

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА Валерия Сергеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КРУГЛОГОДИЧНЫМ
АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ
РЕСПИРАТОРНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ
ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Портенко Елена Геннадьевна

Тверь – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Круглогодичный аллергический ринит – хроническое воспалительное заболевание слизистой полости носа	14
1.1.1 Аллергический ринит – актуальная проблема современной ринологии.....	14
1.1.2 Основные этиологические факторы круглогодичного аллергического ринита	16
1.1.3 Современное течение круглогодичного аллергического ринита.....	17
1.2 Патогенез круглогодичного аллергического ринита	19
1.2.1 Иммунопатологический механизм круглогодичного аллергического ринита	19
1.3 Особенности патогенеза хламидийной инфекции	22
1.3.1 Хроническая персистирующая респираторная хламидийная инфекция в развитии ЛОР-патологии	24
1.3.2 Диагностика респираторной хламидийной инфекции при круглогодичном аллергическом рините	29
1.4 Лечение круглогодичного аллергического ринита и отдалённые результаты	32
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ. ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Отбор и рандомизация больных круглогодичным аллергическим ринитом на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции	34
2.2 Диагностика методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени соскобов слизистой оболочки носоглотки на наличие респираторного хламидиоза.....	39
2.3 Определение содержания иммуноглобулинов класса G к Chlamydia pneumoniae и индекса авидности иммуноглобулинов класса G к Chlamydia pneumoniae в сыворотке крови	39
2.4 Определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови.....	40
2.5 Статистические методы и методы искусственного интеллекта.....	41
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	43

3.1 Анализ данных жалоб, ЛОР-статуса, проведённой лабораторной диагностики, указывающей на персистирующую форму респираторной хламидийной инфекции.....	43
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТАННАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ	53
4.1 Обоснование применения трехэтапной комплексной терапии в лечении больных круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне подтверждённой персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.....	53
4.2 Полученные результаты лечения через 4 недели.....	57
4.3 Анализ результатов лечения через 3 месяца.....	72
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА С НЕСТОЙКОЙ РЕМИССИЕЙ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ....	78
5.1 Отбор клинически значимых параметров для модели диагностики.....	78
5.2 Методика диагностики, принятая при разработке моделей экспертной системы	85
5.3 Алгоритмы и модели экспертной системы для диагностики хламидиоза отдельным врачом.....	86
5.4 Модели и метод работы с экспертной системой дистанционной коллективной диагностики круглогодичного аллергического ринита с нестойкой ремиссией на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.....	88
5.4.1 Модели экспертной системы коллективной дистанционной диагностики	88
5.4.2 Методика работы с системой поддержки принятия решений при коллективной диагностике.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ПРИЛОЖЕНИЕ 1	132
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день ведение пациентов с круглогодичной формой аллергического ринита (АР) является одним из наиболее актуальных вопросов современной ринологии. В последние годы в экономически развитых странах отмечается тенденция к неуклонному росту данной патологии среди населения, который существенно оказывает негативное влияние на производительность труда, причиняет экономический ущерб, снижая активность населения, находящегося на пике трудоспособного возраста [41, 78, 115, 128, 172, 176].

Разработка рациональных подходов к ведению пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) находится и в центре внимания отечественных врачей-клиницистов, так как, по данным современных исследований, наибольшее число случаев сенсibilизации на территории средней полосы Российской Федерации (РФ) связаны именно с этиологическими факторами КАР [168, 176].

Современное течение КАР, по данным литературы, достаточно сложно, волнообразно и нередко имеет тенденцию к коротким ремиссиям, что затрудняет ведение больных и значительно снижает их качество жизни [24, 87, 174].

Пациенты с КАР зачастую полисенсibilизированы [42], поэтому для установки первопричины заболевания, а также причин, отягощающих течение заболевания, не позволяющих достигать должного терапевтического эффекта лечения, требуется рациональный диагностический поиск с последующим корректным лечением.

Актуальность диссертационного исследования обусловлена тем, что применяемые в настоящее время методы ведения пациентов с КАР не всегда позволяют достигать стойкой ремиссии заболевания и требуют дальнейшей оптимизации.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени не разработаны единые подходы к ведению больных КАР на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции (ПРВХИ). Был проведен ряд исследований, которые указывают на то, что респираторная хламидийная инфекция (РХИ) может оказывать влияние на формирование и течение воспалительных заболеваний ЛОР-органов, в том числе и хронических [36, 46, 50, 69, 101], к которым, в свою очередь, относится КАР. Более того, клиницистами отмечаются эпизоды выявления РХИ у больных с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух [101].

