов верхних дыхательных путей приводит к торможению иммунопатологической аллергической реакции I типа. В то же время, при эутиреоидном состоянии аутоиммунного тиреоидита повышение уровня IgA также совпадает с увеличением выработки антител к тиреоидной пероксидазе, а повышение синтеза

антител к тиреоглобулину (наиболее характерное для пациентов зрелого возраста) коррелирует со снижением количества IgM. При гипотериозе увеличение уровня антител к тиреоглобулину коррелирует со снижением IgG.

В целом, все эти комплексные многофакторные изменения в системе гуморального звена иммунитета у больных с заболеваниями щитовидной железы имеют разнонаправленный характер, который укладывается в рамки синдрома взаимной нейтрализации. Однако, этот общий дисбаланс системы иммунитета является достаточно хрупким, поскольку на этом фоне имеются все предпосылки для дальнейшего прогрессирования как респираторного алергоза, так и патологических изменений в щитовидной железе.

Пациенты с коморбидным сочетанием аллергического ринита и ревматоидного артрита составили 7 % (n=70 из 982) от общего количества пациентов диссертационной работы. Большинство больных были женщины 97% (n=68 из 70), средний возраст которых составил $42 \pm 7,6$ лет. Таким образом, как и в случае с аутоиммунным тиреоидитом, аллергические и аутоиммунные заболевания как коморбидные нозологии более характерны для пациентов более зрелого возраста. Среди больных этой группы преобладали I - ый (47 % n=33 из 70) и II – ой (53% n=37 из 70) классы функциональной активности ревматоидного артрита. Аллергический ринит, в свою очередь, был вызван в основном бытовыми и эпидермальными алергенами и характеризовался легкой степени тяжести и персистирующим течением. Особенности течения заболеваний были обусловлены характером подробно описанной узловой терапии.

Как уже было указано, при изучении комплексных многофакторных синдромов у больных с аутоиммунным тиреоидитом и аллергическим ринитом характер этих патологий, как и коморбидность в виде ревматоидного артрита и аллергического ринита, до последнего времени считалась не типичной. Связано это было со значительными различиями иммунопатологических реакций при аутоиммунных и аллергических заболеваниях. Основная роль при этом отводится Т-хелперам, которые распознают патогены, как внешние (аллергены вызывающие анафилактиче-

ские реакции) так и внутренние (собственные ткани при аутоиммунных заболеваниях), и которые определяют направленность иммунного ответа в конкретных клинических ситуациях. Для этого различные Т-клетки хелперы вырабатывают специфические для каждого типа иммунного ответа цитокины и медиаторы. В аутоиммунных процессах (ревматоидный артрит) основная роль отводится Th1 клеткам, которые продуцируют интерферон гамма, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли альфа, активируют макрофаги и пролиферацию цитотоксических Т-киллеров. Характер течения аллергических заболеваний (в том числе аллергического ринита) регулируется Th2 клетками, синтезирующими интерлейкины 4,5,10,13, за счет чего активируется гуморальный иммунитет, синтезируется значительное количество IgE и реализуются аллергические реакции I типа.

В настоящее время мнение об аутоиммунных и аллергических заболеваниях как о дистропиях претерпевает определенную трансформацию. Результаты «больших» популяционных исследований по этому поводу дают различные выводы. Применительно к аллергическому риниту как коморбидной нозологии у больных с ревматоидным артритом существует три различных точки зрения. Согласно первой группе исследовательских работ [247, 340], аллергические и аутоиммунные заболевания являются дистропиями, и риск развития аутоиммунных заболеваний значительно ниже при уже имеющихся аллергических заболеваниях. Популяционные исследования второй группы [252, 315] достаточно убедительно и синхронно делают выводы о положительной корреляции между аллергическими заболеваниями (в том числе между аллергическим ринитом) и ревматоидным артритом. Таким образом, аллергические заболевания рассматриваются как фактор риска возникновения аутоиммунной патологии. Согласно научным работам третьей группы [237, 249], не существует четких корреляций между аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, и их развитие в рамках коморбидности имеет случайный стохастический характер.

Клинический полиморфизм коморбидных аутоиммунных и аллергических заболеваний обусловлен многофакторностью этих заболеваний, генетическими,

молекулярно-биологическими и иммунопатологическими особенностями, что подтверждается различными противоположными результатами популяционных исследований.

На уровне генома полиморфизм DRB1 в системе генов тканевой совместимости HLA встречается как при аллергических заболеваниях, так и при ревматоидном артрите. Кроме того, генетическое взаимодействие между CD40LG и CD86, ответственных за синтез костимулирующих белков, благоприятствует развитию как аллергических заболеваний, так и ревматоидного артрита.

Некоторые средовые внешние факторы (такие как курение) также могут способствовать реализации клинического фенотипа как аллергических, так и аутоиммунных заболеваний.

При нормальном состоянии иммунной системы все звенья иммунной системы задействованы по своему предназначению и гармонично реагируют на внешние и внутренние патогены. Активация Th1 или Th2 иммунного ответа происходит в ответ на соответствующее внутриклеточные или внеклеточные патогены, соответственно и прекращается после устранения патогенов или при соответствующем лечении.

При возникающем общем дисбалансе иммунной системы (который может быть обусловлен расстройствами на различных уровнях пространства континуума), нарушении функционирования Treg – регуляторных клеток, вырабатываемых как Th1 так и Th2, а также Th17 клетками, цитокины могут оказывать не только прямое, но и перекрестное воздействие, стимулируя оба варианта иммунного ответа, что определяет повреждающее действие на все органы мишени (суставы и верхние дыхательные пути). При этом Th1 ответ является более деструктивным и обуславливает поражение суставных тканей, а активация Th2 клетками гуморального звена иммунитета приводит к повышенной выработке IgE и поражению слизистой верхних дыхательных путей при аллергической реакции I типа.

В рамках комплексных многофакторных синдромов кроме системных иммунопатологических механизмов необходимо учитывать и местную клеточную и мо-

лекулярную гетерогенность синовиальных тканей, что обуславливает характер поражения суставов, особенности течения ревматоидного артрита и выбор наиболее подходящего лечения.

Исходя из генетической предрасположенности, согласно Dennis et al., 2014 [362], выделяют несколько типов патогистологических изменений при ревматоидном артрите. При лимфоидной модели повреждения суставных образуются агрегаты, в которых доминируют В-лимфоциты и плазмобласты. При миелоидном типе в синовиальных тканях на клеточном уровне превалируют макрофаги, на молекулярном – фактор некроза опухоли альфа. Третий тип представлен фиброидной моделью.

Суставные поверхности в процессе жизнедеятельности пациентов подвергаются травмированию, что в той или иной степени сопровождается явлениями воспаления и изменениями структуры белковых молекул, что обуславливает первичное неспецифическое антигенное воздействие. Генетические и средовые факторы, приводящие к дисбалансу иммунной системы, могут обуславливать ответные иммунные реакции проконтактировавшего с макрофагами и дендритными клетками антигена как с В-, так и с Т-лимфоцитами. При этом происходит пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов (Th-1 иммунный ответ) и выделение цитокинов, а также продукция В-клетками, плазмочитами иммуноглобулинов (Th-2 иммунный ответ), преимущественно IgG. Иммуноглобулин G, под влиянием до конца не изученных факторов приобретает антигенные свойства, стимулирует выработку антител (ревматоидный фактор); образуются иммунные комплексы, которые задерживаются в хрящевых тканях и вызывают повреждение суставов.

В свою очередь, активация Th-2 иммунного ответа также сопровождается увеличением синтеза IgE и способствует реализации аллергической реакции I типа. В ходе наших собственных исследований нами было подтверждено синхронное увеличение уровней иммуноглобулинов G и E в сыворотке крови у больных с аллергическим ринитом (глава 2).

На системном молекулярном и клеточном уровне необходимо отметить роль IL-17, клеток естественных киллеров НК-клеток с рецепторами цитотоксичности

NKG2D, а также фактора некроза опухоли альфа, которые в рамках синдрома взаимного отягощения на уровне органов мишеней (суставы, верхние дыхательные пути) могут способствовать развитию как аллергических, так и аутоиммунных механизмов коморбидных заболеваний. Интерлейкин 17 задействован в течении как аллергических, так и аутоиммунных заболеваний. Он стимулирует высвобождение вторичных цитокинов и дифференцировку нейтрофилов, что потенцирует воспаление в суставах, а также усиливает выраженность аллергического воспаления в дыхательных путях, в том числе и при аллергическом рините. Провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли альфа, который вырабатывается при иммунном ответе Th1 типа, также может синтезироваться моноцитами и макрофагами и при тяжелом течении аллергических заболеваний вызывать дисбаланс между Treg – регуляторными клетками и Th17 клетками в синовиальных тканях, что способствует развитию ревматоидного артрита. Повышенная активность клеток больших гранулярных клеток (естественных киллеров - НК-клеток), активированная через естественные рецепторы цитотоксичности NKG2D, приводит также к уничтожению клеточных структур, не несущих главный комплекс гистосовместимости MHC1, что способствует развитию ревматоидного артрита и утяжеляет степень выраженности повреждения тканей при аллергическом воспалении (рисунок 61).

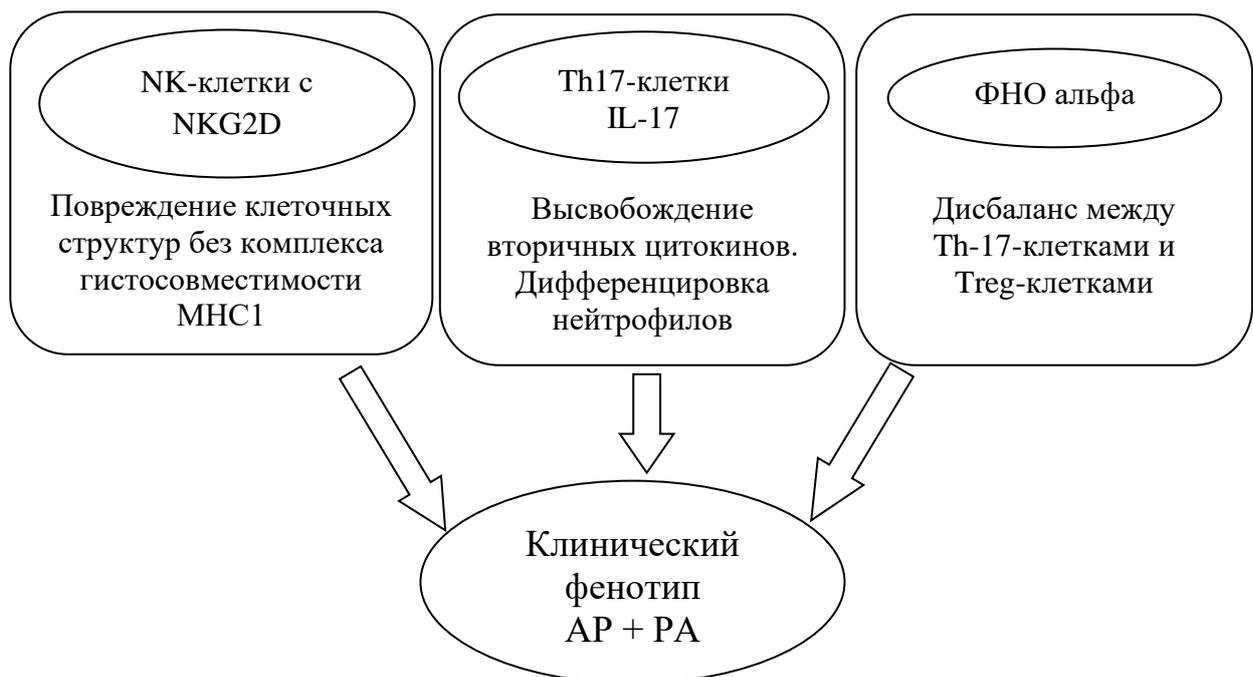


Рисунок 61. Общие элементы синдрома взаимного отягощения при аллергическом рините и ревматоидном артрите (модель синдрома - «множественные патологические процессы – специфический феномен»).

Исследование клинической составляющей показало, что пациенты с респираторной патологией верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом составляют самую большую (40 %, n=397) подгруппу от всей когорты больных в диссертационном исследовании. При изучении частоты встречаемости различных респираторных вирусных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом было установлено, что такое сочетание болезней верхних дыхательных путей имеет место примерно у половины больных, страдающих аллергическим ринитом, и наиболее часто встречающейся (у трети больных) оппортунистической инфекцией у пациентов с аллергическим ринитом является вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ). По данным лабораторного обследования также было установлено, что у больных с аллергической патологией ВЭБ встречается достоверно чаще по сравнению с группой больных, не имеющих аллергических заболеваний (37 % и 20 % соответственно). Статистический анализ подтвердил синтропность этих нозологий.

Совокупность клинических проявлений этих коморбидных заболеваний представляет собой так называемый катарально-респираторный синдром. Основными клиническими симптомами являются чувство заложенности носа и затруднения носового дыхания, чихание и выделения различного характера из полости носа. Патофизиологические механизмы развития респираторного синдрома при коморбидной связке респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и аллергического ринита имеют двойственную природу, так как развиваются как на фоне местного воспалительного ответа на воздействие аллергена на слизистую оболочку носовой полости, так и на фоне повреждающего действия вирусного агента (главным образом ВЭБ).

Иммунопатологическая составляющая патофизиологического уровня пространства континуума представляет собой аллергическую реакцию I типа. Пусковым фактором являются ингаляционные аллергены, попадающие в верхние дыхательные пути. Как показали проведенные наши собственные исследования (глава

2) характера спектра сенсibilизации, половины больных с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями оказалась сенсibilизирована к пыльцевым аллергенам, вторыми по значимости были (треть больных) бытовые аллергены, эпидермальная и пищевая аллергия была выявлена у пятой части больных.

При поступлении в организм пациентов аллергены вызывают активацию аллергенпрезентирующих клеток. Известно несколько типов антигенпрезентирующих клеток. При оценке иммунопатологических процессов верхних дыхательных путей основное внимание следует уделять дендритным клеткам, поскольку их преимущественной локализацией являются ткани, соприкасающиеся с внешней средой, к которым относится слизистая и подслизистый слой носоглотки. Эти типы клеток способны поглощать поступившие в верхние дыхательные пути антигены за счет их захвата внутрь клетки в комплексе с жидкостью, содержащейся на мембране клеток (пиноцитоза). Захват антигена может также быть осуществлен после контакта аллергена с рецепторами на мембране дендритных клеток путем рецептор-опосредованного эндоцитоза, приводящего к образованию соответствующих внутриклеточных эндосом. Макрофаги, часть В-лимфоцитов (которые не участвуют в активации Т-лимфоцитов), как и дендритные клетки, также относятся к группе «профессиональных» антигенпредставляющих клеток и выполняют ту же функцию в начальные стадии аллергических реакций. После этого внутриклеточные ферменты расщепляют антиген на части или эпитопы, которые, в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости, и распознаются клетками иммунной системы. В дальнейшем пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов из группы хелперов Th2, под действием интерлейкина 4, синтезируемого дендритными клетками, которые, в свою очередь, путем выделения других цитокинов (интерлейкин 4, 5, 13) или при прямом контактном взаимодействии, активируют большую группу клеток, среди которых: В-лимфоциты, моноциты и другие. Эти процессы протекают в региональных лимфатических узлах, и для активации В-лимфоцитов необходимо наличие так называемой «наивной» В-клетки, антигена и Th2-хелпера. Связывание антигена с антигенсвязывающим рецептором (BCR) В-лимфоцита обуславливает изменения мембранного IgM, но этого недостаточно для

активации В-клетки. Определенную роль в этом процессе также играет активация комплемента по классическому пути и расщепление С3-компонента до С3d, а также сигнал от Т-хелпера. На следующем этапе патологического процесса происходит выработка IgE, который соединяется со структурами на мембранах тучных клеток и с антигеном. При этом необходимо отметить, что количество молекул IgE на тучных клетках зависит от количества IgE в крови.

В конечном итоге эти процессы приводят к активации мембранных ферментов тучных клеток, что способствует синтезу и дегрануляции воспалительных медиаторов из тучных клеток. Из медиаторов гранул тучных клеток следует упомянуть гистамин, который, воздействуя на H1 рецепторы, усиливает проницаемость сосудов, а через H2 рецепторы стимулирует секреторную активность. Дегрануляция ферментов-протеаз приводит к повреждению базальной мембраны эндотелия и выходу клеток крови в ткани, а также разрушению обломков клеток. С учетом развитости сосудистого русла в носовой полости фактор повреждения эндотелия сосудов особенно важен в процессе развития повреждения тканей. Факторы хемотаксиса вызывают направленную миграцию клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов) в зону патологического процесса. В зоне аллергического воспаления эозинофилы также выделяют медиаторы (главный основной и катионный эозинофильный белки), что приводит к повреждению клеток эпителия и отеку слизистой, эозинофильный IL5 оказывает регулирующее влияние на лимфоциты.

Медиаторы воспаления, синтезируемые при воспалении тучных клеток такие, как арахидоновая кислота, простагландины, лейкотриены, также повышают проницаемость сосудов и увеличивают секрецию, а фактор активации тромбоцитов способствует эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации тканей органа-мишени.

Развитие клинических проявлений респираторного синдрома также обусловлено ВЭБ. Начальным этапом этой составляющей комплексного многофакторного синдрома является контакт между вирусом и клетками эпителия слизистой обо-

лочки носовой полости, что запускает неспецифические иммунологические реакции, при неэффективности которых вирус проникает внутрь клеток эпителия верхних отделов респираторного тракта и вызывает их повреждение. Одновременно он проникает между клетками эпителия и, попадая в В-лимфоциты, нарушая их нормальное функционирование, также приводит к образованию клона CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов. Повреждение клеток эпителия приводит к высвобождению описанных выше медиаторов и запуску каскада воспалительной реакции.

Особенностью характерных для коморбидных заболеваний комплексных многофакторных синдромов является их взаимное влияние, приводящее к синдрому взаимного отягощения. В условиях сочетания аллергического ринита и респираторных заболеваний верхних дыхательных путей это реализуется по нескольким направлениям. При этом патологические изменения, характерные для аллергических реакций I типа, способствуют более тяжелому течению вирусной инфекции, а ВЭБ утяжеляет клинические проявления аллергических реакций.

Так, повреждение, обусловленное иммунопатологической аллергической реакцией I типа, нарушает эпителиальный барьер и адекватность первичного противовирусного ответа. Интерлейкины, освобождающиеся при анафилактической реакции, способствуют проникновению ВЭБ в клетки слизистой оболочки носа. Существующее повышение уровня эозинофилов и Т-клеток у пациентов с аллергическими заболеваниями способствует более агрессивному течению воспалительной реакции процесса и утяжеляет клиническую картину заболевания за счет инфекционной составляющей при обострениях ВЭБ. Повышение экспрессии молекул клеточной адгезии (от английского - ICAM - Inter-Cellular Adhesion Molecule) при аллергических реакциях также оказывает отрицательное действие, поскольку они являются рецептором для ВЭБ при его взаимодействии с клеточной мембраной (рисунк 62).



Рисунок 62. Основные этапы влияния иммунопатологической аллергической реакции I типа на течение ВЭБ-ассоциированной инфекции (модель синдрома – «специфический патологический процесс – множественный феномен»).

Существует и противоположное влияние, которые оказывают иммунопатологические процессы на противовирусный ответ (продукция интерферона гамма Т-лимфоцитами и синтез эозинофилами отдельных веществ, обладающих противовирусным действием). Но их значение не имеет существенного влияния на течение заболеваний.

С другой стороны, прямое повреждающее действие ВЭБ на клетки эпителия и В-лимфоциты активизирует и изменяет течение иммунопатологических реакций. Возрастает чувствительность к антигену и, в этих условиях, для запуска аллергической реакции I типа необходимо меньшее количество аллергена. Гистамин оказывает более мощное влияние на проницаемость сосудов, отек слизистой оболочки носовой полости и секрецию. Повреждение клеток эпителия, приводит к снижению количества IgA, что утяжеляет выраженность анафилактических реакций.



Рисунок 63. Основные этапы влияния персистенции и репликации ВЭБ-ассоциированной инфекции на характер течения иммунопатологической аллергической реакции I типа (модель синдрома – «специфический патологический процесс – множественный феномен»).

Все эти патофизиологические изменения, представленные в виде моделей синдрома взаимного отягощения, коррелируют с результатами проведенных в рамках диссертационной работы собственных исследований. При оценке клинических проявлений заболеваний было установлено, что в группе больных, инфицированных вирусом Эпштейн Барр в сочетании с аллергическим ринитом, тяжелая форма аллергического ринита, при которой симптомы заболевания не позволяют пациентам нормально работать или учиться, наблюдалась достоверно чаще (F критерий – 2.619, $p < 0,05$) в сравнении с общей популяцией больных, страдающих аллергическим ринитом.

С использованием лабораторных методов было подтверждено двукратное увеличение абсолютного количества лимфоцитов, что свидетельствует о В-лимфотропности вируса Эпштейн Барр, который инфицирует отдельные составляющие компоненты иммунной системы и изменяет их свойства за счет активации и пролиферации пораженных клеток. Также было выявлено увеличение абсолютного

количества CD8⁺-клеток, CD16⁺ и CD22⁺ лимфоцитов. Изменения со стороны гуморального звена иммунитета касались и уровня продуцируемых иммуноглобулинов. Значительное увеличение уровня иммуноглобулинов класса E напрямую коррелирует с количеством IgE на тучных клетках и со степенью выраженности повреждений тканей при аллергическом воспалении.

Проведенная оценка основных комплексных многофакторных синдромов в их взаимосвязи с клиническими проявлениями при конкретных коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях позволяет предложить их рабочую классификацию, унифицирующую информацию о направленности влияния этих синдромов на течение коморбидных заболеваний. В основу предлагаемой рабочей классификации многофакторных синдромов коморбидных иммуноопосредованных заболеваний нами положен принцип дихотомии, в котором логическое разделение на классы строится на основании двух взаимоисключающих понятий (рисунок 64).



Рисунок 64. Классификация комплексных многофакторных синдромов при коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях

Как показывает анализ комплексных многофакторных синдромов, при иммуноопосредованных коморбидных заболеваниях они могут реализоваться на всех уровнях пространства континуума (от уровня генома пациентов до уровня клинических проявлений). При этом в условиях разнообразия и множества вариантов развития патогенеза иммуноопосредованных коморбидных заболеваний для этих синдромов характерны элементы дискордантности (разнонаправленности) в широком диапазоне от взаимного отягощения до взаимной нейтрализации (два взаимно противоположных направления). Детальный патогенез синдрома взаимного отягощения был разобран на примере респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и аллергического ринита. Отдельные фрагменты синдрома взаимной нейтрализации, как бы это не казалось парадоксальным с учетом самого факта коморбидности и типичного взаимного негативного влияния отдельных синдромов, также встречаются при коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях. Так, у тех же пациентов с ВЭБ инфекцией верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом цитотоксические Т-лимфоциты начинают продуцировать гамма интерферон, который обладает противовирусной активностью. Причем его образование не индуцируется непосредственно ВЭБ, а обусловлено характером течения иммунопатологической аллергической реакции. Кроме того, медиаторы эозинофилов также обладают антивирусной активностью. Однако количество этих механизмов взаимной нейтрализации крайне незначительно по сравнению с процессами, способствующими взаимному отягощению, так что в общем пространстве континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний они не имеют существенного влияния на течение патологических комплексных многофакторных синдромов.

При оценке синдромов также необходимо учитывать характер влияния и значимость проводимого лечения на течение коморбидных заболеваний, вплоть до возможности возникновения ятрогенной коморбидности. С точки зрения общего

пространства континуума иммуноопосредованных коморбидных заболеваний терапия этих заболеваний является одной из составляющих этого пространства, эффективность которой оцениваются на клиническом уровне. Причем, как показал анализ результатов лечения и комплексных синдромов в этой подглаве, проводимое лечение также может привести как к экзогенному (медикаментозному) синдрому взаимного отягощения (у пациентов с патологией щитовидной железы и аллергическим ринитом), так и, у группы больных с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом (глава 6 и данная подглава), к экзогенному (медикаментозному) синдрому взаимной нейтрализации.

Таким образом, расширение концептуального пространства континуума как объединенной последовательности патологических изменений в структуре и функциях различных органов, вовлеченных в единый коморбидный процесс, требует проведения дальнейших уточняющих и поисковых исследований. В рамках диссертационной работы существующая модель иммуноопосредованных заболеваний, в основе которой лежит теория о повреждении различных клеток и тканей организма пациента за счет иммунопатологических реакций, нами рассмотрена в качестве отдельного континуума коморбидных заболеваний.

Проведенный анализ коморбидных иммуноопосредованных заболеваний с позиции учения о континууме позволил нам сформировать понятие о пространстве и уровнях континуума иммуноопосредованных заболеваний, что расширяет понятийную базу коморбидных иммуноопосредованных заболеваний за счет введения в глоссарий континуума новых определений.

По нашему мнению, пространство континуума представляет собой широту диапазона непрерывных последовательных патологических изменений от уровня генома до уровня клинических проявлений в условиях коморбидности. При этом уровень континуума определяется выбором методов исследования пространства континуума на основании различных медицинских наук (генетика и молекулярная биология, патофизиология, клиническая медицина).

Проведенный анализ комплексных многофакторных синдромов в рамках существующего континуума иммуноопосредованных заболеваний показал возможность изменения подходов к оценке и формированию критериев тяжести коморбидности в рамках персонализированной медицины за счет учета тех новых сведений, которые были получены у пациентов с патологией верхних дыхательных путей, заболеваниями щитовидной железы, ревматоидным артритом и аллергическим ринитом.

Было отмечено, что рассматриваемые в работе коморбидные заболевания имеют более широкое распространение применительно группе пациентов молодого и зрелого возраста, чем предполагалось ранее, и на что указывает большинство ранее опубликованных исследований синтропных заболеваний. Поэтому с учетом возрастных особенностей коморбидных иммуноопосредованных заболеваний при их оценке необходимо прогнозировать не только риск летальности и инвалидизации, на что направлены многие из существующих индексов коморбидности, но и учитывать общую дискордантность обуславливающих их комплексных многофакторных синдромов, которые могут протекать как в направлении взаимного отягощения, так и в направлении взаимной нейтрализации. С учетом вероятности развития многофакторных синдромов континуума коморбидных иммуноопосредованных нозологий по типу взаимного отягощения, необходимо как можно раньше начинать диагностику и лечение синтропных заболеваний у пациентов молодого возраста, поскольку дальнейшая реализация клинических фенотипов этих комплексных синдромов делает возможным переход коморбидности на более «тяжелый» уровень.

7.3 Возможности узловой (HUB) терапии при коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях

Дальнейшее рассмотрение вопросов диссертационной работы с позиции континуума предполагает оценку влияния на континуум иммуноопосредованных заболеваний и на реализацию многофакторных синдромов различных методов терапевтического воздействия.

Разработка путей по улучшению результатов лечения пациентов с иммуноопосредованными коморбидными заболеваниями должна проводиться на основе таргетного воздействия на ключевые этапы и звенья, обуславливающие развитие этих заболеваний. По мнению ряда авторов, таким перспективным направлением является узловая Hub терапия [154, 216], направленная на точечное воздействие на узловое звено патогенеза или, на молекулярном уровне, на модуляцию активности мишени (определенного рецептора, фермента из континуума метаболической сети), что приводит к своего рода обрыву в цепочке патологических процессов при коморбидных заболеваниях, обеспечивает плеiotропный фармакологический эффект, и позволяет избежать отрицательных моментов полипрагмазии.

В рамках диссертационной работы мы попытались проанализировать эффективность узловой (HUB) терапии в группах пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью: у группы больных ревматоидным артритом и аллергическим ринитом, при лечении пациентов с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом.

Небольшой, но значимой группой больных с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями, у которых можно оценить возможности узловой (HUB) терапии, являются пациенты с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом. Основным таргетным плеiotропным препаратом у этой группы больных был метотрексат. По своим механизмам действия метотрексат полностью отвечает принципам рациональной олиготерапии. Оперативные «немедленные» цели при использовании этого препарата заключается в коррекции ключевого синдрома. У пациентов в диссертационном исследовании назначение метотрексата прежде всего было направлено на коррекцию суставного синдрома, с которым больные первично обращались в лечебные учреждения по месту жительства. В ходе лечения ревматоидного артрита и повторных осмотров у этих больных был верифицирован аллергический ринит, для чего они были направлены в клинику-диагностическую поликлинику для лечения у врача-аллерголога. При обследовании этих больных было отмечено, что на фоне проводимой терапии метотрексатом у большинства пациентов имело место легкое течение аллергического ринита. Таким образом, терапия

метотрексатом успешно решала и тактические «вторичные» задачи рациональной узловой терапии, заключающейся в коррекции сопутствующей патологии.

Основным механизмом метотрексата считается антипролиферативное антифолатное воздействие, за счет снижения экспрессии генов фолат-зависимых белков. На клеточном уровне за счет инактивации фермента дегидрофолатредуктазы (ДФФ) снижается синтез метионина, пурина и тимидилата, что, в свою очередь, замедляет синтез молекул ДНК. Для этих целей препарат широко используется при лечении онкологических заболеваний.

Однако существуют несколько других, описанных в медицинской литературе [130, 277] механизмов действия метотрексата, которые оказывают влияние как течение аутоиммунной (ревматоидный артрит), так и аллергической патологии (аллергический ринит). Считается, что противовоспалительный эффект метотрексата реализуется по нескольким основным направлениям. Полиглутамированные метаболиты метотрексата оказывают воздействие на цитокиновые и клеточные механизмы воспаления, а также увеличивают синтез аденозина, который является противовоспалительным медиатором. Такое целенаправленное влияние на патофизиологическом уровне приводит к снижению выраженности как аллергического, так и аутоиммунного воспалительного процесса в органах мишенях (слизистая носоглотки и суставы), а на клиническом – снижает тяжесть клинических проявлений респираторного и суставного синдромов. Противовоспалительный эффект метотрексата также обусловлен подавлением синтеза макрофагами фактора некроза опухоли, который является провоспалительным цитокином. Этот эффект реализуется благодаря связыванию одного из цитокиновых медиаторов, а именно амфотерина (high mobility group box 1 - HMGB1), который как синтезируется макрофагами, так и образуется при деструктивных изменениях в тканях.

Кроме того, метотрексат воздействует на Th17-клетки и снижает выработку ими интерлейкина 17, который потенцирует процесс воспаления при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Снижение продукции IL17 тормозит выделение вторичных воспалительных цитокинов.

При изучении роли метотрексата в рамках узловой (HUB) терапии коморбидных иммуноопосредованных заболеваний также представляется целесообразным учитывать его влияние на течение иммунопатологических реакций. Воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы происходит на эпигенетическом уровне (за счет уменьшения экспрессии гена фермента ДНК-метилтрансферазы, участвующего в процессах метилирования ДНК) и заключается в нормализации соотношения между Th17 и Treg клетками, а также нормализации супрессивной функции Treg клеток. Влияние на гуморальное звено иммунитета заключается в снижении в периферической крови общего количества В-лимфоцитов, концентрации основных иммуноглобулинов (в том числе IgE и IgG, которые играют ведущую роль в реализации клинического фенотипа аллергического ринита и ревматоидного артрита) и уменьшении синтеза аутоантител. Происходит это благодаря ингибированию рецепторной тирозинкиназы (spleen tyrosine kinase – SYK), одного из регуляторов функциональной активности В-клеток. Кроме того, метотрексат снижает синтез IL-2, что приводит к снижению порога активации В-клеток.

Согласно принципам рациональной моно- олигофармакотерапии, она должна оказывать плеiotропное действие, направленное на достижение немедленных (оперативных), тактических (вторичных) и первичных (стратегических) целей. Основная немедленная, оперативная цель заключается в коррекции ключевого синдрома. Тактическая цель направлена на коррекцию коморбидной или сопутствующей патологии, а первичная (стратегическая) заключается в улучшении прогноза течения заболеваний, в контексте диссертационной работы коморбидных нозологий.

При использовании в качестве узловой (HUB) терапии метотрексата у больных с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом немедленная оперативная и тактическая (вторичная) цель достигается за счет реализации описанных выше противовоспалительных механизмов, которые снижают выраженность повреждения тканей органов мишеней при этих коморбидных заболеваниях. То влияние, которое метотрексат оказывает на иммунопатологические процессы, позволяет

также достигать первичной стратегической цели по улучшению общего прогноза течения заболеваний (рисунок 65).



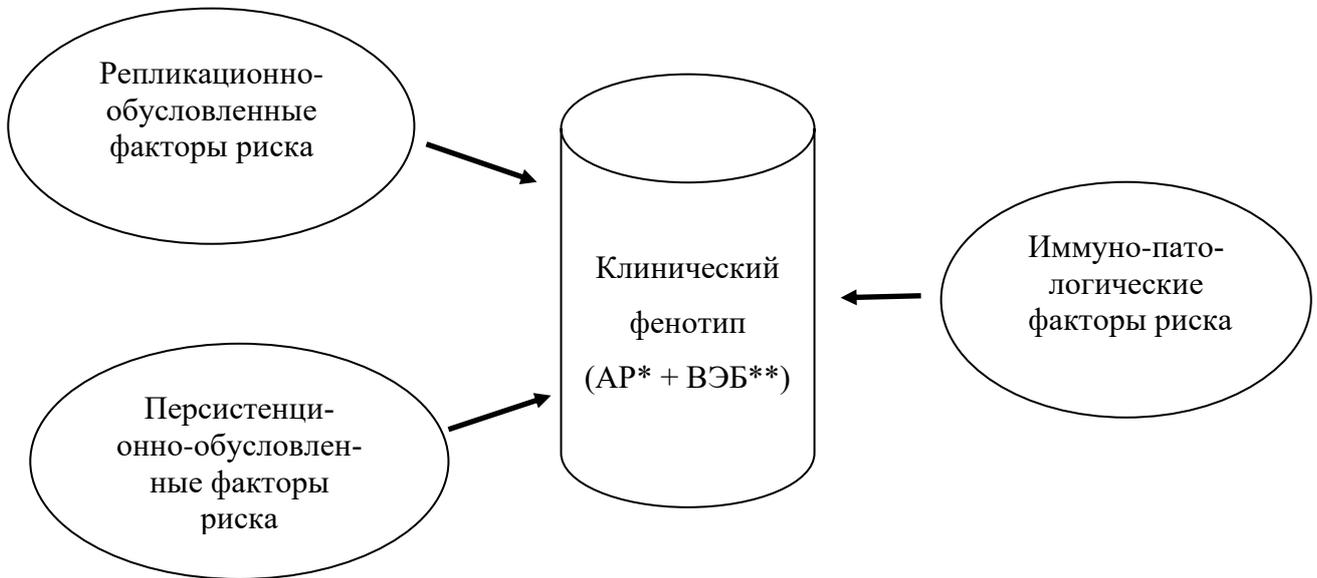
Рисунок 65. Плейотропное влияние узловой (HUB) терапии на течение коморбидных аллергических и аутоиммунных заболеваний.

При анализе комплексных многофакторных синдромов было отмечено, что наиболее тяжелое течение аллергического ринита наблюдается у пациентов с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей. Связано это с синдромом взаимного отягощения, который обусловлен тяжестью течения иммунопатологической анафилактической реакции и создаваемыми при этом условиями для длительного нахождения ВЭБ в организме пациентов.

Исходя из анализа всего каскада патофизиологических реакций, центральная узловатая зона, определяющая тяжесть клинических проявлений аллергического ринита и катарально-респираторного синдрома, располагается в В-лимфоцитах и, в меньшей степени, эпителиальных клетках носоглотки, в которых происходит персистенция ВЭБ. ВЭБ представляет собой содержащий двуцепочечную ДНК вирус, который проникает в ядро В-лимфоцитов, поскольку для репликации ВЭБ требуется ДНК-полимераза и нуклеотиды пораженной вирусом клетки. В дальнейшем ВЭБ существует в В-лимфоцитах в так называемой интегративной форме, когда ДНК ВЭБ функционирует как часть генома В-клетки, не вызывая гибели самой клетки. При этом, согласно теории поликлональной активации В-лимфоцитов, последние начинают активно пролиферировать и секретировать иммуноглобулины. На этой стадии континуума создаются неблагоприятные условия для реализации аллергической реакции I типа. В региональных лимфоузлах и системе регионарного лимфоотока происходит накопление избыточного количества активированных В-лимфоцитов и продуцируемых ими иммуноглобулинов, которые через грудной и правый лимфатический протоки поступают в кровеносную систему, создавая уже системные предпосылки для тяжелого течения иммунопатологических анафилактических реакций.

Таким образом, выполняя схематическое моделирование синдрома взаимного отягощения при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей и аллергическом рините, на концентрической модели синдрома и в рамках модели «множественные патологические процессы – специфический феномен», можно выделить три основные узловатые ориентированные зоны (графы) факторов риска,

направленных на реализацию этого синдрома (рисунок 66 ,стр. 234, рисунок 67, стр. 235).



*-аллергический ринит

**-респираторная патология верхних дыхательных путей (вирус Эпштейн-Барр)

Рисунок 66. Группы факторов риска синдрома взаимного отягощений (цилиндрическая модель синдрома).

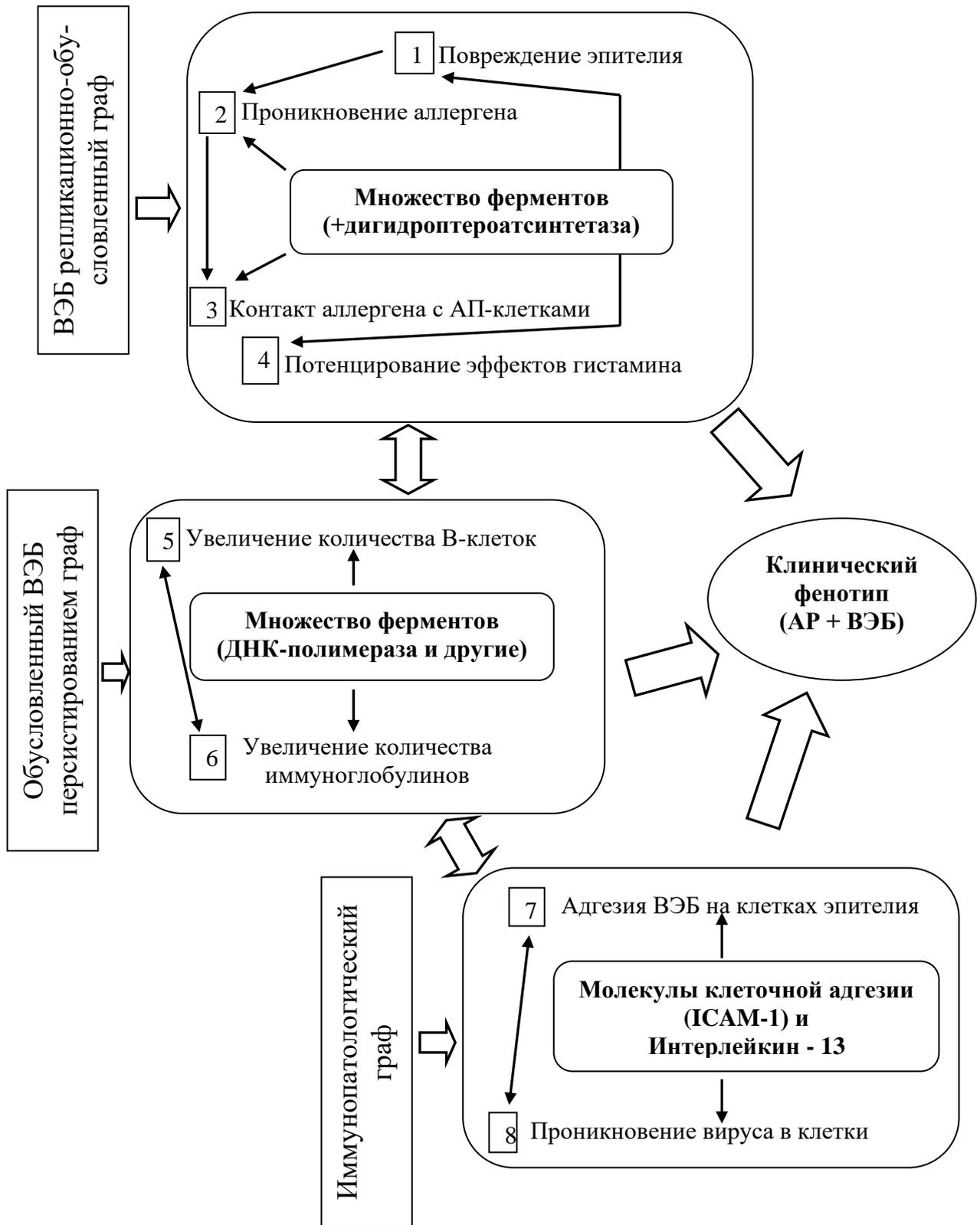


Рисунок 67. Узловые моменты синдрома взаимного отягощения (модель синдрома – «множественные патологические процессы – специфический феномен»).

На рисунке 67 (стр. 235) репликационно-обусловленная группа узлов (граф) формируется вокруг процессов, обусловленных репликацией вируса в клетках эпителия носоглотки и части В-лимфоцитах, что приводит к повреждению этих клеток, увеличивает вероятность проникновения антигенов через барьер слизистой оболочки, усиливает реакции по взаимодействию аллергена с аллерген-презентирующими клетками, потенцирует выраженность анафилактических реакций за счет снижения выработки IgA и эффекты от выделения гистамина из тучных клеток. Все эти процессы по репликации вируса на генетическом и молекулярном уровне протекают с участием различных ферментов, одним из которых является дигидроптероатсинтетаза, препятствующая образованию интермедиантов синтеза фолиевой кислоты (тетрагидрофолатов и дигидрофолиевой кислоты), служащей коферментом в переносе атома углерода между молекулами.

Вторая группа узлов (второй граф) обусловлен персистированием вируса в В-лимфоцитах, результатом чего является развитие индуцированного иммунитета, за счет пролиферации В-клеток и увеличения выработки иммуноглобулинов, в том числе IgE- основного компонента реактивных реакций. Для реализации этих процессов также необходимо множество специфических ферментов (ДНК-полимераза и другие). Образование иммунопатологической группы узлов (третий граф) обусловлено повреждающим действием аллергической реакции I типа, при которой стимулируется процесс адгезии вирионов на клетках эпителия (этот процесс потенцируется на фоне увеличения синтеза молекул клеточной адгезии ICAM-1) и проникновения вируса внутрь (этому способствует один из цитокинов (IL-13)).

Возможности узловой (HUB) терапии в коррекции синдрома взаимного отягощения мы рассмотрим на примере препарата изопринозин (инозина пранобекса). Как было указано в главе 6, при оценке клинической эффективности этого препарата, изопринозин является одним из этиотропных препаратов, который, согласно клиническим рекомендациям Национального научного общества инфекционистов РФ (2014), используется в лечении больных с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей вирусной этиологии. Также этот препарат обладает и определенной иммулотропной (иммномодулирующей) активностью. Препарат

изопринозин, обладающий плеiotропным действием, блокирует фермент дигидроптероатсинтетазу и нарушает синтез из птеридина и р-аминобензойной кислоты дигидроптеровой кислоты, что нарушает работу всей цепочки по синтезу нуклеиновых кислот. Кроме того, имеется мнение, что он, соединясь с рибосомой, вызывает изменение пространственного (стереохимического) строения клеток, изменяет направление и скорость их реакций и блокирует трансляцию вирусных белков.

Рассматривая все узлы в трех взаимно ориентированных графах схематической модели синдрома взаимного отягощения (репликационно-обусловленный, обусловленный персистенцией вируса, и иммунопатологический) на рисунке (стр. 205) мы отметили, что в целом имеется 8 узлов, определяющих реализацию этого синдрома. С учетом имеющихся в медицинской литературе научных работ [215], математически оценивающих влияние отдельных узлов на течение коморбидных заболеваний и указывающих на то, что удаление 5 % и более процентов этих узлов может привести к обрыву метаболических сетей и прервать реализацию патофизиологических процессов, обуславливающих клинические проявления коморбидных заболеваний, представляется целесообразным оценить плеiotропное действие изопринозина в математическом выражении.

Имеющиеся 8 узлов с ориентированными межузловыми связями в схематической совокупной модели синдрома взаимного отягощения образуют абстрактные 100 % узловых звеньев в реализации клинического фенотипа коморбидной патологии. На уровне метаболической сети этого синдрома изопринозин воздействует на репликационно-обусловленный граф, состоящий из 4 узлов, за счет блокирования фермента дигидроптероатсинтетазы, что приводит к удалению половины ($n=4$ из 8) узлов и обеспечивает плеiotропное действие этого препарата при синдроме взаимного отягощения.

Оценка клинической эффективности препарата (глава 6) подтверждает, что применение узловой (HUB) терапии у пациентов с коморбидными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом является абсолютно оправданным.

Полученные нами данные (глава 6) свидетельствует, что у группы больных, получавших узловую (HUB) терапию изопринозином, за 12 месячный период наблюдения статистически достоверно снизилось количество обращений за медицинской помощью как по поводу респираторных инфекций, так и по поводу аллергического ринита. Кроме того, использование изопринозина способствовало нормализации иммунного статуса, в плане выраженности аллергических реакций I типа (снизилось общее число лимфоцитов и понизилось количество IgE, циркулирующего в крови).

7.4 Узловая (HUB) терапия как фактор развития ятрогенной коморбидности у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями

Как показал проведенный ранее анализ, узловая (HUB) терапия обладает высокой степенью эффективности в лечении определенных групп пациентов с иммуноопосредованными коморбидными заболеваниями. В то же время и этот метод лечения, несмотря на все положительные моменты, не лишен определенных недостатков, которые также требуют целенаправленного изучения.

Одним из методов лечения, воздействующего на основные звенья патогенеза иммуноопосредованных аллергических заболеваний, который должен быть проанализирован с точки зрения возможностей узловой (HUB) терапии, является аллергенспецифическая терапия (АСИТ). О ключевой значимости этой методики в лечении иммуноопосредованных заболеваний свидетельствует тот факт, что сама АСИТ является единственным патогенетическим методом лечения заболеваний, в основе которых лежит совокупность иммунопатологических аллергических реакций I типа. Основная суть этой узловой терапии применительно к аллергическим заболеваниям заключается в воздействии на Treg-регуляторные клетки, супрессии IgE-ответа, формировании аллерген-специфической толерантности и нейтрализации основных механизмов, способствующих реализации анафилактических реак-

ций при аллергическом рините. В одной из подглав работы подробно описаны собственные исследования, направленные на получение дополнительных данных об эффективности АСИТ и сравнении с эффективностью базисной терапии.

При оценке основных комплексных многофакторных синдромов нами была показана необходимость учета того факта, что само медикаментозное лечение оказывает непосредственное влияние на все пространство континуума, поскольку изменяет характер течения непрерывной последовательности патологических процессов на различных уровнях континуума. У пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями проводимое лечение может оказывать как положительное влияние на течение коморбидной патологии, что и происходит в большинстве наблюдений, так и отрицательное.

Квинтэссенцией отрицательного влияния является возникновение ятрогенной лекарственной коморбидности, при которой проводимое лечение является пусковым фактором развития другой патологии, и как это ни парадоксально, это утверждение касается узлового патогенетического метода лечения аллергических заболеваний – АСИТ, поскольку известно, что аллергенспецифическая терапия может приводить к развитию или утяжелять клинические проявления аутоиммунной патологии. Исходя из этого, в диссертационном исследовании мы старались широко не использовать АСИТ у больных с верифицированным аутоиммунным компонентом в структуре коморбидных заболеваний (пациенты с аутоиммунным тиреоидитом и ревматоидным артритом).

В тоже время, считать аутоиммунные заболевания абсолютным противопоказанием к проведению АСИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями нельзя, поскольку существует и противоположная точка зрения, согласно которой риск возникновения аутоиммунных нозологий в ходе аллергенспецифической терапии незначительный [283] и не превышает вероятности возникновения медикаментозной коморбидности при использовании других методик лечения аллергических заболеваний.

При наличии этих двух противоположных точек зрения большинство клиницистов все же крайне неохотно применяют специфическую иммунотерапию при

верифицированных аутоиммунных заболеваниях. Хотя в большинстве клинических рекомендаций и гайдлайнах, в том числе, в Российских Федеральных клинических рекомендациях по аллерген-специфической иммунотерапии (2013) и согласительном документе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2015) сам факт аутоиммунного заболевания не считается абсолютным противопоказанием к АСИТ. Не рекомендуется использовать АСИТ только при тяжелых иммунопатологических состояниях и активном течении аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, в настоящий момент окончательно не ясно, какое влияние имеет АСИТ на течение аутоиммунных заболеваний у пациентов с верифицированными аллергическими заболеваниями, в том числе при аллергическом рините. Существующая концепция континуума, его общее пространство и уровни позволяют с новой точки зрения оценить как положительное, так и отрицательное влияние узловой (HUB) терапии на характер реализации клинического фенотипа коморбидных иммуноопосредованных заболеваний.

Применительно к нозологиям, изучаемым в рамках диссертационного исследования, мы решили выявить и всесторонне изучить то возможное негативное влияние, которое, может оказать АСИТ, её первый курс, на реализацию клинического фенотипа аутоиммунных заболеваний на примере изменений тиреоидного статуса у больных с аллергическим ринитом. Связано это с тем, что треть больных в диссертационном исследовании (30 %, n=291 из 982) имели заболевания щитовидной железы, и у 70 % (n=204 из 291) это были болезни аутоиммунного генеза, такие как аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб, клинический фенотип которых проявился в том числе и в ходе проведения первого курса специфической иммунотерапии. Аутоиммунный тиреоидит в фазе эутиреоза имел место у 30 % (n=86 из 291) больных, гипотиреоза – у 28 % (n=83 из 291).

Особенности клинической семиотики, лабораторные изменения и характер комплексных многофакторных синдромов у этой группы больных подробно описаны в предыдущих частях данной главы.

Нами также было отмечено, что все больные, у которых коморбидная патология была представлена заболеваниями щитовидной железы и аллергическим ринитом или у которых аутоиммунный тиреоидит проявился при первом курсе АСИТ, были людьми зрелого возраста, старше 45 лет, с поливалентной аллергией, почти все эти пациенты были женского пола, большинство из них ранее не обращались к врачу по поводу заболеваний щитовидной железы.

Основной устоявшейся теорией, объясняющей появление заболеваний аутоиммунной природы при проведении патогенетической аллергенспецифической терапии, являются базовые знания о различных подтипах Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов. При этом иммунный ответ, обусловленный Th-1 клетками, в основном активирует клеточное звено иммунитета и направлен на нейтрализацию внутриклеточных патогенов, посредством активации макрофагов и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов. Характер Th2 иммунного ответа - это активация гуморального иммунитета, за счет чего в основном нейтрализуются внеклеточные патогены, посредством пролиферации В-лимфоцитов, их созревания до плазматических клеток и изменения секреции классов иммуноглобулинов. Считается, что АСИТ способствует усилению функции регуляторных (Th3 и Treg) клеток. Происходит повышение продукции IL-17, IL-10 трансформирующего ростового фактора бета. Создаются условия для Th1 вместо исходного Th2 иммунного ответа, и в конечном итоге происходит своего рода «перенастройка» иммунной системы, супрессия IgE ответа.

При лечении АСИТ (как это было подтверждено в нашей работе) у пациентов с аллергическим ринитом действительно снижается выработка IgE, что сказывается на выраженности реактивных реакций, а также увеличивается количество IgA, который снижает вероятность продуктивного контакта с внешним аллергеном.

Однако имеются и другие научные исследования [367, 370] с критическим анализом и мнениями об упрощенности теории изменения характера иммунного ответа с Th2 на Th1, с предположением о том, что при некоторых аутоиммунных

заболеваниях этот вариант патогенеза не является основным и конкретные механизмы проявления фенотипа аутоиммунных заболеваний при лечении больных с помощью АСИТ нуждаются в дальнейшем изучении.

Как показали наши собственные исследования динамики тиреоидного статуса (глава 4), количество причинно-значимых аллергенов, также как и зрелый возраст и женский пол, является ещё одним фактором риска ятрогенной коморбидности при проведении узловой АСИТ терапии. Было установлено, что при использовании одного или двух аллергенов уровень антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе не повышается выше референсных значений. В то же время при увеличении антигенной нагрузки, то есть при использовании трех и более этиологически значимых аллергенов у 36 % пациентов было отмечено повышение уровня антител к тиреоглобулину и 46 % пациентов – повышение уровня антител к тиреопероксидазе. При этом лабораторные изменения напрямую коррелировали с изменениями в щитовидной железе, определяемыми в процессе проведения ультразвукового исследования (чередования гипо- и гиперэхогенных участков в ткани щитовидной железы и формирования «тяжей» фиброза).

Таким образом, как показывают наши исследования, в развитии аутоиммунного тиреоидита при проведении АСИТ необходимо обязательно учитывать ещё и те изменения, которые происходят в гуморальном звене иммунитета, и роль которых в патогенезе аутоиммунных заболеваний практически не изучена.

Оценивая патологические сдвиги, обуславливающие реализацию клинического фенотипа аутоиммунного тиреоидита у больных, получающих первый курс аллергенспецифической терапии, считаем необходимым дополнить существующую концепцию его развития, связанную с «переключением» иммунного ответа с Th2 на Th1, выявленными изменениями гуморального звена иммунитета.

В патогенезе многофакторных аутоиммунных заболеваний необходимо учитывать несколько различных звеньев. Как известно, активация выработки антител плазмócитами и увеличение количества патологических Т-клеток киллеров против собственных тканей может быть обусловлена схожестью структуры (определяю-

щего эпитопа) внешнего антигена и тканей определенных органов организма пациента, а также деструктивными процессами, изменяющими структуру, в том числе и антигенную, отдельных органов. Нарушение целостности гисто-гематологических барьеров между органами и системным кровотоком, а также гипериммунное состояние и общий иммунный дисбаланс также являются факторами, определяющими возникновение и развитие аутоиммунных заболеваний.

Пациенты с аллергическим ринитом, которым назначается АСИТ, исходно имеют как минимум один фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита в виде дисбаланса иммунной системы, обусловленного гиперпродукцией IgE. У выделенной нами группы пациентов, угрожаемых по развитию аутоиммунного тиреоидита (это пациенты зрелого возраста, как правило, женщины, старше 45 лет, у которых выявлено три и более причинно-значимых аллергенов) представляется абсолютно оправданным проводить детальную оценку тиреоидного статуса, а не ориентироваться только на отсутствие типичных клинических признаков синдромов тиреоидной дисфункции (тиреотоксикоз, гипотиреоз) и отсутствие отягощенного анамнеза по заболеваниям щитовидной железы.

Связано это с комплексом генетических, молекулярно-биологических, анатомических и гистологических факторов, определяющих возникновение и течения аутоиммунного тиреоидита. Как уже было описано выше, определенный генный полиморфизм обуславливает генетическую предрасположенность к развитию аутоиммунного тиреоидита как на органном уровне (особенности синтеза некоторых мембранно-связанных белков тиреоцитов), так и на системном (вероятность реализации иммунопатологических реакций с выработкой антител к факторам щитовидной железы даже при нормальном состоянии щитовидной железы). Из предрасполагающих системных факторов риска необходимо учитывать доказанный несколько десятилетий назад факт [290], что В-клетки, расположенные в самой щитовидной железе, региональных шейных лимфоузлах, лимфе и костном мозге обладают способностью к спонтанному синтезу антител к тиреоглобулину и пероксидазе даже в отсутствие прямого контакта с эпитопами этих молекул. В то время как для начала синтеза этих антител В-клетками общего кровотока необходимо

наличие тиреоглобулина в крови, а не только в самой щитовидной железе. Анатомические и гистологические особенности строения щитовидной железы предотвращают поступление тиреоглобулина в системный кровоток. Связано это с тем, что тиреоглобулин, продуцируемый тиреоцитами, является содержимым коллоида, который располагается в фолликулах щитовидной железы. Тиреоциты ограничивают пространство фолликулов и поступление тиреоглобулина в кровь, формируя органический гисто-гематогенный барьер. Таким образом, для начала системного синтеза антител В-клетками крови к факторам щитовидной железы необходим прорыв фолликулярно-гематогенного барьера, что является одним из механизмов развития аутоиммунных заболеваний. Для прорыва этого барьера необходимо повреждение тиреоцитов за счет реализации ещё одного из механизмов аутоиммунных заболеваний на органном уровне, в данной ситуации на уровне щитовидной железы (деструктивное повреждение тканей, при котором отдельные белковые структуры могут стать своего рода эпитопом для антител, вырабатываемых В-клетками).

Описанные сведения об анатомическом и гистологическом строении щитовидной железы не позволяют рассматривать патогенез медикаментозно индуцированного аутоиммунного тиреоидита после АСИТ только в рамках теории Th-2 - Th-1 иммунного ответа. Связано это с тем, что система Th1-обусловленного иммунного ответа, реализующегося посредством активации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, в основном направлена на нейтрализацию внутриклеточных патогенов, а также уже измененных собственных клеток, в данном случае тиреоцитов. Вторым дискуссионным моментом является тот факт, что при гистологическом исследовании у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в зонах инфильтрации определяются преимущественно В-лимфоциты, а не Т-лимфоциты, которые и определяют иммунный ответ Th-1 типа.

В наших исследованиях первый курс АСИТ, особенно с высокой антигенной нагрузкой (использованием трех и более клинически значимых аллергенов), не только приводил к снижению синтеза иммуноглобулина класса Е, но и усугублял проявления общего дисбаланса в гуморальном звене иммунной системы. Все эти изменения могут служить основой для дальнейших перспективных исследований.

На основании уже имеющихся у нас данных, с большой долей вероятности можно констатировать, что развитие аутоиммунного тиреоидита у пациентов с первым курсом АСИТ происходит не только из-за переключения характера иммунного ответа с гуморальных на клеточные механизмы (Th-2 – Th1 иммунный ответ), но и из-за изменений в системе гуморального иммунитета.

При проведении первого курса АСИТ происходит снижение активности Th-2 лимфоцитов хелперов, что способствует снижению выработки IgE и развитию своего рода толерантности к причинно -значимым аллергенам. Вместе с тем, как было показано в наших собственных исследованиях, изменения синтеза иммуноглобулинов являются более многовекторными, и вместе с «переключением» характера иммунного ответа (с Th2 на Th1 типа) также могут служить причиной возникновения аутоиммунного тиреоидита. Кроме снижения уровня IgE, нами также было выявлено снижение количества IgG в крови при одновременном выходе за верхнюю границу нормы уровня антител к тиреоглобулину, а также снижение показателя IgM, которое коррелировало с увеличением количества антител к пероксидазе.

По всей видимости, аллергенспецифическая иммунотерапия, видоизменяя характер иммунного ответа организма пациентов, может быть также одним из триггеров для спонтанного синтеза антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе В-клетками, которые располагаются в тканях щитовидной железы, региональных шейных лимфоузлах и костном мозге, и для начала синтеза которых само присутствие тиреоглобулина в системном кровотоке, за пределами пространства фолликулов щитовидной железы, не является необходимым условием. Тиреоидная пероксидаза также является мембранным ферментом и часть молекулы этого фермента по наружной поверхности мембраны тиреоцита также контактирует с внеклеточной средой.

С учетом этих данных, нельзя исключить, что развитие аутоиммунного тиреоидита при проведении АСИТ, реализуется не только в рамках уже известной

схемы переключения с Th2 на Th1 тип иммунного ответа, но также обуславливается дополнительными, частично альтернативными механизмами, не требующими значительной перестройки в работе системы Т-хелперов.

Такие процессы, при которых общее течение патологического процесса обусловлено несколькими дублирующими механизмами, характерно для иммунной системы в целом. В частности, известно, что активация системы комплемента протекает как по классическому, так и альтернативному пути.

Применительно к аутоиммунному тиреоидиту, представляется вероятным, что в реализации дополнительных механизмов аутоиммунного ответа значительная роль принадлежит антителам к тиреоидным факторам, синтез которых генетически детерминирован и не зависит от присутствия самих тиреоидных факторов (тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы), а АСИТ является провоцирующим фактором в его реализации. При этом синтезируемые В-клетками, расположенными в самой щитовидной железе и региональных лимфоузлах, антитела контактируют с соответствующими внеклеточно расположенными эпитопами. По всей видимости, эти реакции, направленные на нейтрализацию внеклеточных структур, являются первичными по отношению к механизмам иммунного ответа, обусловленного Th1 хелперными клетками, поскольку для реализации последних необходимо повреждение структуры тиреоцитов, которые только после структурных изменений и благодаря появлению атипичных белковых структур могут стать мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов. Антитела к тиреоидным факторам, спонтанно синтезируемые группой органных и региональных В-лимфоцитов при АСИТ, контактируют с мембранными эпитопами, в частности, с пероксидазой тиреоцитов. Эти антитела, связывающиеся со структурными компонентами клеточных мембран, являются цитотоксическими. Образованные при этом иммунные комплексы активируют систему комплемента по классическому (требующем присутствия антител) пути и, за счет мембранообразующего комплекса, повреждают тиреоциты. Повреждение тиреоцитов является основным моментом для реализации последующих звеньев патогенеза. Во-первых, нарушается органно-гематогенный барьер (один из важнейших факторов, препятствующих развитию аутоиммунных заболеваний) и

целостность фолликулов щитовидной железы что, в свою очередь, обуславливает появление тиреоглобулина в крови пациентов и запускает уже системный синтез антител к тиреоглобулину В-лимфоцитами крови. Во-вторых, и это совпадает с теорией изменения Th2 - Th1 иммунного ответа, тиреоциты с поврежденной структурой становятся объектом для патологических Т-клеток киллеров и макрофагов, что приводит к дальнейшей инфильтрации, повреждению тканей щитовидной железы и клинической манифестации тиреоидных синдромов.

Таким образом, в рамках континуума о коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях, для оценки причин возникновения аутоиммунного тиреоидита у больных, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию, оптимальной является модель с множеством феноменов, обусловленных не специфическим патологическим процессом, а специфической узловой терапией. Эта модель позволит учитывать не только факт «переключения» иммунного ответа с гуморального на клеточный, но и те первичные звенья в патогенезе, которые обусловлены общим дисбалансом в иммунной системе, усугубляющимся при проведении АСИТ, и не связаны с Т-хелперными (Th-2 и Th-1) механизмами (рисунок 68, стр. 248).



Рисунок 68. АСИТ как узловая терапия аллергических болезней и фактор развития аутоиммунного тиреоидита (модель специфическое лечение – множественные феномены).

При оценке клинической составляющей феномена узловой АСИТ терапии как причины медикаментозной коморбидности нами было отмечено, что у 28 % (n=83 из 291) больных из группы с заболеваниями щитовидной железы (8%, n=83 из 892 пациентов из общей когорты больных в диссертационном исследовании) в ходе проведения первого курса АСИТ появились клинические проявления гипотиреоидного синдрома. Нельзя исключить, что у этой группы пациентов, имели место исходные патологические изменения в щитовидной железе без явных клинических проявлений. Выявить эти изменения в ходе первичного клинического осмотра врачом аллергологом не представлялось возможным. Хотя клиницистам и следует учитывать тот факт, что эутиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита, когда степень изменений тканей щитовидной железы недостаточна для клинических проявлений тиреоидных синдромов, может длиться годами, а иногда и десятилетиями, и для проявления клинического фенотипа тиреоидных синдромов при этом необходимо достаточно серьезное воздействие внешних средовых факторов. Одним из таких факторов и является АСИТ, которая, несмотря на то что является узловой (HUB) терапией аллергических заболеваний, может привести к реализации клинического фенотипа аутоиммунного тиреоидита.

Кроме того, для верификации субклинических изменений в щитовидной железе, которые проявляются только на нижележащих уровнях общего пространства континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний, необходимо целенаправленное, в том числе и лабораторное, исследование тиреоидного статуса, для назначения которого при первичном осмотре врачом-аллергологом не было никаких оснований, так как в национальных клинических рекомендациях по проведению АСИТ не регламентируются особенности лечения пациентов с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний, а сами аутоиммунные заболевания являются относительным противопоказанием к аллергенспецифической иммунотерапии.

В ходе нашего исторического когортного исследования и проявлений клинических признаков гипотиреоидного синдрома у больных, получавших АСИТ по поводу аллергического ринита, нами была изменена общая тактика её проведения. У

описанных выше группы больных с высоким риском появления аутоиммунных заболеваний мы стали целенаправленно оценивать тиреоидный статус до начала и в ходе проведения первого курса АСИТ.

У 30 % (n=86 из 291) больных с патологией щитовидной железы в ходе проведения первого курса АСИТ нами было отмечено появление антител в крови пациентов к тиреоидным факторам. При ультразвуковом исследовании у них также было отмечено изменение структуры щитовидной железы. При этом клинических проявлений тиреоидных синдромов (гипер- и гипотиреоза) отмечено не было. Согласно национальным клиническим рекомендациям, отсутствие одного из «больших» синдромов, а именно гипотиреоидного синдрома, делало диагноз аутоиммунного тиреоидита вероятностным. Однако с учетом отрицательных лабораторно-инструментальных изменений, выявляемых при ультразвуковом исследовании и лабораторной оценки тиреоидного статуса, мы прекращали АСИТ и переходили к базисному лечению.

Резюме. Таким образом, наличие общих генетических и патофизиологических механизмов многофакторных коморбидных иммуноопосредованных заболеваний обуславливает необходимость изучения новых подходов, которые заключаются в таргетном воздействии на узловые моменты, определяющие развитие этих заболеваний.

Оценка эффективности метотрексата показала возможность применения этого препарата как средства узловой (HUB) терапии в лечении группы больных с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом. При этом немедленная (оперативная) и тактическая цели, заключающиеся в коррекции ключевого синдрома при этих коморбидных заболеваниях, достигаются благодаря противовоспалительным механизмам, снижающим выраженность повреждения тканей органов мишеней (суставные поверхности и верхние дыхательные пути). То влияние, которое метотрексат оказывает на иммунопатологические процессы, позволяет также достигать первичной стратегической цели по улучшению общего прогноза течения заболеваний. Подтверждается это результатами наблюдения за больными, в ходе которого

зафиксировано увеличение числа больных с легким течением аллергического ринита.

Изучение плейотропного действия изопринозина, применительно к группе больных, страдающих ВЭБ-инфекцией и тяжелой формой аллергического ринита показало, что в течение 12-месячного периода наблюдений произошло двухкратное снижение количества обращений в медицинские учреждения, как по поводу аллергического ринита, так и по поводу обострений респираторных заболеваний верхних дыхательных путей. При динамической оценке иммунологического статуса было отмечено снижение абсолютного количества лимфоцитов и тенденция к нормализации уровня IgE крови.

АСИТ оказывает таргетное воздействие на течение иммунопатологических аллергических реакций и имеет узловую направленность. Клинико-иммунологические параллели при АСИТ были прослежены у больных, вошедших в диссертационное исследование. При этом у большинства пациентов была отмечена положительная динамика в характере течения аллергического ринита. Нами также было выявлено, что АСИТ как вариант узловой (HUB) терапии может приводить к нежелательным экзогенным (медикаментозным) синдромам и развитию ятрогенной коморбидности, в частности аутоиммунного тиреоидита.

У больных с риском возникновения аутоиммунных заболеваний АСИТ следует проводить с особой осторожностью, а также следует учитывать количество этиологически значимых аллергенов, используемых для лечения. Связано это с тем, что по мере увеличения числа аллергенов, используемых для патогенетической терапии аллергического ринита (увеличения аллергенной нагрузки), у больных увеличивается количество аутоантител к тиреоглобулину в сыворотке крови, что, несомненно, является отражением прогрессирования основной патологии щитовидной железы. Клинически это может проявляться появлением или усилением симптоматики гипотериоза. Поэтому представляется целесообразным проводить лечение больных с коморбидными заболеваниями щитовидной железы и аллергическим ринитом в рамках междисциплинарного подхода, учитывающего как изме-

нения в семиотике основного заболевания щитовидной железы, так и динамику состояния больных с точки зрения врача-аллерголога. При необходимости целесообразно сокращать количество аллергенов, используемых для узлового патогенетического лечения или переключаться на использование базисной терапии.

Заключение

Вопросы диагностики и лечения коморбидных состояний являются важнейшей проблемой современной медицины. Кроме того, среди терапевтических заболеваний прогрессивно увеличивается распространенность так называемых иммуноопосредованных заболеваний, характеризующихся различными клиническими проявлениями, но имеющими единый механизм повреждающего действия на ткани и органы за счет различных иммунопатологических реакций. Эти заболевания требуют целенаправленного изучения с точки зрения учения о коморбидности. В рамках диссертационной работы они впервые были рассмотрены в рамках концепции континуума, представляющего собой единую последовательность патологических изменений в структуре и функциях различных органов-мишеней в организме пациента.

Проведенный анализ литературы показал, что коморбидные иммуноопосредованные заболевания явно недооценены среди врачей общей практики, поскольку выявляемость этих состояний не соответствует степени распространенности среди общей популяции населения в различных странах, а действительная заболеваемость значительно выше цифр официальных статистик как в Российской Федерации, так и в других странах.

Диссертационная работа была проведена по нескольким основным направлениям с комплексной междисциплинарной оценкой доказательных, клинических и иммунопатологических аспектов проблемы, связанной с особенностями диагностики и лечения пациентов с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями в клинике внутренних болезней, что позволило существенно повысить качество оказания медицинской помощи коморбидным пациентам.

В рамках доказательной медицины был проведен систематический обзор, вторичное научное исследование, направленное на изучение особенностей диагностики и лечения аллергического ринита как основной составляющей модели иммуноопосредованной коморбидности.

Собственные клинические данные, позволяющие внести в научный оборот новый фактический материал, были накоплены с использованием больших массивов клинических и диагностических данных. Лабораторные исследования, послужившие основой для анализа диагностических результатов, были выполнены на базе централизованной лаборатории Волгоградской области. Клиническую группу составили 982 пациента с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями терапевтического профиля, в возрасте от 18 до 65 лет, которые проходили обследование и лечение на базе ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2» и других медицинских организаций Волгоградской области в период 2013 – 2019 годов. Эта часть работы проведена в дизайне когортного исследования, что соответствует третьему уровню доказательности, согласно приказу № 103н Минздрава РФ (2019).

Методологической основой для первой части диссертационного исследования послужили рекомендации по проведению систематического анализа (Higgins et al. 2019), доступные на сайте Библиотеки Кокрана <http://training.cochrane.org/handbook>.

Градация доказательности, принятая в РФ в 2019 году (приложение № 2 к приказу МЗ РФ № 103н), была использована для выявления наиболее достоверных первичных исследований.

При этом наиболее достоверные сведения были получены при анализе научных работ, соответствующих первому уровню доказательности, к которым относятся рандомизированные контролируемые исследования и обобщающие их мета-анализы.

Механизмы критического анализа (Critical Appraisal tools), доступные на сайте Оксфордского центра доказательной медицины <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>, были применены для оценки качества отобранных научных исследований, выявления возможных ошибок и погрешностей.

Исходя из задачи диссертационной работы, для систематического анализа были отобраны научные исследования, соответствующие первому уровню доказа-

тельности и изучающие аллергический ринит у пациентов старше 18 лет. Первичный поиск доказательной базы по проблеме аллергического ринита был проведен в отечественной научной электронной библиотеке (elibrary) в библиотеке Кокрана (Cochrane library) и базе данных медицинских и биологических публикаций (PubMed). Ключевыми словами для поиска на русском и английском языках были «аллергический ринит» и «рандомизированное исследование» или «метаанализ» или «систематический обзор», а также «allergic rhinitis» и «randomized trial» или «metaanalysis» или «systematic review». Первичный поиск позволил выявить около 1500 рандомизированных исследований (2015 – 2020 гг.). При этом было отмечено, что результаты большинства отобранных РКИ уже были обобщены в систематических анализах, и что оценку доказательной базы целесообразно проводить путем обобщения уже опубликованных систематических обзоров и мета-анализов. Всего было отобрано 40 систематических обзора и метаанализов, соответствующих наивысшему (I уровню доказательности).

Изучение наиболее достоверных сведений показало, что, несмотря на рост количества больных с коморбидными заболеваниями, наблюдается существенная недооценка степени распространенности и значения аллергических заболеваний и, в частности, аллергического ринита, в качестве коморбидных нозологий у пациентов с другими соматическими заболеваниями.

Применительно к теме настоящего диссертационного исследования наиболее важным является тот факт, что ни один из 40 систематических обзоров не был направлен на изучение аллергического ринита как коморбидной составляющей иммуноопосредованных заболеваний. Кроме того, еще одним моментом, снижающим достоверность некоторых выводов и практических рекомендаций по лечению аллергического ринита, является большая гетерогенность результатов отдельных РКИ, что не позволило выполнить математическое обобщение в кумулятивных метаанализах.

При оценке всех отобранных систематические обзоры и метаанализы с помощью механизмов критического анализа (Critical Appraisal tools, 2017), необходимо отметить, что в некоторые из проанализированных выше систематических обзоров

(Verkerk et al. 2015; Stuck and Hummel 2015) были включены не только результаты РКИ, но результаты когортных и случай-контроль исследований. Поэтому, согласно ещё одному из механизмов доказательной медицины, используемому автором данной диссертационной работы (Оксфордская градация доказательности, Howick 2009), можно утверждать, что выводы этих исследований не могут соответствовать 1 уровню и должны быть понижены до 2 уровня, что соответственно снижает уровень надежности выводов и практических рекомендаций, полученных в этих исследованиях.

Также необходимо отметить ещё один очень важный с точки зрения доказательной медицины аспект, связанный с валидностью анализируемых в этой подглаве литературных источников. Качество и достоверность систематического обзора и метаанализа во многом определяется общим количеством включенных наблюдений, или так называемым информационным размером систематического анализа. Часть работ, представленных в the Cochrane Library и в PubMed, и отобранных автором диссертационного исследования для обзора доказательной базы, (Xinrong et al. 2014; Cho et al. 2015; Juel-Berg et al. 2017; Seresirikachorn et al. 2017) имеют недостаточный совокупный и не дублируемый размер выборки пациентов. Связано это с тем, что авторами не был выполнен расчет необходимой выборки пациентов перед началом работы над метаанализом. В то же время, согласно Brok et al. (2009), для проведения адекватного обобщения результатов различных РКИ необходимо набрать как минимум 1591 пациента. Исходя из этого, нельзя не отметить, что некоторые выводы, сделанные в систематических обзорах по тематике аллергического ринита, могут быть ложноотрицательными, и имеющиеся в действительности различия между различными методами лечения не определены в ходе математических расчетов при метаанализе, что связано с недостаточной мощностью исследования (менее 80 %) и, соответственно, с высокой вероятностью ошибки второго рода (b риск в таких научных работах превышает критический уровень 20 %).

Таким образом, проведенный в диссертационном исследовании систематический обзор указывает на нерешенность проблемы коморбидных иммуноопосредованных заболеваний у пациентов с внутренними болезнями в рамках доказательной

медицины, и является весомым аргументом при выборе направлении дальнейших исследований в области коморбидных заболеваний.

При определении основной патологии мы исходили из того, что при коморбидных состояниях основным заболеванием считается то, по поводу которого пациент изначально обращался в различные лечебные учреждения г. Волгограда и Волгоградской области. Исходя из этого, по характеру основной патологии, больные распределились следующим образом. У трети больных (30 %, n=291 из 982) имели место заболевания щитовидной железы, представленные аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом, диффузным токсическим зобом. Пятая часть (21 %, n=202 из 982) пациентов была представлена эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). При этом у части больных этой группы имело место хеликобактерно ассоциированная крапивница. Ревматоидный артрит был выявлен у 7 % (n=70 из 982) больных. Самая большая часть больных (40 %, n=397 из 982) была представлена хроническими рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. Среди них наиболее часто встречался хронический назофарингит, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барра и другими герпес ассоциированными инфекциями. Другие заболевания, такие как: мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронические доброкачественные заболевания крови, патология сердечно-сосудистой системы были отмечены у 2 % (n=22) пациентов.

В качестве коморбидного иммуноопосредованного заболевания у всех этих пациентов имел место аллергический ринит, по поводу которого все больные были консультированы врачом-аллергологом на базе ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2» г.Волгограда.

Средний возраст больных в диссертационном исследовании составил $33 \pm 5,3$ лет, что говорит о социальной значимости проблемы, поскольку в основном была затронута популяция пациентов работоспособного возраста. Среди больных преобладали женщины - 61 % (n=602), мужчин было 39 % (n=380).

Распределение когорты больных диссертационного исследования, исходя из индекса коморбидности Чарлсона (1987), показало, что почти две трети больных

(71 %, n=699 из 982), несмотря на наличие коморбидной патологии, имели индекс коморбидности 0 баллов. Эта противоречивая ситуация обусловлена тем, что большая часть участников исследования была представлена лицами молодого возраста, которые не страдали заболеваниями, учитываемыми при расчете индексов коморбидности и влияющими на прогноз десятилетней выживаемости. У пятой части пациентов (22 %, n=214 из 982) индекс составил 1 балл (больные с ревматоидным артритом и группа больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки). У самой малочисленной группы больных (7 %, n=69 из 982) индекс коморбидности составил 2 балла (пациенты с ревматоидным артритом, которым дополнительный балл засчитывался, исходя из их возраста).

Таким образом, было выявлено, что коморбидные заболевания имеют более широкое распространение применительно группе пациентов молодого и зрелого возраста, чем предполагалось ранее, и на что указывает большинство ранее опубликованных исследований синтропных заболеваний. Поэтому с учетом возрастных особенностей коморбидных иммуноопосредованных заболеваний, при их оценке необходимо не только прогнозировать риск летальности и инвалидизации, на что направлены многие из существующих индексов коморбидности, но и учитывать общую дискордантность обуславливающих их комплексных многофакторных синдромов, которые могут протекать как в направлении взаимного отягощения, так и взаимной нейтрализации. С учетом вероятности развития многофакторных синдромов континуума коморбидных иммуноопосредованных нозологий по типу взаимного отягощения необходимо как можно раньше начинать диагностику и лечение синтропных заболеваний у пациентов молодого возраста, поскольку дальнейшая реализация клинических фенотипов этих комплексных синдромов делает возможным переход коморбидности на более «тяжелый» уровень.

Как уже было отмечено, основной коморбидной составляющей у всех больных с иммуноопосредованными соматическими заболеваниями, отобранными для диссертационного исследования, был аллергический ринит. Выбор в качестве модели аллергического ринита обусловлен широкой распространенностью болезни,

малой изученностью этой патологии в качестве коморбидной патологии у пациентов в клинике внутренних болезней, недостаточной выявляемостью и неадекватным лечением этой патологии у части больных в общетерапевтических медицинских организациях.

Изучение всей популяции пациентов показало, что интермиттирующий вариант течения аллергического ринита (симптомы заболевания проявляются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) характерен для двух третей больных (67 %, n=658 из 982), а персистирующий (симптомы аллергического ринита беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в течение года) – был отмечен в 33 % наблюдений (n=324 из 982). При оценке тяжести течения аллергического ринита было выявлено, что легкая степень имела место в 2 % (n=21 из 982) наблюдений, течение средней тяжести – в 60 % (n= 589 из 982), тяжелое течение в 38 % (n=372 из 982) случаях.

Диагностика и лечение основных заболеваний проводили согласно утвержденным национальным рекомендациям по лечению ревматоидного артрита, герпетической инфекции, аутоиммунного тиреоидита и язвенной болезни. В ходе диагностических и леченых мероприятий (включая АСИТ) по поводу аллергического ринита также следовали национальным клиническим рекомендациям.

В качестве обязательного аллергологического исследования всем больным были выполнены кожные специфические пробы, запускающие реакцию антиген-антитело и позволяющие подтвердить наличие IgE-антител к определенным антигенам.

Основная часть лабораторных исследований (оценка показателей гуморального и клеточного иммунитета, тиреоидного статуса, определение маркеров аллергического процесса, маркеров системного воспалительного процесса) была выполнена в централизованной лаборатории с использованием различных автоматических анализаторов.

Выявление ДНК вирусов, в частности вируса Эпштейн-Барр осуществляли с использованием ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) либо ПЦР с детекцией методом электрофоретического разделения ДНК.

В ходе инструментальной диагностики всем больным, с учетом наличия аллергического ринита, выполняли цитологическое исследование отделяемого из полости носа. В риноцитогамме отмечали увеличение относительного количества эозинофилов и наличие многоядерных гигантских клеток с внутриядерными включениями.

Всем больным с патологией щитовидной железы выполняли её ультразвуковое исследование. Исследование выполняли врачи ультразвуковой диагностики на аппарате LOGIQ™ 200, General Electric в В- и М-режимах. При этом оценивали экзогенность тканей щитовидной железы и суммарный объем и структуру щитовидной железы, варьирующие в зависимости от патологического процесса в щитовидной железе.

У пациентов с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями ЖКТ в ходе обследования были использованы эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией на НР (исследования выполнялись врачами-эндоскопистами на базе различных учреждений здравоохранения г. Волгограда). Для выявления хеликобактерной инфекции (НР), в ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2», проводили уреазный дыхательный тест и определяли уровень антител в крови методом иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE 2000.

Для того, чтобы подтвердить диагноз ревматоидного артрита, а также для установления его стадии и оценки степени прогрессирования деструкции суставов были использованы обзорные рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп, которые у этой группы больных выполняли ежегодно. Для прогнозирования прогрессирования деструкции суставов у ряда больных были использованы магнитно-резонансная томография суставов, а также УЗИ кисти и крупных суставов.

В 30 % (n=291) наблюдений у пациентов имели место заболевания щитовидной железы. С эпидемиологической точки зрения необходимо отметить, что преобладающей патологией был аутоиммунный тиреоидит, который отмечался в 58 % (n=169 из 291) наблюдений. При этом у 30 % больных (n=86 из 291) было отмечено эутиреоидное состояние, у 28 % (n=83 из 291) – стадия гипотиреоза. Увеличение щитовидной железы выявлено у 42 % (n=122 из 291) пациентов, у 30 % (n=87 из

291) имел место узловой зоб, у 12 % (n=35 из 291) – диффузное увеличение щитовидной железы.

Необходимо отметить, что пациенты с заболеваниями щитовидной железы, как и больные с ревматоидным артритом, были самыми старшими по возрасту среди участников диссертационного исследования. Средний возраст больных составил $33 \pm 5,3$ лет, а в подгруппе с патологиями щитовидной железы средний возраст был $41 \pm 4,6$ лет. Кроме того, основную массу больных этой подгруппы – 78% - составили женщины (n = 227 из 291). В общей когорте пациентов этот показатель был гораздо ниже и составил 67 % (n=602 из 982). Клиническая картина заболеваний щитовидной железы существенным образом не отличалась от типичных симптомов респираторного и тиреоидных синдромов. Но при оценке клинической картины у пациентов с нарушением функции щитовидной железы необходимо принимать во внимание возможность наслоения симптоматики аллергического ринита. С целью уточнения диагноза необходимо более тщательно анализировать жалобы и анамнез заболевания, учитывать сезонность жалоб больных на чувство заложенности носа, что не типично для гипотиреоидного состояния и более характерно для коморбидного аллергического ринита.

По характеру течения аллергического ринита преобладающим был интермиттирующий вариант течения 64 % (n=186 из 291), а персистирующий был отмечен в 36 % (n=105 из 291) наблюдений. По тяжести течения и характеру сенсибилизации к аллергенам картина респираторного аллергоза не отличалась от общей популяции больных, отобранных для диссертационной работы. Наиболее значимыми у двух трети больных были пыльцевые и бытовые аллергены. Тяжелое течение аллергического ринита имело место в 33 % (n=96 из 291) случаев (в общей совокупности этот показатель составил 38 % (n=372 из 982)), среднетяжелое течение - в 62 % (n= 195 из 291) при заболеваниях щитовидной железы и в 67 % (n=610 из 982) среди всех больных, вошедших в диссертационное исследование.

Из особенностей лабораторной диагностики необходимо отметить, что помимо характерного увеличения количества IgE в сыворотке крови, свидетельству-

ющего о склонности к аллергической реакции немедленного типа, необходимо детальное изучение состояния всего гуморального звена иммунитета и тиреоидного статуса пациентов. Для интерпретации степени корреляции между показателями, характеризующими функцию щитовидной железы, и состоянием гуморального иммунитета, были использованы коэффициент корреляции Спирмена и шкала Чеддока (описаны в главе № 2). При этом значение коэффициента корреляции распределяется в пределах от -1 до 1, и если коэффициент корреляции был отрицательный, то связь расценивается как обратная, если положительный - как прямая. Заметный уровень корреляции согласно шкале Чеддока соответствует значению в пределах 0,5 до 0,7, высокая степень корреляции определяется в пределах 0,7 до 0,9.

В ходе исследования было выявлено, что в группе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в стадию эутиреоза имеется высокая степень (0,87) положительной прямой корреляции между показателями уровня IgA и антителами к тиреоидной пероксидазе, участвующей в образовании щитовидной железой T3 и T4. При увеличении уровня антител возрастает количество IgA в сыворотке крови. Кроме того, имеется заметная отрицательная обратная связь (-0,5) между уровнем антител к тиреоглобулину (предшественнику T3 и T4) и количеством IgM в сыворотке крови, участвующему в защите организма при остром инфицировании (активация фагоцитоза и выведении в осадок микроорганизмов).

У пациентов с гипотиреозом были выявлены: заметная степень (0,61) положительной прямой корреляции между уровнем антител к тиреоглобулину с одной стороны и значением IgA и общим количеством всех иммуноглобулинов в сыворотке крови с другой стороны, а также заметная степень (-0,63) обратной корреляции между антителами к тиреоидной пероксидазе и количеством IgG (обеспечивающему вторичный гуморальный ответ при активации иммунитета организма человека).

Все эти разнонаправленные иммунопатогенетические сдвиги при аутоиммунном тиреоидите (напрямую или обратно коррелирующие с состоянием тирео-

идного статуса) указывают на общий дисбаланс в иммунной системе, степень которого возрастает по мере прогрессирования патологии в щитовидной железе. Несомненно также, что эти иммунопатологические изменения, в свою очередь, следует рассматривать как предрасполагающие и производящие факторы в патогенезе развития коморбидного аллергического ринита у пациентов с АИТ.

У пациентов с диффузно-токсическим зобом были отмечены высокая и заметная степень (от -0,56 до -0,75) обратной отрицательной корреляции между уровнем антител к тиреоидной пероксидазе и количеством IgA и IgG, что приводит также и к относительному снижению общего уровня всех иммуноглобулинов в сыворотке крови. Однако необходимо отметить, что подобных параллелей по отношению к уровню антител к тиреоглобулину выявлено не было.

Нельзя исключить, что снижение выработки плазмочитами иммуноглобулинов А и G обусловлено постоянной «функциональной нагрузкой», в результате которой плазмочиты вместо выработки иммуноглобулинов, необходимых для нормального функционирования гуморального звена иммунитета, вынуждены синтезировать больше антител к тиреоидной пероксидазе, что также обуславливает дисбаланс в иммунной системе организма пациента и является одним из факторов в патогенезе развития коморбидного аллергического ринита.

Изучение тиреоидного статуса в различных возрастных категориях перед началом патогенетической терапии аллергического ринита у лиц молодого и зрелого возраста показал, что имеющиеся различия в исходных значениях ТТГ, Т3, Т4 были незначительными и статистически недостоверными. Уровень ТТГ у молодых пациентов составил 1,0 мкМЕ/мл, у зрелых пациентов 1,2 мкМЕ/мл (U-критерий 5,5, $p > 0,05$), значение Т3 у лиц молодого возраста составило 2,7 пг/мл, а у лиц зрелого возраста 3,1 пг/мл (U-критерий 4,1, $p > 0,05$). Для уровня Т4 эти значения составили 1,0 нг/дл для лиц молодого возраста и 1,1 нг/дл для пациентов зрелого возраста (U-критерий 5,2, $p > 0,05$). В тоже время были установлены более значимые и статистически достоверные различия по уровню антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе. У лиц зрелого возраста (45-59 лет) были отмечены стати-

стически достоверные более высокие значения антител к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови, по сравнению с пациентами молодого возраста. У пациентов молодого возраста значение АТ к ТГ составило 1,1 МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 4,5 МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$); у лиц молодого возраста значение АТ к ТПО составило 5,6 МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 8,4 МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$).

Динамические изменения значений ТТГ, свободных Т3, Т4 и уровня антител к тиреоглобулину в ходе проведения первого курса аллергенспецифической терапии были разнонаправленными. Так, исходный уровень ТТГ варьировал в пределах 0,8 – 1,6 мкМЕ/мл, составляя в среднем 1,1 мкМЕ/мл. После проведения курса аллергенспецифической терапии этот показатель в среднем составил 1,2 мкМЕ/мл. Выявленные незначительные различия укладывались в пределы референсных значений но были статистически значимыми (Т-критерий 8, $p < 0,05$). Значение свободного Т3 в сыворотке крови до начала проведения патогенетического лечения составила 2,9 пг/мл, после проведения АСИТ его значение увеличилось в пределах референсного (Т-критерий 6, $p < 0,05$) и составило 3,2 пг/мл. Исходный уровень свободного Т4 сыворотки крови колебался в границах от 0,97 до 1,2 нг/дл, составляя в среднем 1,0 нг/дл. На фоне проведения АСИТ этот показатель (Т-критерий 5, $p < 0,05$) уменьшился на 0,2 единицы до 0,8 нг/дл. Уровень антител к тиреоглобулину также трансформировался. До начала лечения этот показатель составил 2,7 МЕ/мл, после лечения его значение увеличилось до 12,1 МЕ/мл.

Наши собственные исследования показали, что несмотря на превалирующие мнение об аутоиммунных и аллергических заболеваниях как о своего рода дистропиях, они могут быть коморбидными заболеваниями. Уточняющая и поисковая части работы, осуществленные в рамках сопоставления результатов собственных клинических наблюдений и выявленных иммунопатологических сдвигов с уже известными механизмами развития этих заболеваний с использованием модели комплексного многофакторного синдрома (специфический патологический процесс – множественные феномены) показали, что у больных с аутоиммунным тиреоидитом и аллергическим ринитом создаются все предпосылки для нахождения своего рода

равновесной точки, при которой разнонаправленные патологические изменения не приводят к реализации крайних клинических фенотипов тяжелых вариантов течения аллергического ринита и аутоиммунного тиреоидита.

Кроме исходного для всех больных с аллергическим ринитом повышения уровня IgE, который несколько снизился с началом лечения АСИТ, у всех пациентов произошло повышение уровня IgA, который является также секреторным иммуноглобулином, и повышение его уровня в слизистой органов верхних дыхательных путей приводит к торможению иммунопатологической аллергической реакции I типа. В тоже время, при эутиреоидном состоянии аутоиммунного тиреоидита повышение уровня IgA также совпадает с увеличением выработки антител к тиреоидной пероксидазе, а повышение синтеза антител к тиреоглобулину (наиболее характерное для пациентов зрелого возраста) коррелирует со снижением количества IgM. При гипотериозе увеличение уровня антител к тиреоглобулину коррелирует со снижением IgG.

В целом, все эти многовекторные изменения в системе гуморального звена иммунитета у больных с заболеваниями щитовидной железы имеют разнонаправленный характер, который укладывается в рамки синдрома взаимной нейтрализации. Однако этот общий дисбаланс системы иммунитета является достаточно хрупким, поскольку на этом фоне имеются все предпосылки для дальнейшего прогрессирования как респираторного аллергоза, так и патологических изменений в щитовидной железе.

Коморбидное сочетание ревматоидного артрита и аллергического ринита является не самым распространенным в клинической практике, и имеет место в 7 % (n=70 из 982) случаев в общей когорте больных с коморбидным аллергическим ринитом. Все пациенты с ревматоидным артритом были направлены к врачу-аллергологу в ГУЗ «КДП № 2» из других медицинских организаций города Волгограда и Волгоградской области, где они проходили лечение по поводу этой основной патологии, для оценки иммунного статуса. Большинство пациентов в этой подгруппе составляли женщины (97 % n = 68 из 70). Средний возраст этих больных составил

42 ± 7,6 лет, в то время как средний возраст участников диссертационного исследования составил 33 ± 5,3 лет.

Клиническая картина дебюта ревматоидного артрита варьировала, что определяло многообразие вариантов его начала. При обращении к врачу-ревматологу пациенты отмечали, что у них имеет место утренняя скованность длительностью 30 минут и более, припухлость, а также боли в мелких суставах (реже имело место изначальное поражение одного из суставов), которые у ряда пациентов сопровождались суфебрильной температурой. Как правило, имело место поражение пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, 2-5 плюснефаланговых, межфаланговые суставов больших пальцев кистей лучезапястных суставов. У некоторых больных также имело место поражение более крупных плечевых, локтевых и коленных суставов. Вся эта клиническая симптоматика сопровождалась изменением общего самочувствия пациентов за счет появления общей слабости и снижения работоспособности.

Согласно рекомендуемым Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» классификационным критериям ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria) у всех пациентов было не менее 6 баллов. Использование модифицированной (с использованием в расчетах СОЭ и показателя уровня С-реактивного белка) шкалы активности ревматоидного артрита DAS28 (Disease Active Score) для 28 суставов показало, что пациенты были направлены на консультацию и лечение к врачу аллергологу-иммунологу в период низкой активности (индекс DAS28 варьировал в пределах от 2,6 до 3,2) и средней активности (значение DAS28 в пределах 3,2 - 5,1) заболевания.

На входе в исследование также было отмечено, что у больных с коморбидной патологией в виде ревматического поражения суставов и аллергического ринита, при первичном обращении к врачу аллергологу преобладал I - ый (47 % n=33 из 70) и II – ой (53% n=37 из 70) классы функциональной активности ревматоидного артрита. Больше половины больных (69 %, n=48 из 70) имели повышенный уровень

так называемого ревматоидного фактора в крови, что указывает на серопозитивный ревматоидный артрит.

Все пациенты с ревматоидным артритом были направлены к врачу аллергологу-иммунологу уже после начала лечения по поводу ревматоидного артрита, что и определяет эпидемиологические особенности аллергического ринита у этой подгруппы больных.

Для них характерно персистирующее течение заболевания (94 %, n=66 из 70), в то время как в общей когорте из 982 пациентов с коморбидным аллергическим ринитом персистирующее течение имело место только у 33 % пациентов (n=324 из 982), и эти различия были статистически значимыми ($p<0,05$).

Кроме того, по характеру сенсibilизации к аллергенам и тяжести течения, эта подгруппа больных также отличалась от общей популяции диссертационного исследования. У большинства больных этой подгруппы, у 73 % (n=51 из 70), имелась сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам, в то время как, из-за географических особенностей Волгоградской области у пациентов с ринитом более характерна сенсibilизация к пыльцевым аллергенам.

При коморбидной нозологии ревматоидного ринита и аллергического ринита пациенты с легким течением составили 30 % (n=21 из 70), в то время как для общей популяции больных легкое течение имело место в 2 % наблюдений (n=21 из 982) ($p<0,05$).

Высокую частоту встречаемости легкого варианта течения аллергического ринита именно у больных этой подгруппы мы связываем с особенностями терапии ревматоидного артрита. Пациентам, до направления к врачу-аллергологу, назначаются препараты, обладающие иммуносупрессивным действием, в частности, кортикостероиды. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям по лечению ревматоидного ринита препаратом так называемой первой линии, с доказанной эффективностью и безопасностью для пациента является метотрексат, эффективность которого при ревматоидном артрите связана со стимулированием распада лимфоцитов и ингибированием образования цитокинов. Несомненно, что из-за этого системного воздействия на клетки иммунной системы нарушается синтез различных

иммуноглобулинов, в том числе образование IgE, что в свою очередь влияет на выраженность аллергической реакции I типа и тяжесть течения аллергического ринита.

Незначительное повышение уровня IgE (102 МЕ/мл, при референсном значении 87 МЕ/мл) по сравнению с другими категориями пациентов диссертационного исследования напрямую коррелирует с особенностями течения аллергического ринита у больных с ревматоидным артритом и с характером фармакотерапии, назначаемой по поводу основного заболевания (ревматоидного артрита) и тем воздействием, которое метотрексат и кортикостероиды оказывают на иммунопатогенетические механизмы аллергических реакций. Кроме того, у пациентов этой подгруппы было отмечено повышение уровня IgG в сыворотке крови до 2130 мг/дл (нормальный показатель уровня иммуноглобулина G в сыворотке крови колеблется в пределах 700 -1600 мг/дл), что является типичным для аутоиммунных заболеваний.

Всем пациентам терапию проводили в рамках междисциплинарного подхода. Лечение по поводу ревматоидного артрита проводили врачи-ревматологи в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ревматоидного артрита». С учетом того, что все пациенты до первого визита к врачу-аллергологу уже получали метотрексат - препарат, оказывающий воздействие на отдельные этапы развития аллергических реакций, за счет индукции апоптоза лимфоцитов, для лечения аллергического ринита из базисных препаратов были дополнительно использованы: топические стероиды - мометазона фуроат (по два впрыска в каждый носовой ход, два раза в течение суток) и антигистаминные препараты, в основном цетиризин (по 5-10 мг., один раз в сутки) в течение трех месяцев. Кроме того, из барьерных средств к применению, в течение одного года дополнительно был рекомендован превалин спрей, который было необходимо использовать до четырех раз в день.

Врачом аллергологом-иммунологом, в ходе динамического наблюдения за больными при оценке общей суммы симптомов аллергического ринита было выяв-

лено, что, начиная со второго дня, в течение двух недель удалось уменьшить выраженность чувства заложенности носа у большинства пациентов (у 86 % больных, $n=56$ из 65). Необходимо отметить, что при начале лечения эта жалоба была отмечена у всех участников исследования. Ринорея, которая имела место в 40 % ($n=28$ из 70) наблюдений на входе в исследование, прекратилась в течение первых семи дней у 29 % больных ($n=19$ из 65) и через две недели у пациентов ринореи отмечено не было. При начале исследования, частота жалоб на чихание составила 41 % ($n=29$ из 70), через две недели после начала целенаправленного лечения аллергического ринита в условиях клинико-диагностической поликлиники жалоб на чихание больные не предъявляли. Глазные симптомы у больных этой подгруппы при первичном посещении врача-аллерголога были отмечены у 32 % ($n=23$ из 70) и были наиболее устойчивы к лечению, что, по всей видимости, связано с сохранением у больных риноконъюнктивального симптома. На головную боль при поступлении жаловались 36 % ($n=25$ из 70) больных, через две недели у пациентов жалоб на головную боль выявлено не было.

Оценка результатов лечения и динамического наблюдения за больными в течение года показала, что среди этой группы снизилось количество больных, у которых клиническая картина укладывается в средне-тяжелый вариант течения аллергического ринита с 70 % ($n=49$ из 70) до 51 % ($n=34$ из 65) и возросло количество пациентов с легким вариантом течения заболевания с 30 % ($n=21$ из 70) до 48 % ($n=31$ из 65) ($p<0,05$).

Кроме того, количество обращений за медицинской помощью по поводу аллергического ринита снизилось с $3,4\pm 1,1$ до $0,9\pm 0,3$ (t-критерий для связанных выборок – 2,1, $p<0,05$), а некоторые больные в течение года после начала лечения по поводу симптомов аллергического ринита к врачу-аллергологу больше не обращались.

Критически анализируя полученные нами клинические и иммунопатологические данные, мы выявили, что они несколько отличаются от общепринятой концепции о том, что иммуноопосредованные аллергические и аутоиммунные заболева-

ния существенно отличаются, и, как правило, не могут быть коморбидными заболеваниями. В дизайне уточняющего поискового исследования нами было установлено, что клинический полиморфизм коморбидных аутоиммунных и аллергических заболеваний (аллергического ринита, ревматоидного артрита и описанного ранее аутоиммунного тиреоидита) обусловлен многофакторностью этих заболеваний, генетическими, молекулярно-биологическими и иммунопатологическими особенностями.

Проведение клинико-иммунологических параллелей по результатам собственного когортного исследования в рамках изучения комплексных многофакторных синдромов показало, что при коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях возникает общий дисбаланс иммунной системы, который может обуславливать пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов (Th-1 иммунный ответ) и выделение цитокинов. Кроме того, дисбаланс проявляется продукцией В-клетками, плазмочитами, иммуноглобулинов (Th-2 иммунный ответ), преимущественно IgG, которые под влиянием до конца не изученных факторов приобретают антигенные свойства, против которых вырабатываются другие антитела (ревматоидный фактор) и образуются иммунные комплексы, которые задерживаются в хрящевых тканях и вызывают повреждение суставов. В свою очередь, активация Th-2 иммунного ответа также сопровождается увеличением синтеза IgE и способствует реализации аллергической реакции I типа. В наших собственных исследованиях это подтверждается синхронным увеличением уровней иммуноглобулинов G и E в сыворотке крови больных этой подгруппы.

Больные с хроническими гастритами, гастродуоденитами, ассоциированными с хеликобактерной инфекцией, составили примерно пятую часть (21 %, n=202 из 982) участников диссертационного исследования. При этом в 35 % наблюдений (n=71 из 202) у них имела место инфекционно ассоциированная крапивница, при которой проведение патогенетического аллерген специфического лечения также было противопоказано.

По сравнению с общей когортой участников диссертационного исследования, в которой среди больных большинство пациентов составляли женщины (67

%, n=602 из 982), в этой подгруппе преобладали мужчины – (63 %, n=45 из 71), а женщин соответственно было 37 % (n=26 из 71). Все пациенты были молодого возраста ($32 \pm 7,5$ лет) и по этому показателю соответствовали среднему возрасту всех участников диссертационного исследования ($33 \pm 5,3$ лет).

Пациенты этой подгруппы обратились к врачу-аллергологу самостоятельно или были направлены из других медицинских учреждений с основной жалобой на наличие волдырей и зуда, которые затрагивали кожные покровы различных участков тела пациентов. Какой-то преимущественной локализации кожных элементов у пациентов этой подгруппы выявлено не было. Однако необходимо отметить, что ни у кого не вовлекалась в процесс кожа лица. В ходе дообследования была выявлена взаимосвязь между наличием поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта хеликобактером и клиническими проявлениями аллергии, что позволило исключить другие, более типичные, причины развития крапивницы и установить диагноз так называемой инфекционно-ассоциированной крапивницы.

Исходя из особенностей характера течения заболевания острая крапивница (длительностью до 6 недель) была отмечена в 69 % (n=49 из 71) наблюдений, хроническая, с рецидивирующими проявлениями кожного зуда и волдырей – в 31 % (n=22 из 71).

Кроме того, у этих больных в 75 % (n=53 из 71) наблюдений были выявлены жалобы, характерные для язвенной болезни и эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. В 69 % (n= 49 из 71) случаев пациенты жаловались на чувство тяжести в эпигастрии, в 35 % (n=25 из 71) на изжоги и отрыжку. У 16 % (n=12 из 71) больных были отмечены ночные и голодные боли в эпигастрии и околопупочной области. У 25 % (n=18 из 71) хеликобактерная инфекция было бессимптомным, и отсутствовали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Примерно половина больных 52% (n=37 из 71) отмечала наличие у них анамнеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Лабораторно-инструментально факт инфицирования *H. Pylori* подтверждали на базе ГУЗ «КДП №2», в ходе определения дыхательного уреазного теста. Необходимо отметить, что в 18 % (n=13 из 71)

наблюдений результаты этого теста были ложноотрицательными, поскольку пациенты принимали или не задолго до прохождения теста закончили прием ингибиторов протонной помпы. Поэтому у всех больных с подозрением на инфекционно-ассоциированную с *H.pylori* крапивницу использовали иммуноферментный анализ на аппарате IMMULITE 2000, позволяющий подтвердить наличие антител к *H.pylori* в сыворотке крови. Присутствие антител к хелибактерной инфекции в сыворотке крови было подтверждено у всех больных этой подгруппы, что подтверждает высокую чувствительность этого метода в плане дифференциальной диагностики крапивницы и подтверждения инфекционно индуцированного механизма ее происхождения.

В ходе эндоскопического исследования эрозивное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки было выявлено у 95 % (n=68 из 71) пациентов, а в 5 % (n=4 из 71) случаев в луковице двенадцатиперстной кишки были диагностированы язвенные дефекты диаметром 5 – 7 мм., характерные для обострения язвенной болезни. В 28 % (n=20 из 71) также была отмечена рубцовая деформация пилородуоденальной зоны, без признаков стенозирования и нарушения эвакуации из желудка, что указывало на наличие в анамнезе обострений язвенной болезни.

Эпидемиологически, по характеру течения аллергического ринита, пациенты с коморбидным сочетанием хеликобактерной инфекции, крапивницы и аллергического ринита не имели различий с общей популяцией больных, изучаемых в диссертационном исследовании. Интермиттирующий вариант аллергического ринита был выявлен у 72 % больных (n=51 из 70), 88% (n=63 из 71) пациентов обладали повышенной чувствительностью к пыльцевым, эпидермальным и бытовым аллергенам. Преобладающим было средне-тяжелое течение - 90 % (n=64 из 71) с характерными жалобами на заложенность носа и ринорею, нарушающими сон и препятствующими нормальной работе, учебе и занятиям спортом.

При оценке показателей гуморального иммунитета у данной подгруппы больных было отмечено повышение уровня IgG в сыворотке крови до 1930 (1124-2896) мг/дл (нормальный показатель уровня иммуноглобулина G варьирует от 700

мг/дл до 1600 мг/дл), что свидетельствует о персистенции НР в организме пациентов. Уровень IgE в сыворотке крови также превышал 123 (44-152) МЕ/мл референсное значение (в норме этот показатель не превышает 87 МЕ/мл), что характерно для людей с повышенной сенсibilизацией к различным аллергенам.

Повышенный уровень IgE в сыворотке крови, обусловленный сенсibilизацией к определенным аллергенам, также необходимо учитывать в патогенезе развития как крапивницы, так и аллергического ринита. Несмотря на то, что точный патогенетический механизм возникновения крапивницы у пациентов с инфекционными заболеваниями до настоящего времени остается не ясен, можно предположить, что у пациентов данной подгруппы после активация бактериальными патогенами Toll подобных рецепторов мембран тучных клеток (один предполагаемых механизмов описанных в литературе) на процесс дегрануляции тучных клеток начинает оказывать дополнительное влияние иммунопатологический процесс, обусловленный взаимодействием IgE с высокоаффинным рецепторами для Fc-фрагмента IgE, также располагающимся в мембране тучной клетки. По нашему мнению, стимуляция нескольких разнородных рецепторов на мембранах тучных клеток, а также повышенный уровень IgE в сыворотке крови (оказывающий воздействие на большее количество рецепторов) в значительной степени определяет процесс дегрануляции тучных клеток и выделения медиаторов, запускающих каскад аллергической реакции, характерной для патогенеза как крапивницы, так и аллергического ринита.

Эрадикационную терапию пациентам этой подгруппы назначали с учетом национальных и Европейских (рабочая группа «Маастрихт-4») рекомендаций по фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Из группы ингибиторов протонной помпы большинство пациентов получали омепразол в дозе 20 мг, два раза в сутки, что способствовало уменьшению выраженности диспептических проявлений и купировало болевой синдром. Исходя из высокой чувствительности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России использовали схему первой линии с назначением в течении недели кларитромицина в дозировке по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в сутки.

По гастроэнтерологическому статусу было отмечено, что по завершению курса эрадикационной терапии пациенты больше не жаловались на диспептические расстройства, болевой синдром также купировался. Дыхательный уреазный тест был отрицательным у 84 % (n=58 из 69) больных, однако антитела к *H.pylori* в сыворотке крови продолжали определяться у всех больных, что обусловлено особенностями формирования противoinфекционного иммунитета. В течение года клинические проявления, характерные для обострения эрозивно-язвенного процесса желудка и двенадцатиперстной кишки, были отмечены только у 8 % (n=6 из 69).

Для купирования клинических проявлений крапивницы врачом-аллергологом были использованы антигистаминные препараты II-го и III-го поколений. В большинстве наблюдений был использован цетиризин, блокирующий H₁-рецепторы, в дозировке 5-10 мг, один раз в сутки. При этом явления крапивницы у всех больных были купированы в течение первых двух недель с момента начала лечения и в дальнейшем при динамическом наблюдении рецидив крапивницы был отмечен только у 4 % (n=3 из 71) больных.

Возможности лечения аллергического ринита были ограничены рамками базисной терапии, поскольку клинические проявления крапивницы являются противопоказанием к применению патогенетической аллергенспецифической терапии. Кроме цетиризина, который также был использован для лечения крапивницы, препараты из группы топических стероидов были представлены мометазоном фуората. Препарат был рекомендован для длительного применения в течение полугода, ежедневно, дважды в сутки, было необходимо делать по два впрыска в каждый носовой ход. Лечение было дополнено превалин спреем (четырежды в течение суток) с барьерным механизмом действия.

Хронологический анализ показал, что при входе в исследование не было пациентов с легким течением аллергического ринита, среднетяжелый вариант имел место в 90 % (n=64 из 71), тяжелый - в 10 % (n=7 из 71) наблюдений. К концу периода наблюдения у трети пациентов клиническая картина больше соответствовала

легкому варианту течения, при котором проявления болезни (ринорея, заложенность носа, чихание) были незначительными, а дневная активность и сон не нарушены. Кроме того, уменьшилось среднее значение по шкале TNSS (с $1,87 \pm 0,15$ до $1,5 \pm 1,1$, $t=1,99$, $p<0,05$); количество обращений за медицинской помощью с жалобами, характерными для аллергического ринита, в основной группе снизилось с $4,2 \pm 1,8$ до $2,1 \pm 1,3$ (t-критерий для связанных выборок – 1,1, $p<0,05$).

Больные с рецидивирующими респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом составили 40 % ($n=397$ из 982) от всех участников диссертационного исследования.

Изучение частоты распространенности различных респираторных вирусных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом показало, что в отношении вируса Эпштейн Барр положительный результат ПЦР был получен в 35% случаев, в отношении вируса простого герпеса – в 10% случаев, в отношении цитомегаловируса – в 3% случаев. Изучение влияния, которое оказывает персистенция наиболее часто встречающегося при респираторных заболеваниях вируса Эпштейн Барр на характер течения аллергического ринита показало, что клиническая семиотика у пациентов с коморбидными заболеваниями является не совсем типичной, и одновременно с аллергическим ринитом наличие вирусной инфекции Эпштейн Барр было диагностировано только у трети больных, что приводило к задержке в назначении терапии по поводу вирусной инфекции и более длительному периоду лечения больных. По данным анкетирования было установлено, что в группе больных, страдающих аллергическим ринитом и вирусом Эпштейн Барр, тяжелая форма аллергического ринита, при которой симптомы заболевания не позволяют пациентам нормально работать или учиться имела место в 58 % наблюдений ($n=25$ из 43), что статистически значимо чаще ($\chi^2 7.124$, $p=0,007$), по сравнению с общей популяцией больных страдающих аллергическим ринитом (среди всех участников диссертационного исследования тяжелая форма аллергического ринита имеет место в 38 % ($n=372$ из 982 случаев)).

Полученные в диссертационной работе данные также свидетельствуют о влиянии Эпштейн Барр вирусной инфекции на спектр сенсibilизации и выраженность

клинических проявлений у больных аллергическим ринитом, что необходимо учитывать при выборе схемы лечения пациентов с хроническими рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей, сочетанными с аллергическим ринитом. У пациентов с вирусной инфекцией Эпштейн Барр, а также при её сочетании с аллергическим ринитом, наиболее значимыми для более чем половины больных были пыльцевые аллергены, что обусловлено географическими и климатическими особенностями Волгоградской области. В тоже время, выраженность реакции при проведении кожных скарификационных проб с аллергенами существенным образом отличалась у больных с изолированной Эпштейн Барр инфекцией и у пациентов с вирусом Эпштейн Барр и аллергическим ринитом.

На основе полуколичественных характеристик было установлено, что при респираторных заболеваниях и аллергическом рините реакция на введение аллергена оценивается в $3 \pm 0,8$ «креста», в то время как при аллергическом рините это значение составляет $- 2,1 \pm 0,3$ «креста».

При сравнительной оценке показателей клеточного и гуморального иммунитета наиболее значительным было двукратное увеличение абсолютного количества лимфоцитов у больных с коморбидной патологией (9890,9 кл/мкл), что достоверно превышало этот уровень у группы больных с изолированным респираторным аллергозом (4981,9 кл/мкл, U-критерий – 4,3, $p < 0,05$).

При коморбидной патологии увеличение абсолютного количества CD8+ клеток достоверно превышало аналогичный показатель у группы больных с неассоциированным аллергическим ринитом (1547,0 кл/мкл против 1058,8_ кл/мкл, U-критерий – 2,3, $p < 0,05$). Параллельно с этими изменениями имело место увеличение абсолютного количества CD16+-клеток (1285,7 кл/мкл и 552,1 кл/мкл, U-критерий – 3.3, $p < 0,05$), при уровне их референсных значений в пределах 200 – 600 кл/мкл.

Кроме того, у больных с коморбидной патологией (персистирующая инфекция, вызываемая вирусом Эпштейн Барр и аллергический ринит) было отмечено

увеличение количества CD22+-лимфоцитов в 1,7 раза по отношению к группе пациентов с изолированным аллергическим ринитом (1005,1 кл/мкл против 603,9 кл/мкл, U-критерий Манна-Уитни – 4,2, $p < 0,05$).

Дальнейшая уточняющая часть работы, направленная на сопоставление в рамках концепции континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний полученных собственных эмпирических (клинических и иммунопатологических) данных с уже известными генетическими, эпигенетическими и молекулярно-биологическими механизмами, определяющими реализацию клинического фенотипа, позволила изучить особенности комплексных многофакторных синдромов, определяющих динамику развития этих заболеваний.

Совокупность клинических проявлений этих коморбидных заболеваний представляет собой так называемый катарально-респираторный синдром. Основными клиническими симптомами являются чувство заложенности носа и затруднения носового дыхания, покашливание, чихание и выделения различного характера из полости носа. Патофизиологические механизмы развития респираторного синдрома при коморбидной связке респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и аллергического ринита имеют двойственную природу, так как развиваются как на фоне местного воспалительного ответа на воздействие аллергена на слизистую оболочку носовой полости, так и на фоне повреждающего действия вирусного агента (главным образом ВЭБ).

Особенностью характерных для этих коморбидных заболеваний комплексных многофакторных синдромов является их взаимное влияние, приводящее к синдрому взаимного отягощения. В условиях сочетания аллергического ринита и респираторных заболеваний верхних дыхательных путей этот процесс реализуется по нескольким направлениям. При этом патологические изменения, характерные для аллергических реакций I типа, способствуют более тяжелому течению вирусной инфекции, а ВЭБ утяжеляет клинические проявления аллергических реакций.

Так, повреждение, обусловленное иммунопатологической аллергической реакцией I типа, нарушает эпителиальный барьер и адекватность первичного проти-

вовирусного ответа. Интерлейкины, освобождающиеся при анафилактической реакции, способствуют проникновению ВЭБ в клетки слизистой оболочки носа. Существующее повышение уровня эозинофилов и Т-клеток у пациентов с аллергическими заболеваниями способствует более агрессивному течению воспалительной реакции процесса и утяжеляет клиническую картину заболевания за счет инфекционной составляющей при обострениях ВЭБ. Повышение экспрессии молекул клеточной адгезии (от английского - ICAM - Inter-Cellular Adhesion Molecule) при аллергических реакциях также оказывает отрицательное действие, поскольку они являются рецептором для ВЭБ при его взаимодействии с клеточной мембраной.

С другой стороны, прямое повреждающее действие ВЭБ на клетки эпителия и В-лимфоциты активизирует и изменяет течение иммунопатологических реакций. Возрастает чувствительность к антигену, и в этих условиях для запуска аллергической реакции I типа необходимо меньшее количество аллергена. Гистамин оказывает более мощное влияние на проницаемость сосудов, отек слизистой оболочки носовой полости и секрецию. Повреждение клеток эпителия приводит к снижению количества IgA, что утяжеляет выраженность анафилактических реакций.

Наличие описанного нами синдрома взаимного отягощения четко коррелирует с тяжестью течения этих заболеваний и подтверждается на иммунопатологическом уровне двукратным увеличением абсолютного количества лимфоцитов, что свидетельствует о В-лимфотропности вируса Эпштейн Барр, который инфицирует отдельные составляющие компоненты иммунной системы и изменяет их свойства за счет активации и пролиферации пораженных клеток, приводит к увеличению абсолютного количества CD8⁺-клеток, CD16⁺ и CD22⁺ лимфоцитов и изменениям со стороны гуморального звена иммунитета (значительное увеличение уровня иммуноглобулинов класса E напрямую коррелирует с количеством IgE на тучных клетках и со степенью выраженности повреждений тканей при аллергическом воспалении).

Проведенная оценка комплексных многофакторных синдромов в их взаимосвязи с клиническими проявлениями при конкретных коморбидных иммуноопо-

средованных заболеваниях позволяет создать их рабочую классификацию, унифицирующую информацию о направленности влияния этих синдромов на течение коморбидных заболеваний.

В основу предлагаемой рабочей классификации многофакторных синдромов коморбидных иммуноопосредованных заболеваний нами положен принцип дихотомии, в котором логическое разделение на классы строится на основании двух взаимоисключающих понятий.

Связано это с тем, что в условиях разнообразия и множества вариантов развития иммуноопосредованных коморбидных заболеваний для этих синдромов характерны элементы дискордантности (разнонаправленности) в широком диапазоне от взаимного отягощения до взаимной нейтрализации (два взаимно противоположных направления). Примером синдрома взаимного отягощения является сочетание респираторных заболеваний верхних дыхательных путей и аллергического ринита. Отдельные фрагменты синдрома взаимной нейтрализации, как бы это не казалось парадоксальным с учетом самого факта коморбидности и типичного взаимного негативного влияния отдельных синдромов, также встречаются при коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях. Так, у тех же пациентов с ВЭБ инфекцией верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом цитотоксические Т-лимфоциты начинают продуцировать гамма интерферон, который обладает противовирусной активностью. Причем его образование не индуцируется непосредственно ВЭБ, а обусловлено характером течения иммунопатологической аллергической реакции. Кроме того, медиаторы эозинофилов также обладают противовирусной активностью. Однако количество этих механизмов взаимной нейтрализации крайне незначительно по сравнению с процессами, способствующими взаимному отягощению, так что в общем пространстве континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний они не имеют существенного влияния на течение патологических комплексных многофакторных синдромов.

При оценке синдромов также необходимо учитывать характер влияния и значимость проводимого лечения на течение коморбидных заболеваний, вплоть до возможности возникновения ятрогенной коморбидности. С точки зрения общего

пространства континуума иммуноопосредованных коморбидных заболеваний, терапия этих заболеваний является одной из составляющих этого пространства, эффективность которой оцениваются на клиническом уровне. Причем проводимое лечение также может привести как к экзогенному (медикаментозному) синдрому взаимного отягощения (у пациентов с патологией щитовидной железы и аллергическим ринитом), так и, у группы больных с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом, к экзогенному (медикаментозному) синдрому взаимной нейтрализации.

Особенностью лечения пациентов с коморбидными заболеваниями является необходимость одновременного использования множества лекарственных препаратов. Для обозначения этого явления используются термины полифармация или полипрагмазия, которая приводит к ряду негативных моментов. В ходе лечения некоторые больные перестают принимать лекарственные средства по рекомендуемым схемам, вероятность развития побочных действий возрастает примерно на 10 % при использовании каждого последующего препарата (Johnell et al. 2007, Payne et al. 2014), увеличивается риск развития так называемой лекарственной коморбидности.

Вместе с тем, основной характеристикой синтропных заболеваний, к которым относятся и иммуноопосредованные нозологии, является наличие общих генетических и патофизиологических механизмов, что определяет целесообразность разработки новых подходов в их лечении на всех уровнях пространства континуума. При этом разработка путей по улучшению результатов лечения пациентов с коморбидными заболеваниями должна проводиться на основе таргетного воздействия на ключевые этапы и звенья, обуславливающие развитие этих заболеваний. Таким перспективным направлением является узловая Hub терапия (Ширинский 2014, Петров с соавт. 2016), направленная на точечное воздействие на узловое звено патогенеза или, на молекулярном уровне, на модуляцию активности мишени (определенного рецептора, фермента из континуума метаболической сети), что

приводит к своего рода обрыву в цепочке патологических процессов при коморбидных заболеваниях, обеспечивает плейотропный фармакологический эффект и позволяет избежать отрицательных моментов полипрагмазии.

В рамках диссертационной работы имеется возможность проанализировать эффективность узловой (HUB) терапии при проведении АСИТ, направленной на коррекцию тяжести течения аллергического ринита, при лечении пациентов с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом, и у группы больных ревматоидным артритом и аллергическими ринитом.

При анализе комплексных многофакторных синдромов было отмечено, что наиболее тяжелое течение аллергического ринита наблюдается у пациентов с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей. Связано это с синдромом взаимного отягощения, который обусловлен тяжестью течения иммунопатологической анафилактической реакции и создаваемыми при этом условиями для длительного нахождения ВЭБ в организме пациентов.

При этом тяжесть течения обуславливается взаимным отягощающим влиянием нескольких основных узловыми факторами (репликационно-обусловленная группа факторов с повреждением эпителия носоглотки, персистированием вируса в В-лимфоцитах и индукцией иммунного ответа, а также повреждающим действием аллергической реакции I типа).

Возможности узловой (HUB) терапии в коррекции синдрома взаимного отягощения у больных с аллергическим ринитом и ВЭБ-инфекцией были рассмотрены на примере препарата изопринозин (инозин пранобекс), который, согласно клиническим рекомендациям Национального научного общества инфекционистов РФ (2014), используется в лечении больных с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей вирусной этиологии, а также обладает определенной иммунотропной активностью.

При анализе метаболических сетей (*in silico*) можно отметить, что, применительно к группе больных с аллергическим ринитом и ВЭБ-инфекцией, плейотропное действие этого препарата заключается в таргетном блокировании фермента

дигидроптероатсинтетазы, что приводит к блокированию примерно половины основных патофизиологических механизмов, ответственных за реализацию клинического фенотипа этих коморбидных заболеваний. Клиническая эффективность этого варианта узловой терапии и оценка иммунопатологических процессов нами была проведена у подгруппы из 143 пациентов

Динамическое наблюдение и анализ заболеваемости респираторными инфекциями и аллергическим ринитом в течение последующего 12 месячного периода наблюдений показали, что включение у больных с коморбидными заболеваниями в терапевтический комплекс изопринозина приводит к сокращению числа обращений за медицинской помощью. В когорте больных, получающих лечение с изопринозином, количество обращений за помощью в медицинские учреждения по поводу патологии верхних дыхательных путей и аллергического ринита сократилось с $7,4 \pm 1,2$ до $3,5 \pm 1,1$ (t-критерий Стьюдента для связанных выборок - 5, $p < 0,5$). В когорте пациентов, в комплексной терапии которых изопринозин не был использован, этот показатель сократился с $7,2 \pm 1,6$ до $4,4 \pm 1,3$ (t-критерий для связанных выборок - 3,1, $p < 0,5$).

Кроме того, использование изопринозина значительно влияет на показатели, характеризующие тяжесть течения аллергического ринита (в группе коморбидных пациентов, получавших инозин пранобекс значение по шкале TNSS значительно уменьшилось по сравнению с группой коморбидных пациентов, не получавших этот препарат – показатели составили $1,22 \pm 0,53$ против $2,57 \pm 0,43$, $t=1,98$, $p < 0,05$), способствует нормализации основных показателей иммунного статуса, ответственных за выраженность аллергических реакций. Было отмечено, что по мере проведения терапевтических мероприятий происходит снижение общего количества лимфоцитов. Внутрикогортное сравнение на входе в исследование и к концу периода динамического наблюдения у больных, получавших изопринозин, показало что, абсолютное количество лимфоцитов снизилось с 7535 кл/мкл до 3563,4 кл/мкл (Т-критерий Вилкоксона - 5, $p < 0,05$). Межкогортное сравнение показателей после завершения курса консервативной терапии позволило установить тот факт, что в группе пациентов, получавших лечение с изопринозином, абсолютное количество

лимфоцитов крови также достоверно снизилось (U-критерий – 2,4, $p < 0,05$), по сравнению с группой больных, в лечении которых изопринозин не был использован (3563,4 кл/мкл и 5367 кл/мкл соответственно).

Схожие изменения были характерны и для уровня иммуноглобулина класса E. При внутригортном сравнении исходный уровень IgE крови до начала лечения изопринозином составил 178,15 МЕ/мл, в конце периода динамического наблюдения этот показатель составил 137,09 МЕ/мл (T-критерий - 17, $p < 0,05$).

Межгортное сравнение, проведенное после завершения курса консервативной терапии, показало, что в группе пациентов, получавших лечение изопринозином уровень IgE крови был 137,09 МЕ/мл. Если же лечение проводили без изопринозина, это показатель составил 154,18 МЕ/мл (U-критерий – 1,1, $p < 0,05$).

Еще одной моделью для изучения возможностей узловой (HUB) терапии у пациентов с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями является группа больных с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом. Изучение клинко-иммунопатологических параллелей в ходе лечения этой группы больных (описаны ранее в этой подглаве), показывает, что используемый при этом метотрексат в достаточной степени отвечает принципам рациональной олиготерапии. Плейотропный эффект этого препарата, направленный на снижение степени повреждения тканей органов мишеней (верхние дыхательные пути и суставы), в основном обусловлен полиглутамированными метаболитами (снижение синтеза провоспалительных и стимулирование синтеза противовоспалительных цитокинов), а также воздействием через эпигенетические механизмы (уменьшение экспрессии гена фермента ДНК-метилтрансферазы, участвующего в процессах метилирования ДНК) на клеточные и гуморальные звенья иммунитета.

При этом варианте узловой (HUB) терапии немедленная оперативная и тактическая (вторичная) цели лечения достигаются за счет реализации описанных выше противовоспалительных механизмов, а то влияние, которое метотрексат оказывает на иммунопатологические процессы, позволяет также достигать первичной стратегической цели по улучшению общего прогноза течения заболеваний.

Ещё одним методом лечения, который должен быть проанализирован с точки зрения возможностей узловой (HUB) терапии, является аллергенспецифическая терапия (АСИТ). О ключевой значимости этой методики в лечении иммуноопосредованных заболеваний свидетельствует тот факт, что сама АСИТ является единственным патогенетическим методом лечения заболеваний, в основе которых лежит совокупность иммунопатологических аллергических реакций I типа. Основная суть этой узловой терапии применительно к аллергическим заболеваниям заключается в воздействии на антигенпрезентирующие и Treg-регуляторные клетки, супрессии IgE-ответа, формировании аллерген-специфической толерантности и нейтрализации основных механизмов, способствующих реализации анафилактических реакций при аллергическом рините.

В диссертационном исследовании лечение проводилось согласно утвержденным в национальных рекомендациях схемам АСИТ, зависящим от вида аллергена. Лечение проводили в два этапа: этапа достижения максимальной терапевтической дозы и этапа поддерживающей терапии.

Для сравнительной оценки эффективности АСИТ у больных с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями были сформированы две когорты больных, в которых участники были сопоставимы по основным параметрам сравнения. Исходя из возможности стратификационного распределения, в первой когорте - 39 % (n=384 из 982) от общего количества участников диссертационного исследования – пациентам проводилась АСИТ, во второй когорте - 47 % (n=457 из 982) - больные получали базисную терапию аллергического ринита. Необходимо отметить, что при проведении данной части исследования были исключены 14 % (n=141 из 982) больных с абсолютными противопоказаниями к АСИТ.

В проведенном исследовании была подтверждена клинико-лабораторная эффективность обоих вариантов лечения. Вместе с тем, было показано, что при долгосрочном лечении (более 1 года) в случае применения АСИТ количество обращений по поводу ухудшения состояния сократилось с $7,3 \pm 1,5$ до $3,3 \pm 1,1$ раз (t-критерий для связанных выборок -11,1, $p < 0,05$), а при проведении базисного лечения

и с $7,3 \pm 1,5$ до $4,9 \pm 1,5$ (t-критерий для связанных выборок - 17,7, $p < 0,05$); проведенный статистический анализ подтверждает значимость определяемых различий в количестве обращений за медицинской помощью. Кроме того, было отмечено, что назначение АСИТ значимо и в большей степени, чем базисная терапия, уменьшает тяжесть течения коморбидного аллергического заболевания. Также было показано, что и АСИТ, и базисная терапия способствуют нормализации показателей клеточного иммунитета. Вместе с тем, межкогортный статистический анализ показал, что в группе больных, получавших АСИТ, популяции CD16+-клеток и CD22+ лимфоцитов в большей степени стремятся к уровню референсных значений, по сравнению с больными, пролеченными с помощью базисной терапии. Для CD16+-клеток этот показатель составил 683 против 886 (U-критерий - 0, $p < 0,05$), для CD22+ лимфоцитов - 721 против 818 (U-критерий - 2.3, $p < 0,05$).

Несмотря на безусловные преимущества патогенетического метода лечения иммуноопосредованных аллергических заболеваний, при проведении АСИТ нами было отмечено, что узловатая (HUB) терапия может быть и причиной ятрогенной коморбидности. Это явление относится к группе больных, у которых при АСИТ были выявлены признаки развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

При исследовании тиреоидного статуса в процессе АСИТ не было выявлено выраженных различий в показателях, характеризующих функцию щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4), хотя и было отмечено, что в процессе патогенетического лечения имеет место незначительные повышения уровней ТТГ и Т3, при одновременном снижении количества Т4 в сыворотке крови.

При использовании одного аллергена уровень ТТГ составил 1,74 мкМЕ/мл, двух аллергенов - 1,16 мкМЕ/мл и трех аллергенов - 1,25 мкМЕ/мл. Статистический анализ трех несвязных количественных непараметрических выборок показал, что эти различия в количестве ТТГ в сыворотке крови являлись статистически не значимыми (H-критерий - 14,85, $p > 0,05$) и не превышали границы нормы. Количество Т3 в сыворотке крови при использовании для АСИТ одного аллергена составило 3,1 пг/мл, двух аллергенов - 2,94 пг/мл и при использовании трех аллергенов - 2,97 пг/мл. Эти различия в трех группах больных были статистически не значимы

(Н-критерий – 15,62, $p > 0,05$) и укладывались в референсные значения нормы. Значение уровня Т4 при использовании для АСИТ одного аллергена составило 0,73 нг/дл, двух аллергенов – 0,96 нг/дл и при использовании трех аллергенов – 0,82 нг/дл. (Н-критерий – 18,93, $p > 0,05$). Статистически эти показатели в целом укладывались в уровни референсных значений.

Более существенным является обнаружение того факта, что в процессе проведения первого курса АСИТ у ряда больных с аллергическим ринитом отмечались динамические изменения показателя значения АТ к ТГ и АТ к ТПО в сыворотке крови, которые зависели от интенсивности сенсibilизации и количества аллергенов, применяемых при АСИТ.

При использовании одного или двух аллергенов уровень АТ к ТГ в сыворотке крови колебался в значительных пределах, но в зоне референсных значений. При применении одного аллергена значение АТ к ТГ составило 5,3 МЕ/мл. При использовании двух аллергенов этот показатель обладал еще большей вариабельностью – 1,9 МЕ/мл. Однако уровень АТ к ТГ не превышал верхнюю границу нормы (до 40 МЕ/мл). В случае применения трех этиологически значимых аллергенов было отмечено статистически подтвержденное (Н-критерий – 9,3, $p < 0,05$) увеличение уровня антител к тиреоглобулину до 29,1. Также необходимо отметить, что примерно у трети больных (36 % $n = 27$ из 76) этот показатель стал превышать верхнюю границу нормы.

Аналогичные изменения были отмечены и по отношению к уровню антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови. При использовании трех и более этиологически значимых аллергенов у 43% ($n = 33$ из 76) имело место повышение уровня АТ к ТПО выше значения 35 МЕ/мл, что свидетельствует о возможных рисках АСИТ, которые необходимо учитывать в ходе патогенетического лечения у больных с риском развития аутоиммунного тиреоидита.

Также необходимо отметить, что полученные лабораторные данные коррелируют с регистрируемыми при ультразвуковом исследовании изменениями размеров и структуры щитовидной железы. У пациентов с достоверным увеличением уровня АТ к ТГ и АТ к ТПО выше референсных значений отмечается увеличение

размеров щитовидной железы и изменения структуры в виде чередования гипо- и гиперэхогенных участков в ткани щитовидной железы и формирования «тяжей» фиброза.

Считаем, что пациенты с аллергическим ринитом, которым назначается АСИТ, исходно имеют как минимум один фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита в виде дисбаланса иммунной системы, обусловленного гиперпродукцией IgE. У выделенной нами группы пациентов, угрожаемых по развитию аутоиммунного тиреоидита (это пациенты зрелого возраста, как правило, женщины, старше 45 лет, у которых выявлено три и более причинно-значимых аллергенов), представляется абсолютно оправданным в ходе проведения АСИТ проводить детальную оценку тиреоидного статуса, а не ориентироваться только на отсутствие типичных клинических признаков синдромов тиреоидной дисфункции (тиреотоксикоз, гипотиреоз) и отсутствие отягощенного анамнеза по заболеваниям щитовидной железы.

Такие больные требуют особого внимания, как со стороны врачей нескольких специальностей, поскольку в процессе узлового патогенетического лечения аллергических заболеваний нельзя исключить вероятность снижения функции щитовидной железы с развитием гипотиреоза, который может потребовать целенаправленной коррекции. Предпочтительным является использование не более двух этиологически наиболее значимых аллергенов. При использовании трех и более аллергенов необходим целенаправленный динамический контроль состояния тиреоидного статуса и, при необходимости, уменьшение количества аллергенов, используемых для аллергенспецифической терапии. При выявлении достоверного увеличения уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе возможно завершение АСИТ и проведение дальнейшего лечения пациентов в рамках базисной терапии.

Выводы

1. Проведение аналитического научного исследования (систематического обзора) доказало возможность и целесообразность использования в качестве заболевания - модели коморбидной иммуноопосредованной патологии у пациентов терапевтического профиля аллергического ринита.

2. Основными особенностями, характеризующими сочетание у пациентов двух иммуноопосредованных заболеваний (аллергического ринита и тиреоидной патологии), явились подтвержденные корреляционные связи между уровнями неспецифических показателей активации иммунной системы (иммуноглобулины классов А,М,С) и специфических показателей активации аутоиммунитета (антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе), а именно, положительная прямая корреляция высокой степени (0,87) между уровнем IgA и Ат к ТПО и отрицательная обратная связь (-0,5) между уровнем IgM и уровнем Ат к ТГ у пациентов с АИТ без нарушения функции, а также положительная прямая корреляция средней степени (0,61) между уровнем IgA и суммарным количеством иммуноглобулинов всех классов (IgA, IgM, IgG) и Ат к ТГ и отрицательная обратная связь (-0,63) между уровнем IgG и уровнем Ат к ТПО у пациентов с АИТ, гипотиреозом.

3. Среди пациентов с сочетанием двух иммуноопосредованных заболеваний (аллергического ринита и тиреоидной патологии) отмечено наличие значимых и статистически достоверных различий уровня антител к ТГ и ТПО в разных возрастных группах. У пациентов молодого возраста значение Ат к ТГ составило 1,1 (0,7-1,4) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 4,5 (3,7-5,0) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$); у пациентов молодого возраста значение Ат к ТПО составило 5,6 (4,6-6,3) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 8,4 (7,2-8,9) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$).

4. Назначение пациентам с сочетанием двух иммуноопосредованных заболеваний (аллергического ринита и тиреоидной патологии) АСИТ может оказать значимое влияние на тиреоидный статус – отмечено влияние АСИТ на динамику ТТГ, а также на уровень Ат к ТГ и Ат к ТПО. Увеличение уровня антител к тиреоглобу-

лину и тиреоидной пероксидазе находится в прямой зависимости от количества аллергенов, используемых для АСИТ. В случае применения трех этиологически значимых аллергенов было отмечено статистически достоверное (Н-критерий – 9,3, $p < 0,05$) увеличение уровня антител к тиреоглобулину до 29,1 (20-57). Также необходимо отметить, что примерно у трети больных (36 % $n = 27$ из 76) этот показатель превышал верхнюю границу нормы.

5. Основной мерой профилактики прогрессирования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в условиях патогенетического лечения сопутствующей иммуноопосредованной патологии является снижение аллергенной нагрузки (использование не более двух аллергенов) и мониторинг параметров тиреоидного статуса.

6. При первичном обследовании больных, направляемых в специализированную клинику-диагностическую поликлинику смежными специалистами, проведение патогенетического лечения возможно у большинства пациентов (86 %, $n = 841$ из 982). Однако у 14 % больных ($n = 141$ из 982) с ревматоидным артритом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и крапивницей, ассоциированной с наличием хеликобактерной инфекции, определяются абсолютные противопоказания для проведения АСИТ в полном объеме, что ограничивает возможности лечения рамками базисной терапии.

7. Эффективность стандартной базисной фармакотерапии аллергического ринита с использованием топического кортикостероидного и системного антигистаминного препарата последнего поколения в условиях наличия противопоказаний для назначения АСИТ подтверждается уменьшением количества больных со средне-тяжёлым вариантом течения с 70 % ($n = 49$ из 70) до 52 % ($n = 34$ из 65) и возрастанием количества пациентов с легким вариантом течения заболевания с 30 % ($n = 21$ из 70) до 48 % ($n = 31$ из 65) ($p < 0,05$), уменьшением значения по шкале TNSS с $1,1 \pm 0,12$ до $0,81 \pm 0,08$ ($t = 2,01$, $p < 0,05$), а также достоверным уменьшением количества обращений за медицинской помощью с жалобами на проявления аллергического ринита с $3,4 \pm 1,1$ до $0,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) в группе сравнения.

8. В группе пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью в виде сочетания ревматоидного артрита и аллергического ринита отмечается достоверно большее количество пациентов с легким течением ринита - 30 % (n=21 из 70) против 2 % (n=21 из 982) в группе сравнения (X^2 136,41, $p<0,05$). Данный факт может объясняться системным иммуносупрессивным действием препаратов, используемых в лечении ревматоидного артрита. Таким образом, назначение пациентам с иммуноопосредованной патологией базисной терапии основного заболевания улучшает течение аллергического ринита и может являться примером «позитивной» узловой Hub-терапии (воздействие на одно заболевание улучшает течение другого патологического состояния).

9. Фенотип пациента, страдающего коморбидной патологией, представленной сочетанием респираторного заболевания верхних дыхательных путей, ассоциированного с Эпштейн-Барр вирусной инфекцией, и аллергического ринита, клинически характеризуется достоверно более тяжёлым течением аллергического ринита (тяжелый ринит отмечен в 59% наблюдений (n=25 из 43) в группе коморбидных пациентов против 38% (n=372 из 982) в основной группе (различия значимы, $X^2 = 5,51$, $p<0,05$); более выраженной реактивностью кожи при проведении кожных специфических проб ($4 \pm 0,8$ «креста» против $2,1 \pm 0,3$ «креста» в контрольной группе), более значимыми изменениями лабораторных показателей, характеризующих иммунопатологическую направленность патологического процесса.

10. Основными лабораторными маркерами, характеризующими сочетание аллергического ринита и ринофарингита, ассоциированного с ВЭБ-инфекцией, являются достоверное увеличение количества лимфоцитов крови - 9890,9 кл/мкл против 4981 кл/мкл ($p<0,05$), преимущественно за счёт CD16+ и CD22+ с достоверным же увеличением количества CD22+-лимфоцитов - 1005 кл/мкл против 603 кл/мкл ($p<0,05$); круглогодичная эозинофилия в сочетании с существенным увеличением уровня ECP – до 45,5 против 36,6 нг/мл, $p<0,05$ и достоверное повышение уровня IgE общего - 202,25 против 150,3 МЕ/мл ($p<0,05$).

11. Курсовое назначение препарата инозин пранобекс, помимо непосредственного воздействия на этиологическую составляющую (элиминация ВЭБ, подтвержденная методом ПЦР) позволяет воздействовать на большинство вышеуказанных маркеров коморбидного патологического процесса. Так, после курса лечения наблюдается значимое уменьшение уровня лимфоцитов крови по сравнению с исходными значениями (3563,4 кл/мкл и 7535 кл/мкл соответственно, $p < 0,05$), а также по сравнению с показателем уровня лимфоцитов в группе пациентов, не получавших лечение изопринозином (3563,4 кл/мкл против 5367, $p < 0,05$); уменьшение уровня эозинофилии до 5,48, $p < 0,05$, и уровня ECP - 28,8 нг/мл против 45,5 нг/мл до начала лечения, $p < 0,05$; уменьшение уровня IgE в основной группе - 137,09 МЕ/мл против 178,15 МЕ/мл ($p < 0,05$), а также по сравнению с показателем уровня IgE в группе пациентов, не получавших лечение изопринозином (137,09 МЕ/мл против 154,18 МЕ/мл, $p < 0,05$). Таким образом, применение в коррекции данного варианта коморбидности препарата с противовирусным и иммуномодулирующим действием можно расценивать как пример узловой (HUB) терапии.

12. В результате проведения исследования с использованием собственных данных в условиях иммуноопосредованной коморбидности описано формирование комплексных разнонаправленных многофакторных синдромов в широком диапазоне (от взаимного отягощения до взаимной нейтрализации).

13. В изучаемых группах больных показана возможность применения в качестве узловой HUB-терапии базисной терапии ревматоидного артрита в группе коморбидных пациентов с сочетанием РА и АР; комплексной эрадикационной терапии в группе пациентов с крапивницей, ассоциированной с заболеваниями ЖКТ; препаратов инозина пранобекса в группе пациентов с хроническими респираторными вирусными инфекциями.

Практические рекомендации

1. Коморбидный аллергический ринит у пациента с терапевтической патологией необходимо рассматривать как значимое коморбидное заболевание, клиническая картина которого может изменяться под воздействием лечения основного заболевания и лечение которого, в свою очередь, может оказывать существенное влияние на течение основного заболевания.

2. Необходимо обеспечить особое внимание со стороны врача терапевта, эндокринолога, аллерголога, при проведении АСИТ у больных с полисенсibilизацией к различным аллергенам и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы либо риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

3. При проведении аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом с поливалентной сенсibilизацией для профилактики аутоиммунного тиреоидита необходимо контролировать состояние тиреоидного статуса. При повышении уровня определенных показателей тиреоидного статуса, а именно, тиреотропного гормона, антител к тиреоидной пероксидазе, антител к тиреоглобулину выше референсных значений необходимо прекратить проведение аллергенспецифической терапии и использовать базисное лечение без патогенетического воздействия на звенья аллергической реакции.

4. При наличии даже незначительных респираторных жалоб у больных ревматоидным артритом необходимо исключать наличие коморбидного аллергического ринита, поскольку назначение базисной иммуносупрессивной терапии пациентам с ревматоидным артритом может маскировать проявления аллергического ринита. С целью дифференциальной диагностики между внесуставными проявлениями РА и самостоятельным коморбидным аллергическим заболеванием необходимо выполнять риноцитограмму.

5. Для улучшения результатов лечения больных с респираторными вирусными заболеваниями верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом обще-

принятые схемы лечения заболевания целесообразно дополнять назначением комплексных препаратов с иммуномодулирующим и противовирусным механизмом действия (инозин пранобекс).

6. При лечении аллергического ринита в условиях иммуноопосредованной коморбидности предпочтительным методом терапии является АСИТ. Противопоказаниям к проведению патогенетического лечения определяются у пациентов с ревматоидным артритом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и крапивницей ассоциированной с хеликобактерной инфекцией.

7. Необходимо как можно раньше начинать диагностику и лечение синдромных заболеваний у пациентов молодого возраста, поскольку дальнейшая реализация клинических фенотипов этих комплексных синдромов делает возможным переход коморбидности на более «тяжелый» уровень.

8. При выборе лечебной тактики в условиях иммуноопосредованной коморбидности следует учитывать возможность как позитивного, так и негативного воздействия медикаментозной терапии на течение иммуноопосредованных коморбидных заболеваний.

Список сокращений

АР – аллергический ринит

АР + ВЭБ – аллергический ринит в сочетании с вирусом Эпштейн Барр

АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ к ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

АЦПП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВЭБ – вирус Эпштейн Барр

ГУЗ – государственное учреждение здравоохранения

ДТЗ – диффузно-токсический зоб

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КДЛ – клиничко-диагностическая лаборатория

ЛИС – лабораторная информационная система

ЛПУ – лечебно профилактические учреждения

МЗ РФ – министерство здравоохранения Российской Федерации

МИАС – медицинская информационная сеть

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОСТ – отраслевой стандарт качества

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Т3 – трийодтиронин

Т4 - тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ФЧ – фагоцитарное число

ФП – фагоцитарный показатель

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЩЖ – щитовидная железа

НР – *helicobacter pylori*

IgG – иммуноглобулин G

ЕСР- эозинофильный катионный протеин

IgM - иммуноглобулин М

IgA – иммуноглобулин А

IgE – иммуноглобулин Е

TNNSS – total non-nasal symptom score (шкала назальных симптомов)

НСТ-тест - спонтанный тест с нитросиний тетразолий

t – критерий, статистический критерий Стьюдента

F – критерий, статистический критерий Фишера

T – критерий, статистический критерий Вилкоксона (Уилкоксона)

U – критерий, статистический критерий Манна – Уитни

H – критерий, статистический критерий Краскела-Уоллиса

Список литературы

1. Аверьянов, А.Б. Ассоциация полиморфизма гена SOCS5 с аллергической бронхиальной астмой / А.Б.Аверьянов, И.И.Черкашина, С.Ю.Никулина и др. // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91. - №3. – С.27-30.
2. Аверьянов, А.Б. Полиморфизм генов SOCS5 и EGFR при бронхиальной астме /А.Б.Аверьянов, И.И.Черкашина, С.Ю.Никулина и др. // Consilium Medicum. – 2018. – Т.20. - №3. – С.45-47.
3. Адо А. Д. Общая аллергология. Изд. 2-е, переработанное и дополненное / А.Д.Адо. - М., «Медицина», 1978, с. 464 с ил.
4. Амирджанова, В.Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии. Автореф. дис. д-ра. мед. наук : 14.00.39 / В.Н. Амирджанова. – М., 2008. - 48 с.
5. Ананьева, Л.П. Мультидисциплинарные проблемы ревматологии и пульмонологии / Л.П.Ананьева // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. - №5. – С.4-9.
6. Андриевских, И.А. Коронарные вмешательства на фоне полипатий / И.А. Андриевских, О.П. Лукин, И.В. Давыдов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С.58.
7. Арефьева, А.С. Аллергия и аутоиммунитет: молекулярная диагностика, терапия и возможные механизмы развития / А.С. Арефьева, О.В. Смолдовская, А.А. Тихонов, А.Ю. Рубина // Молекулярная биология. – 2017. – Т.51. - №2. – С.227-239.
8. Арьева, Г.Т. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) / Г.Т. Арьева [и др.] // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 612–619.
9. Ахмедов, В.А. Внежелудочные проявления, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* / В.А.Ахмедов, О.В.Гаус // Клиническая медицина. – 2017. – Т.95. - №1. – С.15-22.

10. Ачех, Т.В. Аутоиммунный тиреоидит, некоторые проблемные вопросы этиологии и патогенеза / Т.В.Ачех // Материалы XXX Всероссийской научно-практической конференции. Министерство образования и науки РФ; Майкопский государственный технологический университет. – 2017. – С.5-9.
11. Бабак, С.Л. Бронхообструктивный синдром в современной практике врача терапевта / С.Л.Бабак, М.В.Горбунова, А.Г.Малявин // Терапия. – 2017. - №1(11). – С.47-53.
12. Бабахин, А.А. Иммунопатология: патогенез и диагностика аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний и иммунодефицитов / А.А.Бабахин, Шершакова Н.Н., Ласкин А.А. и соавт. // Российский иммунологический журнал.- 2014. – Т.8(17). - №3. – С.503-505.
13. Бала А.М. Современный возможности лабораторной аллергодиагностики / А.М.Бала, А.Б.Клещенко, Ю.В.Чурсинова // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т.П. - №1. – С.56-61.
14. Балановская, Е.В. Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине / Е.В. Балановская [и др.] // Генетика. 2016. – № 12. – С. 1371–1387.
15. Балановский, О.П. Эколого-генетический мониторинг в популяциях человека: гетерозиготность, гаплотипическое разнообразие мтДНК и генетический груз / О.П. Балановский [и др.] // Генетика. - 2011.- Т.47. - №11. - С.1523–1535.
16. Белан, Э.Б. Аллергенспецифическая иммунотерапия как метод лечения аллергических заболеваний / Э.Б.Белан // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т.13. - №1. – С.6-14.
17. Белан, Э.Б. Аллергический ринит: Современные подходы к диагностике и лечению /Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова// Лекарственный вестник. - 2017. - Т. 11. - № 3 (67). - С. 3-10.
18. Бельтюков, Е.К. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области / Е.К. Бельтюков, К.П. Братухин //Доктор.Ру. - 2015. - № 7 (108). - С. 11-14.

19. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности [Текст]: монография / Ф.И. Белялов – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2013. – 297 с.
20. Белялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И. Белялов // Клиническая медицина. – 2009. -№ 12. – С. 69–71.
21. Биличенко Т.Н. Динамика качества жизни больных аллергическим ринитом при лечении в соответствии с рекомендациями ARIA, 2001 / М.Ф. Балдуева, Т.Н. Биличенко // Аллергология и иммунология.- 2006. - том 7. - №3. – С. 282.
22. Бодня, А.С. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом / А.С.Бодня, Н.М.Ненашева, Г.В.Андренова и др. // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19. - №3. – С.101-108.
23. Бодня, О.С. Достижение контроля симптомов сезонного аллергического ринита: результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования антигистаминных препаратов второго поколения /О.С. Бодня [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017. - № 14(2). – С. 37-46.
24. Бойченко, М.Н. Роль микроРНК в развитии герпесвирусных инфекций / М.Н.Бойченко, Е.В.Буданова, О.В.Сергеев и др.// Инфекционные болезни. – 2018. – Т.16. - №4. – С.75-78.
25. Бордин, Д.С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике / Д.С.Бордин, И.Н.Войнован, С.В.Колбасников и др. // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90. - №12. – С.133-139.
26. Борисов, А.И. Распространенность клинических проявлений аллергического ринита среди жителей г. Уфы. / А.И. Борисов [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. - 2015. - № 2 (8). - С. 55-56.
27. Брагина Е.Ю. Генетика синтропии «атопический марш» / Е.Ю.Брагина, М.Б.Фрейдин, В.П. Пузырёв // Сибирский научный медицинский журнал. - 2020. – Т.40. - №5.- С.4-17.
28. Будневский, А.В. Особенности терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом в амбулаторных условиях / А.В. Будневский, Ю.Г.

Жусина, Н.Б. Лабжания // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2016. - Т. 19. - № 3. - С. 82-90.

29. Бурлакова, А.С. Основные маркеры аутоиммунных ревматических болезней и их интерпретация / А.С.Бурлакова, В.В.Василенко, Д.Л.Виноградов// Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т.6. - №5(31). – С.5-11.

30. Васильева, М.М. Особенности ведения больных аллергическим ринитом в сочетании с ОРВИ / М.М. Васильева, В.В, Сулима // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2016. - № 1 (44). - С. 15-20.

31. Вахнина, О.А. Сезонный аллергический ринит в республике Коми / О.А. Вахнина, Р.С. Фассахов // Российский аллергологический журнал. - 2013. - № 2. - С. 19-22.

32. Вергелес, И.В. Лечение аллергического ринита в Ставропольском краевом аллергологическом кабинете / И.В. Вергелес// Вестник молодого ученого. - 2015. - Т. 9. - № 2. - С. 44-47.

33. Верзина, Ю.А. Аутоиммунный тиреоидит и проблема коморбидности / Ю.А.Верзина, Н.А.Темненко, Я.А.Краюшкина // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины». - 2018. – С.33.

34. Вёрткин, А. Л. Коморбидность / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. - 2013. - № 6. – С. 66-68.

35. Вёрткин, А. Л. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач, - 2009. - № 4. – С. 61-67.

36. Вёрткин, А. Л. Пациент с болью в суставах на амбулаторном приеме / А.Л.Вёрткин, М.М.Шамуилова, Ю.В.Седякиа. Г.Ю.Кнорринг, А.В.Носова //Лечащий врач. – 2020. - №7. – С.28-35.

37. Вёрткин, А.Л. Метаболическая терапия при коморбидной патологии / А.Л.Вёрткин, А.С.Сычева, А.В.Носова, Г.Ю.Кнорринг, Г.В.Завьялов // Медицинский алфавит. – 2020. - №19. – С.19-23.

38. Власова, Т.В. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы /Т.В. Власова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Том 98. – № 6. – С. 1012 – 1019.
39. Воржева, И.И. Эозинофильный эзофагит и аллергический ринит с сенсибилизацией к внутрижилищным аллергенам как коморбидные заболевания / И.И. Воржева [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № 2. - С.19-22.
40. Гаджимирзаев, Г.А. Современные представления по тактике лечения аллергического ринита и риносинусита, ассоциированных с бронхиальной астмой. Аналитический обзор и собственный опыт / Г.А. Гаджимирзаев, В.Н. Тулкин, Р.Г. Гаджимирзаева // Российская оториноларингология. - 2015. - № 4 (77). - С. 28-33.
41. Галимова, Е.С. Заболеваемость и этиология аллергического ринита в республике Башкортостан / Е.С. Галимова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. - № 5-4 (36). - С. 56.
42. Гельцер, Б.И. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии / Б.И.Гельцер, В.В.Здор, В.Н.Котельников // Клиническая медицина. – 2017. – Т.95. - №6. – С.524-534.
43. Гендлин, Г.Е. Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? / Г.Е. Гендлин, Е.Е. Рязанцева// Новости кардиологии. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 21–24.
44. Гинтер, Е.К. Медицинская генетика [Текст]: монография / Е.К. Гинтер. - М.: Медицина, 2003. - 445 с.
45. Гланц, С. Медико- биологическая статистика [Текст]: монография / С. Гланц. - М. : Практика, 1999. - 459с.
46. Голубкина, Е.В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза / Е.В.Голубкина, Б.Н.Левитан, А.Р.Умерова, Н.В.Камнева // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т.13. - №2. – С.6-16.
47. Голубкина, Е.В. Эффективность стандартной тройной антихеликобактерной терапии I линии – опыт последнего десятилетия // Л.В.Голубкина, Б.Н.Левитан, А.Р.Умерова, Н.В.Камнева / Терапия. – 2019. – Т.5. - №4(30). – С.94-102.

48. Горбунова, В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний / Горбунова, В.Н. // Экологическая генетика. -2010. -Т. 8, №. 4. -С. 39-43.
49. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины [Текст]: монография / Т. Гринхальх - М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 240 с.
50. Гудков, Р.А. Коморбидность, мультиморбидность, полипатия – три взгляда на сочетанную патологию / Р.А. Гудков, О.Е. Коновалов // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. – 2015. - №1. – С.39-45.
51. Гуртовая, М.Н. Аллергический ринит – частота встречаемости, клинические проявления и перспективы изучения / М.Н. Гуртовая // Научный обозреватель. - 2013. - № 5. - С. 83-87.
52. Гуртовая, М.Н. Причины возникновения, клиника и лечение аллергического ринита и бронхиальной астмы (краткий обзор иностранной литературы) / М.Н. Гуртовая [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 10-1. - С. 29-37.
53. Гуртовая, М.Н. Аллергический ринит и бронхиальная астма (обзор иностранной литературы) / М.Н. Гуртовая [и др.] // Sciences of Europe. - 2017. - № 12-2 (12). - С. 86-99.
54. Гущин, И.С. Аллергический ринит: пособие для врачей [Текст]: учеб.-метод. пособие: учеб. пособие для медвузов / И.С. Гущин, Н.И. Ильина, С.А. Польнер; М. : 2002. - 72 с.
55. Гущин, И.С. Клинико-Морфологические параллели изучения аллергического ринита и бронхиальной астмы / М.Ю. Гущин и др. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. - 2013. - № 29. - С. 80-89.
56. Дедов, И.И. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / И.И. Дедов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т.67. - № 12. – С.4-12.
57. Денисов, Л.Н. Курение и ревматические болезни / Л.Н. Денисов, В.А. Насонова // Научно - практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 47–51.

58. Долина, И.В. Аллергический ринит. Особенность течения и терапии у беременных / И. В. Долина // Медицинский журнал. - 2017. - № 1 (59). - С. 4-8.
59. Дробик, О.С. Место антигистаминных препаратов в лечении сезонного аллергического ринита / О.С. Дробик // Рос. аллергологический журн. – 2005.- №2. - С.92-99.
60. Дубатова, И.В. Коморбидность тревожно-депрессивных расстройств и общесоматической патологии / Дубатова И.В., Воякина В.Г., Лепявка С.В. [и др.] // Главный врач Юга России. – 2019. - №4 (68). – С.52-55.
61. Егорова, Е.В. Структура коморбидности и качество жизни пациентов с ревматоидным артритом / Е.В.Егорова, Н.М.Никитина, А.П.Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т.57. - №3. – С.374-375.
62. Ефремова, Е.В. Коморбидность и приверженность к лечению при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, И.А. Сабитов // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2013. - Т.14, №1. - С, 40- 46.
63. Желтова, А.А. Особенности иммунного статуса детей при ассоциации аллергического ринита и Эпштейн-Барр вирусной инфекции / А.А. Желтова, Э.Б.Белан, Т.Л.Садчикова [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2016. - Т. 10(19). - №2(1). - С. 285-287.
64. Жукова, Н.Н. Аллергический ринит – на стыке двух специальностей / Н.Н. Жукова // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии сборник научных работ научно-практической конференции. - 2017. - С. 126-129.
65. Зайков, С.В. Аллергический ринит и эозинофильный эзофагит как возможные коморбидные заболевания / С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.А. Варицкая // Педиатрия. Восточная Европа. - 2016. № 3 (15). - С. 462-473.
66. Зайнетдинова, Г.М. Провокационные тесты в диагностике сочетанных форм бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / Г.М. Зайнетдинова // Практическая медицина. - 2016. № 7 (99). - С. 45-48.
67. Зарипова, Т.Н. Новый подход к лечению больных с бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова,

М.А. Синягина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2013. - Т. 90.- № 5. - С. 23-28.

68. Зарипова, Т.Н. Взаимосвязь клинических проявлений заболевания и маркеров воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом / Т.Н. Зарипова [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2014. - Т. 13. - № 3. - С. 43-47.

69. Здитовецкая, Н.А. Респираторная карта Москвы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / Здитовецкая Наталия Александровна - М., 1998. - 24 с.

70. Знаменская, Л.К. Динамика заболеваемости аллергическим ринитом у взрослого населения республики Крым в период с 2011 по 2015 гг. / Л.К. Знаменская, Н.А. Шадчнева, Г.Н. Паневская // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20. - №3(неназ). – С. 75-79.

71. Зубченко, С.А. Респираторная аллергия и герпесвирусные инфекции 4-го и 6-го типов. / С.А.Зубченко, М.П.Ломиковская, В.В.Чопяк // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т.15. - №2. – С.69-70.

72. Иванова Н. М., Цыбиков Н. Н., Сормолотова И. Н. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока / Н.М. Иванова, Н.Н. Цыбиков, И.Н. Сормолотова// Вестник дерматологии и венерологии.- 2018.-Т.94.-№2. – С. 27–32.

73. Иванова, Н.А. Аллергический ринит и бронхиальная астма как коморбидные состояния / Н.А. Иванова, Н.Г. Машукова, В.А. Ревякина // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2013. - № 4. - С. 41-44.

74. Иванова, Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей / Н.А. Иванова // Медицинский совет. - 2014. - № 6. -С. 54-58.

75. Иванова, О.Н. Анализ заболеваемости аллергическим ринитом среди детей республики САХА (Якутия) / О.Н. Иванова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. - 2017. - № 3 (08). - С. 12-16.

76. Измайлович М.Р. Эозинофильный катионный белок у пациентов с аллергическими ринитами / М.Р.Измайлович, М.А.Газалиева, Н.Е.Глушкова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2020. – Т.22. - №1. – С.39-47.
77. Ильина, Н.И. Аллергопатология в различных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований: автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.03.09 / Ильина Наталья Ивановна. - М., 1996.- 24 с.
78. Ильина, Н.И. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция / Н.И. Ильина, Г.О. Гудима // Цитокины и воспаление. 2005. - Т. 4, № 3. - С. 42-45.
79. Ильина, Н.И. Иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Объединяющая концепция / Н. И. Ильина, Г. О. Гудима // Рос. аллергол. журн.- 2005. - №1. - С.3-6.
80. Ильина, Н.И., Польшнер С.В. Круглогодичный аллергический ринит / Н.И. Ильина, С.В. Польшнер // Consilium Medicum. – 2001. - Т.3. - № 8. – С. 384-393.
81. Ильина, Н.И. Терапевтическая сопоставимость препаратов Дезринит и Назонекс® в решении вопросов контроля симптомов аллергического ринита. Результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах / Н.И. Ильина [и др.] //Российский аллергологический журнал. – 2016. - № 3. – С. 65-74.
82. Караулов, А.В. Антигистаминные препараты с позиции доказательной медицины: выбор препаратов при сезонном аллергическом рините / А.В. Караулов // Российский аллергологический журнал. - 2013. - № 2. - С. 43-49.
83. Кирдеева, А.И. Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом / А.И. Кирдеева, С.Я. Косяков // Consilium Medicum. - 2017. - Т. 19. - № 3. - С. 91-94.
84. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита [Электронный ресурс] : Режим доступа : http://nrcki.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf [дата обращения 30. 01. 2018].

85. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита «Ассоциация ревматологов России» [Электронный ресурс]: Режим доступа: [http://pharm-spb.ru/docs/lit/Revmatologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20revmatoidnogo%20artrita%20\(ARR,%202013\).pdf](http://pharm-spb.ru/docs/lit/Revmatologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20revmatoidnogo%20artrita%20(ARR,%202013).pdf) [дата обращения 30. 01. 2018].
86. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. [Электронный ресурс]: Режим доступа: http://endoinfo.ru/guidelines/rus_ait.pdf [дата обращения 30. 01. 2018].
87. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни [Электронный ресурс]: Режим доступа: http://www.gastro.ru/userfiles/R_язвенная_болезнь.pdf [дата обращения 30. 01. 2018].
88. Клинические рекомендации. Простой герпес у взрослых [Электронный ресурс]: Режим доступа: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Herp_simp_adult.pdf [дата обращения 30. 01. 2018].
89. Климов, В.В. Кожа как универсальный орган для исследования цитокинов при бронхиальной астме, аллергическом рините и атопическом дерматите / В.В. Климов [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № S1. - С. 44-46.
90. Козаренко, Е.А. Современное комплексное лечение пациентов с искривлением перегородки носа при наличии аллергического ринита и бронхиальной астмы / Е.А. Козаренко [и др.] // Материалы XIX съезда оториноларингологов России 2016. - С. 467-468.
91. Козаренко, Е.А. Эффективность лечения аллергического ринита у больных с искривлением перегородки носа / Е.А. Козаренко [и др.] // Российская ринология. - 2014. - Т. 22. - № 2. - С. 7-8.
92. Козлов, В.С. Аллергический ринит с точки зрения доказательной медицины / В.С. Козлов, И.Л. Лазаревич // Медицинский совет.- 2013. - № 2-2. - С. 98-102.

93. Козулина, И.Е. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных / И.Е. Козулина, О.М. Курбачева, Н.И.Ильина // РАЖ. – 2014. - № 3. - С.3 – 10.
94. Козулина, И.Е. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита / И.Е. Козулина, К.С. Павлова, Н.И.Ильина // Российский аллергологический журнал. 2016. - № 6. - С. 63-69.
95. Конищева А.Ю. Патогенетические аспекты персистенции латентной герпесвирусной инфекции у больных бронхиальной астмой / А.Ю.Конищева, В.Б.Гервазиева // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т.18. - №1. – С.29-33.
96. Коровкина, Е.С. Стандартные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита / Е.С. Коровкина, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина // Рос. аллергологический журн. - 2005. - № 3. - С. 21-26.
97. Костенко, Д.Ю. Сложности диагностики «конкурентных» процессов: системная красная волчанка у пациента с современной коморбидностью. Клинический случай / Д.Ю.Костенко, И.В.Хелимская // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т.8.- №3(41). – С.237-242.
98. Крылов, А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний /А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000.– № 1. – С. 56-63.
99. Кукес, В.Г. Персонализированная медицина в клинике внутренних болезней / В.Г.Кукес, В.Ф.Маринин, Ю.В.Олефир и др. // Клиническая медицина. – 2017. – Т.95. - №3. – С.197-200.
100. Курбачева, О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов / О.М.Курбачева, К.С.Павлова, М.А.Галицкая // Российский аллергологический журнал. - 2017. - Т. 14. - № 1. - С. 24-32.
101. Курбачева, О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов / О.М.Курбачева, К.С.Павлова, М.А.Галицкая // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т.14. - №1. - С.24-32.

102. Курбачева, О.М. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит: одна болезнь – две клинические формы./ О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. - 2015. - № 3. - С. 22-29.

103. Курбачева, О.М. Клинические противопоказания к АСИТ / О.М.Курбачева, К.С.Павлова, М.А.Галицкая // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т.14. - №2.- С.10-21.

104. Кустов, Д.Ю. Уровень антитиреоидных аутоантител в динамике развития индуцированного аутоиммунного тиреоидита / Д.Ю.Кустов, И.В.Кокина, А.С.Косторев, Е.В.Сивенкова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т.28. - №4. – С.364-366.

105. Куценко, М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / М.А. Куценко, А.Г. Чучалин // РМЖ. – 2014. – № 5. – С. 389. [Электронный ресурс]: режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Paradigma_komorbidnosti_sintropiya_HOBL_i_IBS/ [дата обращения 24. 07. 2018].

106. Кучерова А.А., Победенная Г.П. Современные представления об аллергических ринитах и конъюнктивитах, месте фенкарола в их лечении / А.А. Кучерова, Г.П. Победенная // Оториноларингология. Восточная Европа. 2015. - № 2 (19). - С. 94-101.

107. Лазебник, Л.Б. Генез полиморбидности / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов В.Н. // Клиническая геронтология. -2001.-№1-2. С3-5.

108. Лазебник, Л.Б. Старение и полиморбидность / Л.Б. Лазебник // Consilium Medicum .-2005.- Т7-.№12.

109. Лисин, В.К. Особенности микрофлоры кишечника больных с сочетанным течением псориаза и аллергического ринита / В.К. Лисин, А.С. Нестеров, А.В. Нестерова // В сборнике: Год здравоохранения: перспективы развития отрасли. Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. - 2016. - С. 256.

110. Лопатин, А.С. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире / А.С. Лопатин, Н.Д. Чучуева // Российский аллергологический журнал. - 2013. - № 2. - С. 3-11
111. Лусс, Л.В. Основные причины и факторы формирования иммунных дисфункций у человека и современные подходы к их коррекции / Л.В.Лусс, Н.И.Ильина, А.Е.Шульженко, Е.В.Назарова, Н.В.Шартанова, О.И.Сидорович // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т.2. - №2. – С.82-92.
112. Лусс, Л.В. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит: механизм взаимодействия и тактика лечения / Л.В. Лусс, О. И. Сидорович // Астма и аллергия. - 2015. - № 1. С. 31-34.
113. Лусс, Л.В. Барьерные методы в лечении аллергического ринита в зимний период / Л.В. Лусс, Е.В. Назарова // Эффективная фармакотерапия. - 2015. - № 20. - С. 10-14.
114. Маев, И.В. Helicobacter pylori и экстрагастроуденальные заболевания: доказанные факты и предположения / И.В.Маев, И.Г.Бакулин, С.А. Курилович, Н.В.Бакулина [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т.7.- №3.- С.45-59.
115. Маляр, К.В. Проблемы своевременной диагностики и учета распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в Челябинской области / К.В. Маляр, М.В. Пешикова, М.Г. Москвичева // Южно-Уральский медицинский журнал. - 2014. - № 1. - С. 30-33.
116. Манжос, М.В. Результаты пыльцевого мониторинга и особенности течения сезонного аллергического ринита в г. Самаре / М.В. Манжос [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2014. - № 2. - С. 32-36.
117. Мачарадзе, Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE / Д.Ш.Мачарадзе // Педиатрия. – 2017. – Т.96. - №2. – С.121-127.
118. Механизмы критического анализа Critical Appraisal tools [Электронный ресурс] : режим доступа : <http://www.cebm.net/blog/2014/06/10/critical-appraisal/> [дата обращения 30. 01. 2018].

119. Минаева, Н.В. Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования / Н.В. Минаева, Д.М. Ширяева // Вопросы современной педиатрии. - 2015. - № 14 (4). - 483-488.
120. Митрофанов, И.М. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней / И.М.Митрофанов, Ю.Н.Николаев, Н.А.Долгова, Т.И.Поспелова // Клиническая медицина.- 2013. - Т. 91. - № 6. - С.26-29.
121. Модуль аллергический ринит [Электронный ресурс] : режим доступа : <http://www.raaci.ru/> <http://www.raaci.ru/AR.pdf> [дата обращения 30. 01. 2018].
122. Моисеев, С.В. Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита / С.В.Моисеев, П.И.Новиков., Н.В.Чеботарев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т.29. - №1. – С.53-60.
123. Мокроносова, М.А. Терапевтический эффект препарата Аква Мария Эктоин у больных с аллергическим интермиттирующим ринитом / М.А. Мокроносова [и др.] // Российская оториноларингология. - 2017. - № 2 (87). - С. 142-148.
124. Морозова, С.В. Аллергический ринит: современный взгляд на проблему диагностики и лечения / С.В. Морозова // РМЖ. - 2015. - Т. 23. - № 9. - С. 492-495.
125. Муравьев, Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита / Ю.В.Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56. - №3. – С.356-362.
126. Мустафаев, Д.М. Аллергический ринит с позиции врача-оториноларинголога / Д.М. Мустафаев // Астма и аллергия. - 2017. - № 1. - С. 8-13.
127. Надаль-Гинард К. Когда одно мешает другому — коморбидность на злобе дня. / К. Надаль-Гинард // Новая медицина тысячелетия. – 2012. - № 6. - С. 22–24.

128. Надей, Е.В. Возможности достижения контроля коморбидной атопической бронхиальной астмы / Е.В.Надей, В.И.Совалкин, Г.И.Нечаева, Д.В.Турчанинов //Терапия. – 2018. - №3(21). – С.85-90.

129. Назарова, Е.В. Новые возможности комбинированной терапии аллергического ринита в условиях реальной клинической практики / Е.В.Назарова // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т.16. - №1. – С.85-89.

130. Насонов, Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №53(5s). - С. 64-76

131. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы / Е.Л.Насонов, А.М.Лиля // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91. - №5. – С.4-7.

132. Насунова А.Ю. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание / Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. // Российский аллергологический журнал. - 2019. – Т.16. - № 3. - С.35-45.

133. Наумова, Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А. Наумова, О.Н Осипова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.; [Электронный ресурс]: Режим доступа: www.science-education.ru/ru/article/view?id=25301 : [дата обращения 30. 01. 2018].

134. Недогода, С.В. Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума / С.В. Недогода // Артериальная гипертензия. – 2006. - № 4. – С. 336 – 342.

135. Ненашева Н.М. Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики / Н.М. Ненашева, Н.В.Шартанова, А.Ю.Овчинников и соавт. // Российский аллергологический журнал. - 2020.- Т. 17. - № 2. - С. 44-52.

136. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева // Лечебное дело. - 2014. - № 1.- С. 18-26.
137. Ненашева, Н.М. Эффективность и безопасность препарата момат рино (мометазона фууроата в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования. / Н.М. Ненашева, Н.И. Ильина, Н.Г. Бердникова // Consilium Medicum. - 2016. - Т. 18.- № 11. - С. 102-109.
138. Ненашева, Н.М. Эффективность препарата Момат Рино Адванс (фиксированной комбинации мометазона фууроата и азеластина гидрохлорида в виде назального спрея) у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования / Н.М. Ненашева // Российская оториноларингология, - 2016. – 2 (81). - 137-147.
139. Никанкина, Л.В. Иммунологические маркеры аутоиммунного полигландулярного синдрома / Л.В.Никанкина, Н.М.Мальшева, З.Т.Зураева и соавт.// Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019). Сборник тезисов. - 2019. - С. 123.
140. Никитина, Н.М. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / Н.М. Никитина [и др.] // Современная ревматология. – 2015. – Т.9. - №1.– С. 39 – 43.
141. Никитина, Н.М. Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом: безопасность лечения / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2 № 3 (88) – С. 135 –138.
142. Никитина, Н.М. Проблемы приверженности к лечению коморбидных пациентов с ревматоидным артритом / Н.М.Никитина, Е.В.Егорова, И.Ф.Мелехина, С.Н.Григорьева, А.П.Ребров // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т.10. - №5(55). – С.372-381.
143. Николаев, Ю.А. Особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней / Ю.А.Николаев [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т.34. - №2. – С.44-49.

144. Нургазизова, А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А.К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 2. – С 292-296.
145. Нуртдинова, Г.М. Распространенность и оценка качества жизни больных с аллергическим ринитом в республике Башкортостан / Г.М. Нуртдинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. - С. 104.
146. Оганян, Р.Б. Клинико-лабораторная характеристика Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых / Р.Б.Оганян, М.С.Устинов // Врач-аспирант. – 2017. – Т.80. - №1. – С.65-71.
147. Орехова, О.Ю. Распространенность сезонного аллергического ринита в Краснодарском крае, вызванного цветением сорных трав и способы борьбы с амброзией полыннолистной /О.Ю. Орехова [и др.] // Российский аллергологический журнал.- 2016. - № 3-2. - С. 142-143.
148. Осипова, В.В. Аллергический ринит: что это? /В.В Осипова // Астма и аллергия. - 2017. - № 1. - С. 19-20.
149. Оксфордская градация доказательности (Oxford level [Online]) / В. Phillips et al. 1998, updated by J. Howick 2009// [Электронный ресурс] : Режим доступа : <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>: [дата обращения 30. 01. 2018].
150. Павлова, К.С. Актуальные представления о механизмах аллерген-специфической терапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования / К.С.Павлова, О.М.Курбачева, М.А.Галицкая, Д.С.Смирнов // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т.14. - №4-5. - С.5-17.
151. Павлова К.С. Сохранение приверженности к терапии как гарантия эффективности СЛИТ / К.С.Павлова, Д.С.Мдинарадзе // Российский аллергологический журнал. - 2019. – Т.16. - № 2. - С.61-66.
152. Панос Луридос. Алгоритмы для начинающих. Теория и практика для разработчика [Текст]: монография / Панос Луридос - 2018 год - 608 с.
153. Петрик, Е.А. Современное состояние проблемы полипатии / Е.А. Петрик [и др.] // Врач скорой помощи. – 2010. -№ 8. – С. 55–73.

154. Петров, В.И. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения / В.И. Петров [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. - № 1(57). – С. 3-11.
155. Петросянц, Г.Л. Роль аллергического ринита в нарушении носового дыхания во время сна / Г.Л. Петросянц [и др.] // Российская ринология. - 2016. - Т. 24. - № 2. - С. 25-29.
156. Поздняков, Ю.М. Коронарный больной и коморбидные состояния [Текст]: практическое руководство / Ю. М. Поздняков [и др.]. - Москва: Книга и бизнес, 2012. – 177с.
157. Польшнер, С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит / С.А. Польшнер // Российский аллергологический журнал. - 2017.- Т. 14. - № 2. - С. 47-54.
158. Потешкина, Н.Г. Кардиореспираторный континуум: общие патогенетические аспекты / Н.Г.Потешкина, А.А.Трошина, С.К.Аджигайтканова, А.Ю.Суворов // Клиническая медицина. – 2017. – Т.95. - №10. – С.875-880.
159. Пузырев, В.П. Генетические основы коморбидности у человека / В.П. Пузырев // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 491-502.
160. Пузырев, В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека/ В.П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – № 9. – С. 3–9.
161. Пузырев, В.П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний / В.П. Пузырев // Вестник Российской АМН. – 2011. – № 9. – С. 17–27.
162. Пузырев, В.П. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума/ В.П. Пузырев [и др.] // Медицинская генетика. - 2009. - Т.8. №.3. - С.31-38.
163. Рахматуллина, Н.М. Хроническая крапивница и аутоиммунный тиреоидит // Н.М.Рахматуллина, Н.А.Сибгатуллина, В.Ю.Делян и соавт. / Астма и аллергия. – 2018. - №2. – С.9-12.
164. Реброва, С.А. Аллергический ринит: личный клинический опыт / С.А. Реброва, Г.Р. Сергеева // Медицинский совет. - 2016. - № 17. - С. 80-83.

165. Ревякина, В.А. Аллергический ринит и аденоидные вегетации/аденоидит, где истина? / В.А. Ревякина, Т.И. Гаращенко, А.М. Самохват // Российский аллергологический журнал. -2014. - № 1. - С. 59-63.
166. Рябинин, А.Г. Роль комплексного лечения пациентов с девиациями перегородки носа в сочетании с аллергическим ринитом / А.Г. Рябинин [и др.] // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. - 2015. - Т. 21. - № 2. - С. 127-129.
167. Рязанцев, С.В. Аллергический ринит: современный взгляд на нестареющую проблему / С.В. Рязанцев, К.И. Сапова // РМЖ. - 2016. - Т. 24. - № 14. - С. 940-944.
168. Садчикова, Т.Л. Распространенность аллергического ринита у дошкольников Волгограда / Т.Л. Садчикова [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № 3(2). - С. 30-31.
169. Самородская, И.В. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения / И.В. Самородская, М.А. Никифорова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2013. - № 14 (4). – С. 18-26.
170. Свистушкин, В.М. Аллергический и вазомоторный ринит: универсальное решение / В.М. Свистушкин, Е.А. Шевчик, Т.Г. Федоскова // РМЖ. - 2016. - Т. 24. - № 4. - С. 257-261.
171. Себекина, О.В. Острые респираторные вирусные инфекции у пациента с аллергическим ринитом / О.В. Себекина // Астма и аллергия. - 2017. - № 1. - С. 14-18.
172. Севостьянова, Е.В. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии полиморбидной патологии / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов и др. // Клиническая медицина. – 2017. – Т.95. - №8. – С.735-741.
173. Сизякина, Л.П. Особенности иммунного статуса у пациентов с легким течением аллергического ринита в период обострения / Л.П. Сизякина, Н.И. Семенова, Э.В. Чурюкина // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № 3-2. - С. 101-103.

174. Сизякина, Л.П. Особенности иммунного статуса у больных среднетяжелой формой сезонного аллергического ринита / Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Н.И. Семенова // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № 6. - С. 18-22.
175. Сизякина, Л.П. Интраиммунная дисрегуляция как парадигма сближения иммунодефицитов и аутоиммунитета / Л.П.Сизякина, И.Н.Андреева // Аллергология и иммунология. – 2017.- Т.18.-№2. – С.94-97.
176. Сизякина, Л.П. Особенности иммунорегуляторного дисбаланса у пациентов с сезонным аллергическим ринитом различных вариантов течения / Л.П.Сизякина, И.И.Андреева, Н.И.Семенова, В.Я.Закурская // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т.16. - №S1. – С.145-147.
177. Сизякина, Л.П. варианты интраиммунной дисрегуляции и их исходы / Л.П.Сизякина, И.И.Андреева // Российский аллергологический журнал. – 2017. - №14. - №S1. – С.137-139.
178. Синягина, М.А. Сравнительная характеристика больных аллергическим ринитом без бронхиальной астмы и с сопутствующей бронхиальной астмой / М.А. Синягина [и др.] // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 57. - № 2.1. С. 234-240.
179. Смолкин, Ю.С. Обоснование выбора антигистаминного препарата для лечения хронической крапивницы и аллергического ринита / Ю.С. Смолкин // Consilium Medicum. - 2015. - Т. 17. - № 11. - С. 82-86.
180. Собко, Е.А. ACOS-синдром: клинико-функциональные особенности/ Е.А.Собко, С.В.Чубарова, И.В.Демко и др. // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. - №12. – С.68-75.
181. Соболев, А.В. Диагностика и лечение аллергического ринита, осложненного инфекцией дыхательных путей / А.В. Соболев, О.В. Аак // Вестник оториноларингологии. - 2014. - № 4. - С. 59-62.
182. Супрун Е.Н. Абсолютные и относительные противопоказания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии / Е.Н.Супрун. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. - №1(40). – С.7-15.
183. Супрун, Е.Н. Аллергодиагностика / Е.Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – Т.40. -№1. – С.38-44.

184. Суровенко, Т.Н. Аллергический ринит и астма у детей: возможности интегрированного лечения / Т.Н. Суровенко [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2016. - № 1. - С. 78-83.
185. Тарловская, Е.И. Проблема полиморбидности – вызов современной медицине / Е.И.Тарловская //Терапия. – 2017. - №2(12). – С.4-14.
186. Трухан, Д.И. Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи / Д.И.Трухан, Н.В.Багешева // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19. - №3. – С.80-85.
187. Трушенко, Н.В. Аллергический ринит и бронхиальная астма утяжеляют друг друга. /Н.В. Трушенко // Астма и аллергия. - 2017. - № 1. - С. 21-22.
188. Умерова, А.Р. Ассоциация генов HLA II класса с уровнем общего IgE у больных поллинозом / А.Р.Умерова, Б.А.Шамгунова, Б.Н.Левитан, И.А.Еременко, А.Р.Сартова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №2. – С.62-69.
189. Усова, Ю.А. Оценка иммунного статуса и ответа базофилов на аллергены при латентной сенсibilизации и аллергическом рините : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.10, 14.03.09 / Ю.А. Усова. – СПб, 2011 - 24 с.
190. Феденко, Е.С. Эффективность и безопасность применения биластина в терапии аллергических заболеваний / Е.С.Феденко, О.А.Ерина, О.Г.Елисютина // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т.14. - №1. – С.54-59.
191. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. / М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. – 14 с.ВО
192. Федоров А.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний / А.С.Федоров, Л.С.Литвинова, В.И. Бут-Гусаим, С.Н.Литвиненко // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17. - №5. – С.407-422.
193. Федосеев, Г.Б. Что такое overlap синдром (ACOS). / Г.Б.Федосеев, В.И.Трофимов, К.В.Негруца [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т.15. - №2. – С.17-28.

194. Федоскова Т.Г. Аллергический ринит – сезонная беда, межсезонная проблема /Т.Г. Федоскова, В.М. Свистушкин, Е.А. Шевчик // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № 2. - С. 36-43.
195. Филатова, М.В. Перспективы лечения аллергических ринитов на основе высоких технологических разработок / М.В. Филатова [и др.] // Российская оториноларингология. - 2017. -№ 4 (89). - С. 91-96.
196. Фоломеева О.М. Распространённость и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации / О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Ревматология. - 2007. - № 10. - С. 3-12.
197. Фрейдин, М.Б. Патогенетика аллергических болезней [Текст] : [монография] / М. Б. Фрейдин, Л. М. Огородова, В. П. Пузырев ; Науч.-исследовательский ин-т мед. генетики СО РАМН. - Новосибирск : Изд-во Сибирского отд-ния Российской акад. наук, 2015. - 148 с.
198. Фрейдин, М.Б. Синтропные гены аллергических заболеваний / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // Генетика. - 2010.- Т. 46. № 2. - С. 255-261.
199. Фрейдин, М.Б. Влияние дополнительной болезни (коморбидности) на ассоциацию аллергического ринита с вариантом RS12621643 гена KCNE4 / М.Б. Фрейдин [и др.] // Генетика. - 2013. - Т.49. - № 4.- С. 541-544.
200. Хаитов М.Р. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России / М.Р.Хаитов, Л.С.Намазова-Баранова, Н.И.Ильина и соавт.// Российский аллергологический журнал. - 2020. – Т.17. - № 1. - С. 7-22.
201. Хаитов, Р.М. Изучение факторов врожденного иммунного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях / Р.М. Хаитов, В. Лаза-Станца, М.Р. Эдварде // Рос. Аллерг. журн. - 2006. - №2. - С. 15-24.
202. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство [Текст]: монография / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.г: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.

203. Халимов, Ю.В. Профессиональный аллергический ринит (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика, экспертиза трудоспособности). / Ю. Ш. Халимов [и др.] // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. - 2017.- №2 (58). - С.232-239.
204. Царев, С.В. АСИТ – решение в лечении аллергии / С.В. Царев // Медицинский совет. - 2017. - № 9. - С. 116-119.
205. Царев, С.В. Аллергический ринит / С.В. Царев, Л.В. Лусс // Астма и аллергия. - 2017. - № 1. - С. 23-25.
206. Черняк, Б.А. Аллергические риниты в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой / Б.А. Черняк, С.В. Тяренкова, С.Н. Буйнова // Аллергология. - 2002.-№ 2. - С. 3-9.
207. Чичасова, Н.В. Ведение больных ревматоидным артритом: современные рекомендации и реальная клиническая практика / Н.В.Чичасова, Е.В.Иголкина, Г.Р.Имаметдинова, Е.Л.Насонов // Терапия. – 2018. - №4(22). – С.35-42.
208. Чичасова, Н.В. Ревматоидный артрит: роль врача общей практики в улучшении исходов заболевания / Н.В. Чичасова, А.М.Лиля, А.Л.Вёрткин // Русский медицинский журнал. – 2020. – Т.28. - №9. – С.51-58.
209. Чукаева, И.И. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента / И.И. Чукаева, И.В. Самородская, В.Н. Ларина // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90. - №8. – С.125-130.
210. Чучалин, А.Г. Пульмонология [Текст]: Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. -М, 2005.- 238 с.
211. Шагалова, Н.Я. Особенности патогенеза аутоиммунных тиреопатий / Н.Я.Шагалова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - №1. – С.55.
212. Шамурова, Ю.Ю. Полипатии у мужчин: масштаб проблемы / Ю.Ю. Шамурова, О.Ф. Калев, Ю.А. Тюков // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. - № 3. – С. 25–27.

213. Шамурова, Ю.Ю. Популяционные, клинические и клинико-патологические аспекты полипатий: автореферат дис. док .мед. наук : 14.00.05 / Ю.Ю. Шамурова - Челябинск, 2008. – 46 с.

214. Шевцова, Е.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения липецкой области / Е.С. Шевцова, Т.С. Короткова // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 4. - С. 93.

215. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Том 29. – №1. – С. 7-12.

216. Шулутко, Б.И. О коморбидности, общности патогенеза и оптимизации терапии внутренних болезней / Б.И.Шулутко, С.В.Макаренко // Терапия. – 2019. – Т.5. - №1(27). – С.5-15.

217. Электронная библиотека (PubMed [Online]) [Электронный ресурс] : Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> : [дата обращения 30. 01. 2018].

218. Электронная библиотека Кохрановского сообщества (The Cochrane Library [Online]) [Электронный ресурс] : Режим доступа : <http://www.cochranelibrary.com/> : [дата обращения 30. 01. 2018].

219. Юркова, О.С. Статистический анализ заболеваемости аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в Амурской области / О.С. Юркова, Э.Ю. Дьяченко // В сборнике: Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии» Под общей редакцией А.А. Блоцкого. - 2017. - С. 220-225.

220. Юсупова, Р.А. Ультразвуковое исследование аутоиммунного тиреоидита в амбулаторных условиях / Р.А.Юсупова // Практическая медицина. – 2017. - №2(103). – С.130-133.

221. Яковлева, А.В. Особенности клинического течения атопических заболеваний в зависимости от сочетания различных нозологических форм (бронхиаль-

ная астма, атопический дерматит, аллергический ринит) / А, В. Яковлева, И.Г. Хмелевская // В сборнике: Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни сборник материалов Международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 438-442.

222. Ярилин, А.А. Иммунная защита органов дыхания / А.А. Ярилин // Респираторная медицина: руководство / под. ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. -М., 2007. - Т.1. - С. 186-207.

223. A latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A National Population-Based Study of 162,283 Danish adults / FB. Larsen [et al.] // PLoS One. – 2017. -№ 12(1). e0169426.

224. A Navigator for Human Genome Epidemiology / W. Yu [et al.] // Nat. Genet. 2008. V. 40. P. 124–125.

225. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / ME Charlson [et al.] // J Chronic Dis. – 1987. - № 40. P – 373-383.

226. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe / G. W. Canonica [et al.] // Allergy. – 2007. - № 62. P. 17–25.

227. Acupuncture for allergic rhinitis (Protocol) / MS. Lee [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. - Issue 2. Art. No.: CD009291.

228. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / S. Feng [et al.] // Am J Rhinol Allergy. – 2015. - № 29(1). – P. 57–62.

229. Aletaha, D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. № 69. P. 1580–1588.

230. Allergen immunotherapy at university health services and allergist's reasons for guidelines nonadherence / M.Karam, C. Holland, Z. Yang // Allergy and Asthma Proceeding. – 2017. - №2. – Vol.38. – P.115-120.

231. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis / S. Dhimi, A.Kakourou, F.Asamoah [et al.] // European Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. - №12. – Vol.72.- P.1825-1848.

232. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis / S. Dhimi, U.Nurmatov, S.Arasi [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №11. – Vol.72.- P.1597-1631.

233. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: protocol for a systematic review / S. Dhimi [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2016 - 6:12. doi:10.1186/s13601-016-0099-6.

234. Allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma: an umbrella review / J. Elliott [et al.] // *CMAJ Open*. – 2017. - 5(2). - E373-E385.

235. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis / MA Calderon [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. - Issue 1. - Art. No.: CD001936.

236. Allergic diseases: A collection of interactive immunologic disorders at the crossroads of genetics, environment, and immunity / J. A. Bellanti, R.A. Settipante // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2018. - №2. – Vol.39. – P.83-85.

237. Allergic manifestations in patients with rheumatoid arthritis. / AR Olsson [et al.] // *APMIS*. – 2003. - № 111. – P. 940 - 944.

238. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS / H. Gough [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2015. - № 26. P. 431–437.

239. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms / A.Valero, S.Quirce, I.Davila [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №9. – Vol.72.- P.1306-1316.

240. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). WHO initiative, 2001.

241. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs / J.Bousquet [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. Vol. 130. - № 5. – P. 1049 – 1062.

242. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc*. – 2012- №60(10). – P. 1957-1968.

243. Antihistamines for treating rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies / K.Seresirikachorn [et al.] // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2017. - № 13. – P. 1-6.
244. Aslam, F, Khan NA. Tools for the Assessment of Comorbidity Burden in Rheumatoid Arthritis / F. Aslam, NA Khan // *Frontiers in Medicine*. – 2018. - № 5 (39). [Электронный ресурс] : Режим доступа : doi:10.3389/fmed.2018.00039 : [дата обращения 23. 07. 2018].
245. Association between psoriasis and asthma risk: A meta-analysis / J.Wang, R.Ke, W.Shi // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2018. - №2. – Vol.39. – P.103-109.
246. Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: A systematic review and meta-analysis / M.S.J. Jaakkola [et al.]// *Allergy Clin. Immunol.* - 2013. - № 132. – P.1099–1110.
247. Association of rheumatoid arthritis with allergic diseases: a nationwide populationbased cohort study. / NS Lai [et al.]// *Allergy Asthma Proc.*- 2015. - № 36. P - 99-103.
248. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches / U.Frey, P.Latsin, J. Useman [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. - №1. – Vol.70.- P.26-40.
249. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study. / HD Yun [et al.]// *Mayo Clin Proc.* - 2012. -№ 87. - P. - 953-960.
250. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review / DH. Pols // *Scand J Prim Health Care*. -2016. - № 34. P. 143–150.
251. Attendees of the International Workshop on Comorbidity in Multiple Sclerosis et al. The challenge of comorbidity in clinical trials for multiple sclerosis /RA. Marrie [et al.] // *Neurology*. – 2016. - № 86. P. 1437–1445.
252. Autoimmune diseases in asthma. / A Tirosh [et al.] // *Ann Intern Med*. - 2006. - № 144. – P. 877-883.

253. Baptist, AP. Rhinitis in the Elderly / AP Baptist, S. Nyenhuis // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2016. - № 36. P - 343–357.
254. Barrier-enforcing measures as treatment principle in allergic rhinitis: a systematic review / M. Andersson [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2014. - № 30. P. 1131–1137.
255. Berger, WE. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis / WE Berger, EO Meltzer // *Am J Rhinol Allergy.* – 2015. - № 29. - 273-282.
256. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper / M.H. Shamji, J.H.Kappen, M.Akdis [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2017. - №8. – Vol.72.- P.1156-1173.
257. Bousquet, P.J. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines / PJ Bousquet, C.Combescure, F.Neukirch [et al.] // *Allergy.* – 2007. – 62(4). – P.367-372.
258. Brok, J. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive—Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. / J. Brok [et al.] // *International Journal of Epidemiology.* – 2009. - № 38. – P. 287-298.
259. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys / EO. Meltzer [et al.]// *Allergy Asthma Proc.* – 2012. - № 33 (Suppl 1). P. 113–141.
260. Calderon, MA. Topical nasal corticosteroids versus oral antihistamines for allergic rhinitis (Protocol) / MA. Calderon, P. Rodriguez del Rio, P. Demoly // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. - Art. No.: CD008232.
261. Capsaicin for allergic rhinitis in adults / J. Cheng [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004460.
262. Capsaicin for non-allergic rhinitis / A. Gevorgyan // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2015, Issue 7. Art. No.: CD010591.

263. Cardiovascular Epigenetics: Basic Concepts and Results from Animal and Human Studies / A. Baccarelli [et al.] // *Circulation Cardiovascular Genetics*. - 2010. - № 3(6). – P. 567–573.
264. Catgut implantation at acupoints for allergic rhinitis: a systematic review / LI. Xin-rong [et al.] // *Chin J Integr Med*. – 2014. - № 20. - P. 235–240.
265. Causes and consequences of comorbidity: a review / R. Gijzen [et al.] // *J Clin Epidemiol*. – 2001. - № 54(7). P. 661–674.
266. Cetirizine Effectively Relieves Both Ocular Allergy Symptoms and Nasal Allergy Symptoms In Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis / E. Urdaneta [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 133. - № 2. – P. 279.
267. Chelladurai, Y. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: current update / Y. Chelladurai, SY. Lin // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. - 2014 – № 22 (3). P. 211- 215.
268. Chunhui, Wei. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / Wei Chunhui // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. Vol. 83. - P. 989-997
269. Cluster Subcutaneous Allergen Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Feng [et al.] // 2014. - *PLoS ONE* 9(1). - e86529
270. Comorbidity of chronic spontaneous urticarial and autoimmune thyroid diseases: A systematic review / P.KKolkhir, M.Metz, S.Altrichter, M.Maurer // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №10. – Vol.72.- P.1440-1460.
271. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature / M. Van den Akker [et al.] // *Eur. J. Gen. Pract.* - 1996. - № 2. P. 65–67.
272. Concomitant corticosteroid nasal spray plus antihistamine (oral or local spray) for the symptomatic management of allergic rhinitis / S. Feng [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2016. - № 273(11). – P. 3477-3486.
273. Croft, AM. Helminth therapy (worms) for allergic rhinitis / AM. Croft, P. Bager, SK. Garg // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. - Issue 4. Art. No.: CD009238.

274. Cytomegalovirus DNA is highly prevalent in the blood of patients with asthma and is associated with age and asthma traits / M.L.Kovalski, A.Wardzynska, M. Studzinska [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №12. – Vol.72.- P.2035-2038.
275. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes, Database: / J Piñero [et al.] // *J Biol Databases Curation*. 2015;2015:028. [Электронный ресурс] : Режим доступа : doi: 10.1093/database/bav028: [дата обращения 24. 07. 2018].
276. Disparities in the prevalence of comorbidities among US adults by state Medicaid expansion status / T. Akinyemiju [et al.] // *Prev Med*. – 2016. – 88. P. 196–202.
277. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. / S Glaesener // *Arthritis Rheum*.- 2014. - №66. – P. 2590–2600.
278. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis / IA. Güvenç [et al.]// *Am J Rhinol Allergy*. – 2016. - № 30. – P. 157–175.
279. Durham, SR. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? / SR. Durham, M. Penagos // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. - № 137. – P. 339–349.
280. Dysregulation of interleukin 5 expression in familial eosinophilia / S Prakash- Babu, Y.-Y.K.Chen, S.Bonne-Annee [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №12. – Vol.72.- P.1338-1345.
281. Dysregulation of metabolic pathways in a mouse model of allergic asthma / K.D.Quinn, M.Shedel, Y.Nkrumah-Elie [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №12. – Vol.72.- P.1327-1337.
282. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *American Heart Journal*. 1991. – № 121(4). – P. - 1244–1263.
283. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy / S.Halken, D. Larenas – Linnemann, G.Roberts [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. - 2017. - №8. - Vol.28. – P.728-745.

284. Effect of Socio-demographic Factors on the Association Between Multimorbidity and Healthcare Costs: A Population-Based, Retrospective Cohort Study / K. Thavorn [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. - Oct 6;7(10):e017264.
285. Efficacy of endonasal phototherapy for relieving the symptoms of allergic rhinitis: Meta-analysis / HK. Cho [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2015. - № 29. P. 283–291.
286. Efficacy of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / B. Feng [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2017. - № 9(3). P - 220-228.
287. Evaluating non-randomised intervention studies / JJ. Deeks [et al.] // *Health Technol*. – 2003. - № 7 (27). – P. 1-173
288. Feinstein, A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A.R. Feinstein // *Journal Chronic Disease*. – 1970. - № 23(7). P. - 455-468.
289. Franke, H. der Polypathie und Multimorbidität in der Altersheilkunde / H. Franke // *Internist*. – 1984. - № 25. P. - 451-455.
290. Functional analysis of T and B cells from blood and thyroid tissue in Hashimoto's disease. / SM McLachlan [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1985. - № 59(3). - P. 585-592.
291. Gene-centric view on the human proteome project: the example of the Russian roadmap for chromosome 18 /A. Archakov // *Proteomics* – 2011. - № 11(10). – P. 1853-1856.
292. Genetics, epigenetics, and allergic disease: A gun loaded by genetics and a trigger pulled by epigenetics / J. A. Bellanti, R.A. Settipante // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2019. - №2. – Vol.40. – P.73-75.
293. Google unveils a glimpse of allergic rhinitis in the real world / M.-G. Kang, W.-J. Song, S. Choi [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. - №1. – Vol.70.- P.124-128.
294. Greenfield, S .The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement / S Greenfield [et al.] // *Med Care*. – 1993.- №31. – P. - 141-154.

295. Gunaratne, AW. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood / AW. Gunaratne, M. Makrides, CT. Collins // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2015, Issue 7. Art. No.: CD010085.

296. Hanon O, Boureau AS, Chapelet G, de Decker L. Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: a French national cross-sectional study / A. Rouaud [et al.] // *PLoS One*. – 2015. - 10(3):e0119043.

297. *Helicobacter pylori* in relation to asthma and allergy modified by abdominal obesity: The HUNT study in Norway / E.Ness-Jensen, A.Langhammer, K.Hveem, Y.Lu // *World Allergy Organization Journal*. – 2019. – V.12. - Is.5 (100035). – P.2-7.

298. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011 [Электронный ресурс]: Режим доступа : www.cochrane-handbook.org : [дата обращения 30. 01. 2018].

299. High adherence to subcutaneous immunotherapy in a real-life study from a large tertiary medical center / A. Gelincik , S. Demir, M. Olgac [et al.] // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2017. - №6. – Vol.38. – P.e78-e84.

300. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis / A. Sheikh [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. - Issue 7. Art. No.: CD001563.

301. Identification of novel hyper- or hypomethylated CpG sites and genes associated with atherosclerotic plaque using an epigenome-wide association study /Y.Yamada [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2018. - № 41(5). – P. - 2724-2732.

302. Inflammation and allergic disease: An irrefutable combination / J.A Bellanti, R.A Settupane // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2019. - №1. – Vol.40. – P.1 -3.

303. Inflammation and allergic disease: An irrefutable combination / J. A. Bellanti, R.A. Settupante // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2019. - №1. – Vol.40. – P.1-3.

304. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / N. Juel-Berg, [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2017. – No 31 (1). – P. 19 – 28.
305. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis (Protocol) / A. Gevorgyan [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. - Issue 6. Art. No.: CD010592.
306. Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: A systematic review of original histological assessments/ MM. Verkerk // *Am J Rhinol Allergy*. – 2015. - № 29. P. 3–18.
307. Johnell, K. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register / K. Johnell, I. Klarin // *Drug Safety*. – 2007. - Vol 30. - №10.- P. - 911-918.
308. Jose, J. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment / J. Jose, AP. Coatesworth // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. - Issue 12. Art. No.: CD005235.
309. KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes [Электронный ресурс] : Режим доступа : <https://www.kegg.jp/>: [дата обращения 30. 07. 2018].
310. Leukotriene receptor antagonist as add-on therapy to intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review /S. Feng [et al.] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2015. № 29(3). P. 207-211.
311. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale / BS Linn, MW Linn, L J Gurel // *Am Geriatr Soc*. -1968.- № - 16, № 622–626.
312. LiverWiki: a wiki-based database for human liver / T. Chen // *BMC Bioinformatics*. – 2017. - № 18. – P. 452. [Электронный ресурс] : Режим доступа : doi:10.1186/s12859-017-1852-0. : [дата обращения 24. 07. 2018].
313. Local nasal immunotherapy for allergic rhinitis (Protocol)./ S. McDonald [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2009, Issue 1. Art. No.: CD007599.

314. Lohia, A. Nasal saline for allergic rhinitis (Protocol) /S. Lohia, RJ Schlosser, Z. Soler // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. - Issue 6. Art. No.: CD010728.
315. Lower lifetime prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. / E Hajdarbegovic [et al.] // *Rheumatol Int*. – 2014. - №34. – P. 847-848.
316. Mason, M. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults / M. Mason, EJ. Welsh, I Smith // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. - Issue 5. Art. No.: CD003002.
317. McKean, S. Intranasal phototherapy for allergic rhinitis (Protocol) / S. McKean, S. Vaidyanathan, Q. Gardiner // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD008513. DOI: 10.1002/14651858.CD008513.pub2.
318. Medici M, Porcu E, Pistis G, et al. Identification of Novel Genetic Loci Associated with Thyroid Peroxidase Antibodies and Clinical Thyroid Disease. M. Medici [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2014. № 10(2). - e1004123. doi:10.1371/journal.pgen.1004123.
319. MicroRNA-126 Deficiency Affects the Development of Thymus CD4+ Single-Positive Cells through Elevating IRS-1 / L. Hu [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2018. – No 26. – P. 1 – 12.
320. Miller, MD, Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the cumulative illness rating scale / MD Miller // *Psychiatry Res*. – 1992. - № 41(3). P- 237–248.
321. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review / D. Passali // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. – 2016. - 11:18 [Электронный ресурс] : Режим доступа : <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3> : [дата обращения 24.07.2018].
322. Multimorbidity and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis /BP Nunes // *Arch Gerontol Geriatr*. 2016. - № 67. P - 130–138.
323. Multimorbidity and patterns of chronic conditions in a primary care population in Switzerland: a cross-sectional study / A. Déruaz-Luyet [et al.] // *BMJ Open*. - 2017. - № 7(6). - e013664.

324. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study / A. Ferrer [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2017. – № 12. P. - 223–231.
325. Multimorbidity Combinations and Disability in Older Adults /A. R. Quiñones [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2016. - № 71(6). P - 823–830.
326. Nakagawa, N. Pathophysiology of Cerebro-Cardio-Renal Continuum in Patients With Left Ventricular Hypertrophy / Naoki Nakagawa, Naoyuki Hasebe // *Journal of Cardial Failure*. – 2016. - № 6. - P. 157
327. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / KE. Hermelingmeier [et al.]// *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2012.- № 26(5) – P.119-125.
328. Nasal mucosal brushing as a diagnostic method for allergic rhinitis / A. Hamizan, R. Alvarado, J. Rimmer [et al.]// *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2019. - №3. – Vol.40. – P.167-172.
329. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: A real life study / M.Valls-Mateus, F.Marino-Sanchez, K.Ruiz-Echevarria [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. - 2017. - №5. - Vol.28. – P.438-445.
330. Nevis, IF. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / IF. Nevis, K. Binkley, C. Kabali // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2016. - № 27. P. 12–20.
331. Nolte, H. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population / H. Nolte, S. Nepper-Christensen, V. Backer // *Respir Med*. - 2006. - № 100(2). P - 354–362.
332. Non-allergic rhinitis: Position paper of the EAACI / P.W.Hellings, L.Klimek, C.Cingi [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №11. – Vol.72.- P.1657-1665.
333. Omalizumab for asthma in adults and children / R. Normansell [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2014. - Issue 1. Art. No.: CD003559.

334. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / S. Tsabouri [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2014. - 2:332–40.e1.10.1016/j.jaip.2014.02.001
335. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. / CJ Apfelbacher [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2013. Issue 2. - Art. No.: CD007770.
336. Peng, Y. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review / Y. Peng, A. Li, L. Yu, G. Qin // *Am J Rhinol Allergy.* – 2015. - № 29. – P. 292–298.
337. Pfaundler, M. Weiteres uber Syntropie kindlicher Krankheitszustande /M. Pfaundler, L. von Seht // *Zeitschr. f. Kinderheilk.*- 1921. - Bd. 30.- S. 298–313.
338. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review / AW. Hamizan [et al.]// *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2017. - №7. – P. 868–877.
339. Pregnancy modulates the allergen-induced cytokine production differently in allergic and non-allergic women / M.S.Abelius, M.Jedenfalk, J.Ernerudh [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology.* - 2017. - №8. - Vol.28. – P.818-824.
340. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international,cross-sectional study (COMORA). / M Dougados [et al.]//*Ann Rheum Dis.* - 2014. - №73. – P. 62-68.
341. Prevalence of multimorbidity in Germany: impact of age and educational level in a cross-sectional study on 19,294 adults / MT. Puth [et al.]// *BMC Public Health.* – 2017. - 18;17(1):826.
342. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / RA. Payne [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. - № 70(5). – P. 575-81.
343. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in Polymorbid Elderly Adults / A.J. Pastorino [et al.] // *Am Geriatr Soc.* – 2015. - № 63. P. 179–180.
344. Pfaar, O. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper / O. Pfaar, P.Demoly, R. Gerth van Wijk [et al.] // *Allergy.* – 2014. – 69. – P.854-867.

345. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases / M.A. Pasha, G. Patel, R. Hopp, Q. Yang // *Allergy and Asthma Proceeding.* – 2019. - №3. – Vol.40. – P.138-145.
346. Rozzini, R. Geriatric index of comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity /R. Rozzini [et al.] // *Age Ageing.* – 2002. - № 31. - P. 277-285.
347. Sackett, D.L. Evidence based medicine: what it is and what it isn't / D.L.Sackett [et al.] // *BMJ.* - 1996. - Vol. 312. – P. 71-72.
348. Saint Jean, O. Polypathologie et comorbidité : un mode dynamique de description de la morbidité chez les sujets ages / O.S. Saint Jean, S. Berigaud, JP. Bouchon // *Ann Med Interne.* – 1991. - № 142 (8). – P. 563-569.
349. Saline irrigation for allergic rhinitis (Protocol) / K. jaakkol [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. - Issue 3. Art. No.: CD012597.
350. Schellevis, FG. Chronic disease in general practice. Comorbidity and quality of care / FG. Schellevis// *Utrecht: Drukkerij Pascal, 1993.*
351. Scoring systems for allergies and asthma in clinical research and practice / S.A Alvarado, M. Nassiri, S.L Bahna // *Allergy and Asthma Proceeding.* – 2019. - №2. – Vol.40. – P.93-102.
352. Shaikh, N. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children / N. Shaikh, ER. Wald // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014 - Issue 10. Art. No.: CD007909.
353. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases / A. Chauveau, M.-L.Dalphin, F.Mauny [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2017. - №12. – Vol.72.- P.1365-1373.
354. Skin Testing for Allergic Rhinitis: A Health Technology Assessment / C. Kabali [et al.] // *Ontario Health Technology Assessment Series.* – 2016. - №16(10).- P. 1-45.

355. Staphylococcus aureus enterotoxin sensitization is associated with allergic poly-sensitization and allergic multimorbidity in adolescents / M.Sorensen, C.Klingenberg, M.Wickman // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. - №10. – Vol.72.- P.1548-1555.

356. Striking the balance between primary prevention of allergic disease and optimal infant growth and nutrition / J.W.-L.Tan, P.J. Turner, C.Valerio [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. - 2017. - №8. - Vol.28. – P.844-847.

357. Stuck, BA. Olfaction in allergic rhinitis: a systematic review / BA. Stuck, T. Hummel // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. - № 136(6). P. - 1460–1470.

358. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison / J. Dretzke [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. - 2013.- № 131(5). – P. 1361–1366.

359. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations / MT. Purkey [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2013. - № 3. – P. 519–531.

360. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis / S. Radulovic [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. - Issue 12. Art. No.: CD002893.

361. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis / S.Zeilen, P.Devillier, J. Heinrich [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. - №1. – Vol.73.- P.165-177.

362. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics / G.Jr.Dennis [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2014. – 16:R90

363. The burden of cardiovascular morbidity in a European Mediterranean population with multimorbidity: a cross-sectional study/ C. Violán [et al.] // *BMC family practice*. – 2016. - Nov; 17(1):150.

364. The effect of allergen-specific immunotherapy on offspring / A.Bozek, J. Jarzab, P. Bednarski // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2016. - №4. – Vol.37. – P.e59-e63.

365. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) / J. MacArthur [et al.] // *Nucleic Acids Research*, 45(Database issue), D896–D901. [Электронный ресурс] : Режим доступа : <http://doi.org/10.1093/nar/gkw1133> : [дата обращения 24. 07. 2018].

366. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses / G. Wells [et al.] // [Электронный ресурс] : Режим доступа : http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. : [дата обращения 30. 01. 2018].

367. The relationship between autoimmunity and specific immunotherapy for allergic diseases / A Bozek [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. -2015. - №11(12). - P. 2764-2768.

368. The risk of autoimmune connective tissue diseases in patients with atopy: A nationwide population-based cohort study / Yi-Ch. Hou, H-Y. Hu, I-L. Liu [et al.] // *Allergy and Asthma Proceeding*. – 2017. - №5. – Vol.38. – P.383-389.

369. The study of a possible correlation between serum levels of interleukin 17 and clinical severity in patients with allergic rhinitis / M.A.G. Aly, M.T. El Tabbakh, W.F.Heissam [et al.] // *Allergy & Rhinology*. – 2017. - №3. – Vol.8. – P.e126-e131.

370. There is no evidence of an inverse relationship between Th2-mediated atopy and Th1-mediated autoimmune disorders: lack of support for the hygiene hypothesis. / A Sheikh [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*.- 2003.- № 111. – P. 131–135.

371. Transfer of innovation on allergic rhinitis and asthma multimorbidity in the elderly (MACVIA-ARIA) – EIP on AHA Twinning Reference Site (GARD research demonstration project) / J.Bousquet, I.Agache, M.R.Aliberti [et al.] // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. - №1. – Vol.73. – P.77-92.

372. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. / T. R. Mosmann // *J. Immunol*. – 1986. - № 136. – P. 2348 – 2357.

373. Understanding What Is Most Important to Individuals with Multiple Chronic Conditions: A Qualitative Study of Patients' Perspectives / C.Y. Lim [et al.] // *Gen Intern Med*. – 2017. - № 32. – P. 1278 – 1284.

374. Van Weel, C. Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. van Weel, FG Schellevis // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 550–551.
375. Vaught, J.B. Biospecimens and biorepositories: from afterthought to science / J.B. Vaught, M.K. Henderson, C.C. Compton // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2012. - V. 21. No 2. - P. 253–255.
376. Von Korff, M. A chronic disease score from automated pharmacy data /M. Von Korff, EH Wagner, K. J. Saunders // *J Clin Epidemiol*. – 1992. - № 45. - P. 197-203.
377. Wallace, DV. Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines. / DV. Wallace, MS. Dykewicz // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2017. - № 17(4). – P. 286–294.
378. Wolthers, O. D. New patents of fixed combinations of nasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis / O.D. Wolthers // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* – 2013. - № 7. P. 223–228.
379. Yang, AWH Chinese herbal medicine for allergic rhinitis (Protocol) / AWH. Yang, JP. Liu // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. - Issue 5. Art. No.: CD007643.
380. Zajac, AE. A Systematic Review and Meta-analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Rhinitis / AE. Zajac, AS. Adams, JH. Turner // *International forum of allergy & rhinology*. – 2015. - № 5(6). - P. 524-532.
381. Zalmanovici Trestioreanu, A. Intranasal steroids for acute sinusitis / A. Zalmanovici Trestioreanu, J. Yaphe // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. - Issue 12. Art. No.: CD005149.
382. Zhou, F. Acupoint herbal patching with or without conventional treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized controlled trials / F. Zhou, SY. Wei, LJ. Ping // *World J Tradit Chin Med*. – 2015. - № 1. – P. 45–48.
383. Ziyab, Ali H. Prevalence and Risk Factors of Asthma, Rhinitis, and Eczema and Their Multimorbidity among Young Adults in Kuwait: A Cross-Sectional Study / Ali H. Ziyab // *BioMed Research International*. - 2017.- vol. 2017, Article ID 2184193

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Изучение сочетаний различных нозологических форм у пациентов с заболеваниями щитовидной железы / *А.А. Панина, Б.Ю. Гумилевский* // В сборнике: Сборник трудов VI Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2011. - С.166.
2. Особенности иммунного статуса больных поллинозом в разные сезоны года / *А.А. Панина, Б. Ю. Гумилевский* // Аллергология и иммунология. - 2011. - Т. 12 - №2 - С. 3.
3. Особенности гуморального иммунитета у больных с тиреоидной патологией / *А.А. Панина, Э.Б. Белан, А.В. Триголосова* // В сборнике: Материалы XI межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ. - 2013.- С.48.
4. **Исследование некоторых параметров иммунного и тиреоидного статуса больных поллинозом в период ремиссии / Б.Ю. Гумилевский, Э.Б. Белан, А.А. Панина, Е.Л. Рудобаба // Российский аллергологический журнал. - 2013. - №2. - Ч.2. - С.74.**
5. Корреляционные связи между некоторыми показателями тиреоидного и иммунного статуса пациентов с диффузным токсическим зобом / *А.А. Панина* // В сборнике: Сборник материалов VIII Национального конгресса терапевтов. - 2013. - С.222.
6. **Эффективность барьерных методов в лечении сезонного аллергического ринита / Э.Б. Белан, Е.Л. Рудобаба, А.А. Панина, Т.Л. Садчикова, П.П. Несмиянов // Доктор.Ру. - 2013. - № 4 (82). - С. 10-16.**
7. Изучение тиреоидного статуса пациентов, получающих аллерген-специфическую иммунотерапию / *А.А. Панина, Э.Б. Белан, С.И. Генералова* // Аллергология и иммунология. - 2013. - Т. 14. - №3. -С.187
8. **Аллергенспецифическая иммунотерапия как фактор риска развития патологии щитовидной железы / А.А. Панина, Э.Б. Белан, С.И. Генералова, Е.Л. Рудобаба //Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - №2. - С.132.**
9. Влияние некоторых перинатальных инфекций на риск развития атопического дерматита у детей раннего возраста / *Э.Б. Белан, Л.К. Гавриков, А.С. Касья-*

нова, Т.Л. Садчикова, *А.А. Панина* // В сборнике: Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы. Труды Международного форума. - 2014. - С. 35-36.

10. Влияние поливалентной аллергенспецифической иммунотерапии на развитие бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, *А.А.Панина*, Е.Л. Рудобаба // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 3 (51). - С. 83-84.

11. Динамика показателей функции щитовидной железы в процессе проведения начального курса аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) / *А.А. Панина*, Э. Б. Белан, С.И. Генералова // В сборнике: «Человек и лекарство 2014», сборник материалов Конгресса, тезисы докладов. - 2014. - С.88

12. Исследование некоторых параметров противои инфекционного иммунитета у больных узловым зобом / *А.А. Панина*, Э.Б. Белан, К.В. Березовская // Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - №3. - С.215.

13. Клинико-иммунологические особенности рецидивирующего назофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией, у детей / С.Н. Иванюк, Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, *А.А. Панина* // В сборнике: Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы. Труды Международного форума. - 2014. - С. 92-93.

14. Особенности персистенции Эпштейн-Барр-вирусной инфекции у пациентов со структурными изменениями щитовидной железы / *А.А. Панина*, Э. Б. Белан // В сборнике: Сборник трудов IX Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2014. - С.151.

15. Особенности гуморального противои инфекционного иммунитета при узловом зобе / *А.А. Панина*, Э.Б. Белан // Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - №4. - С.298.

16. Пренатальные факторы риска атопического дерматита у детей в зависимости от наличия аллергических заболеваний у матери / Э.Б. Белан, А.С.Гавриков, А.А, Касьянова, *А.А. Панина*, М.В. Гутов, Т.Л. Садчикова // Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - № 1. - С. 41-42.

17. Превалин в лечении сезонного аллергического ринита
Э.Б. Белан, Е.Л. Рудобаба, А.А. Панина, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова // Фарматека. – 2014. - № 6-2. - С. 8-11.

18. Пути развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, А.А. Панина // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 6. - № 67. - С. 75-79.

19. Роль динамики некоторых биомаркеров аллергического воспаления в прогнозе эффективности аллерген-специфической иммунотерапии / Т.Л. Садчикова, Э.Б. Белан, А.А. Панина, А.А. Желтова, Е.Л. Рудобаба // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 4 (52). - С. 65-67.

20. Частота определения специфических IgE к некоторым аллергенам у взрослых больных с пищевой непереносимостью / Г.А. Костандян, Э.Б. Белан, М.В. Леглер, А.А. Панина // В сборнике: Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы. Труды Международного форума. - 2014. - С. 112-113.

21. Изучение спектра сенсибилизации больных аллергическим ринитом по данным лабораторного исследования уровня специфического иммуноглобулина Е / А.А. Панина // Терапия. Сборник трудов X Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2015. - №S. - С.121.

22. Некоторые аспекты коморбидности пациентов с аллергическим ринитом / А.А. Панина, Э.Б. Белан // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17. - № 8. - С. 105.

23. Оптимизация терапии рецидивирующего ринофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна-Барр, у детей / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, Ю.А. Малдаева, А.И. Садчикова // Фарматека. - 2015. - № 14 (307). - С. 63-66

24. Особенности персистенции герпесвирусной инфекции у больных аллергическим ринитом / А.А. Панина, Э.Б. Белан, Ю.Е. Скрипка // В сборнике: «Человек и лекарство 2015», сборник материалов Конгресса, тезисы докладов. - 2015. - С.244.

25. Особенности иммунного статуса детей с рецидивирующим ринофарингитом, ассоциированным с вирусом эпштейн-барр / Ю.А. Малдаева, Э.Б. Белан, А.А. Панина, Н.А.Морозова // В сборнике: Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - С. 283-284.

26. Особенности иммунного статуса детей при ассоциации аллергического ринита и Эпштейн-Барр вирусной инфекции / А.А. Желтова, Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, Е.В. Тибирькова, А.М. Доценко, А.А. Панина // Российский иммунологический журнал. - 2016. - Т. 10(19). - № 2-1. - С. 285-287.

27. Распространенность аллергического ринита у дошкольников Волгограда / Т.Л. Садчикова, Э.Б. Белан, А.А. Желтова, А.А. Панина, А.И. Садчикова // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № 3-2. - С. 30-31.

28. Рецидивирующий ринофарингит у детей: некоторые этиопатогенетические особенности и оптимизации терапии /Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, А.А.Панина, А.И.Садчикова // Российский иммунологический журнал. - 2016. - Т. 10(19). - № 2-1. - С. 400-401.

29. Фетоплацентарная недостаточность как фактор риска атопического дерматита у детей раннего возраста / Э.Б. Белан, А.С. Касьянова, Т.Л. Садчикова, А.А.Панина, А.И.Садчикова // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № S1. - С. 21-23.

30. Частота выявления аллерген специфических IgE у взрослых с пищевой аллергией / Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан, М.В. Леглер, Т.Л.Садчикова, А.А. Панина, С.А. Осипов // Российский аллергологический журнал. - 2016. - № S1. - С. 35-37.

31. Динамика сывороточного уровня интерлейкина-8 и gantes на ранних сроках аллерген-специфической иммунотерапии при поливалентной сенсibilизации / Э.Б.Белан, Т.Л.Садчикова, А.А.Панина, А.А.Желтова // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т.17. - №4. – С.248.

32. К возможности прогноза эффективности аллергенспецифической терапии / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, А.А. Панина, А.И. Садчикова // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т.17. - №2. – С.123.

33. Особенности иммунного статуса у детей раннего возраста с герпетическим ринофарингитом / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, А.А. Панина, Е.В. Тибирькова, Л.И. Инина // Российский аллергологический журнал, - 2017. – Т.14. - №5. - С.16-17.

34. Особенности формирования аутоиммунитета у больных с тиреоидной патологией / А.А. Панина, Э.Б. Белан // Научно-практическая ревматология. - 2017. – Т.55. - №S2 - С.18.

35. Лабораторное обследование пациентов терапевтического профиля в условиях централизации терапевтической службы региона / А.А. Панина, А.А. Воронков // В сборнике: Сборник трудов XII Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2017. - С.103-104.

36. Состояние моноцитарно-макрофагального звена на ранних сроках аллергенспецифической иммунотерапии при поливалентной сенсibilизации / Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Желтова А.А., Панина А.А. // Аллергология и иммунология. - 2017. - Т. 18. - № 4. - С. 231-233.

37. Сравнительная эффективность методов диагностики аллергии к амоксициллину / Садчикова Т.Л., Белан Э.Б., Кляусов А.С., Давыдова Н.В., Панина А.А. // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т.12(21). - №4. – С.610-612.

38. Оценка особенностей течения аллергического ринита у больных ревматоидным артритом / Панина А.А., Рудобаба Е.Л. // Научно-практическая ревматология. - 2018. – Т.56. - №3S3. - С.29.

39. Влияние хеликобактерной инфекции на течение аллергических заболеваний / А.А. Панина // В сборнике: Сборник трудов XIII Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2018. - С.104-105.

40. Прогноз эффективности аллерген-специфической иммунотерапии на основании динамики провоспалительных цитокинов на ранних этапах лечения / Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Тибирькова Е.В., Желтова А.А., Панина А.А., Кляусов А.С. // Российский аллергологический журнал. - 2019. - Т. 16. - № 1. - С. 32-34.

41. Синдром взаимного отягощения при персистирующей вирусной инфекции верхних дыхательных путей и аллергическом рините // Панина А.А., Белан Э.Б. // Российский аллергологический журнал. - 2019. - Т. 16. - № 5. - С. 120-122.

42. Взаимосвязь IL-10 с показателями гемограммы при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Панина А.А., Мязин Р.Г. // В сборнике: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2019 г. – 2019. - С.98.

43. Оценка частоты встречаемости хронических респираторных вирусных инфекций у больных аллергическим ринитом / Панина А.А., Белан Э.Б., Рудобаба Е.Л., Шушкова И.Г., Павловская В.Н. // В сборнике: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения» под редакцией: академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимова Е.А. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С.208.

44. Особенности иммунного статуса пациентов с сочетанием аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Доценко А.М., Рудобаба Е.Л., Панина А.А., Мязин Р.Г. // Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. – 2020. - №1 (73). – С.55-58.

45. Особенности пыльцевой сенсибилизации при коморбидности сезонного аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Панина А.А., Садчикова Т.Л., Кляусов А.С.// Российский аллергологический журнал. - 2020. - Т.17. - №3. – С.57-63.

46. Роль интерлейкина-6 как маркера системной воспалительной реакции / *Панина А.А., Воронков А.А., Павловская В.Н., Шушкова И.Г.* // *Терапия. Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов, Москва – 2020. –№5. - С.62-63.*

47. Оценка результатов лечения осложнений мочекаменной болезни у больных с COVID-19 / *Панин С.И., Быков А.В., Доронин А.Б., Кузнецов А.А., Щелков С.В., Панина А.А., Морозов Е.А., Карпенко С.В.* // *Новости хирургии. - 2021. - Т. 29. - № 3. - С. 318-325.*

48. Сопоставимость диагностических методов в оценке этиологической составляющей респираторной аллергии / *Панина А.А., Белан Э.Б., Шушкова И.Г., Лютая Е.Д.* // *Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. – 2021. №3(79). – С.73-78.*