Анализируя данные литературы, можно сделать вывод о том, что, несмотря на результаты исследований, посвящённых проблеме влияния РХИ на течение заболеваний ЛОР-органов, данные об особенностях клинических проявлений АР на фоне РХИ, в частности об особенностях течения КАР, ассоциированного с РХИ, до настоящего времени достаточно разрознены, раскрыты не в полном объеме. Интерес к персистенции возбудителя респираторного хламидиоза (РХ) как к возможной причине нестойкой ремиссии КАР при адекватном лечении связан с уровнем качества и доступности современных методов обнаружения и диагностики ПРВХИ.

Проблема диагностики возможной ПРВХИ как причины нестойких ремиссий КАР с тенденцией устойчивости к базисному лечению пациентов, на наш взгляд, требует рационального подхода к ее решению. Необходимо оптимизировать подходы к ведению пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями с целью достижения должного терапевтического эффекта лечения, а также повышения качества жизни пациентов с данной хронической патологией: необходимо оценить эффективность применения антибактериальной и иммуномодулирующей терапии с учётом данных обнаружения персистирующего респираторного хламидиоза (ПРХ) для

разработки методик диагностики ПРВХИ при КАР и схемы последующего лечения и контроля эффективности предложенной терапии.

Цель исследования

Оптимизировать ведение больных круглогодичным аллергическим ринитом на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции на течение круглогодичного аллергического ринита с нестойкими ремиссиями.
2. Выявить связь между персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекцией, уровнем ИЛ-6 сыворотки крови и иммунологическими показателями персистенции респираторной хламидийной инфекции.
3. Выявить возможность использования показателя уровня ИЛ-6 в сыворотке крови и иммунологических показателей персистенции респираторной хламидийной инфекции с целью определения тактики и контроля эффективности лечения круглогодичного аллергического ринита с нестойкой ремиссией.
4. Разработать схему диагностики и лечения больных с круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.
5. Разработать алгоритм ведения пациентов с нестойкими ремиссиями круглогодичного аллергического ринита на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.

Научная новизна исследования

Впервые предложено определение персистенции респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции (ХИ) у пациентов с нестойкими ремиссиями КАР.

Впервые показано, что ПРВХИ может являться фактором, приводящим к нестойким ремиссиям КАР.

Впервые с помощью методов статистической обработки данных доказана связь между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с КАР и персистенцией РХ.

Впервые разработаны рекомендации по оптимизации ведения пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями на фоне ПРВХИ.

Впервые предложены модели и метод работы с экспертной системой дистанционной коллективной диагностики пациентов с нестойкими ремиссиями КАР на фоне ПРВХИ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования доказали связь между персистенцией респираторной внутриклеточной ХИ у пациентов с КАР и нестойкими ремиссиями заболевания.

На основании проведенного исследования оптимизирован алгоритм диагностики и лечения пациентов с КАР на фоне ПРВХИ, что позволяет достичь длительной ремиссии.

Разработаны практические рекомендации по диагностике, лечению и контролю КАР на фоне ПРВХИ.

Разработаны модели и метод работы с экспертной системой дистанционной коллективной диагностики пациентов с нестойкими ремиссиями КАР на фоне ПРВХИ.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе Клиники федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с декабря 2021 года по ноябрь 2023 года, носило характер контролируемого эксперимента во время амбулаторно-поликлинического лечения пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями на фоне подтверждённой ПРВХИ, включало в себя сопоставление результатов двух групп пациентов: одной – с назначением антибактериальной и иммуномодулирующей терапии и другой – без назначения данной терапии.

В исследовании применены методы математико-статистической обработки данных для анализа персистенции возбудителя РХ при КАР и для определения влияния этого показателя на течение заболевания, а также производилась оценка эффективности применения предложенной терапии с использованием лицензионного программного обеспечения. Дополнительно в целях оптимизации ведения пациентов была произведена разработка модели экспертной системы для диагностики пациентов с нестойкими ремиссиями КАР на фоне ПРВХИ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ПРВХИ влияет на течение КАР, что проявляется нестойкими ремиссиями и недостаточной эффективностью базисного лечения.

2. При иммунологически доказанной персистенции респираторной внутриклеточной ХИ уровень ИЛ-6, связанный с уровнем антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* и индексом авидности антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке крови, может выступать маркером подхода к лечению и контроля его эффективности у пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями.

3. Разработанная схема диагностики и лечения пациентов с нестойкими ремиссиями КАР на фоне ПРВХИ оптимизирует тактику ведения таких больных.

4. Разработанная экспертная система диагностики КАР с нестойкими ремиссиями на фоне ПРВХИ может быть использована в ежедневной практической деятельности врача-клинициста.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки исследования, формированием двух групп наблюдения (пациенты с назначением антибактериальной и иммуномодулирующей терапии и пациенты без назначения данной терапии), использованием доступных методов исследования по стандартным методикам, применением для оценки полученной информации методов математико-статистической обработки данных с использованием лицензионного программного обеспечения.

В настоящей работе проведен сравнительный анализ результатов собственного исследования двух групп наблюдения. На основании системного анализа полученных данных сформулированы аргументированные положения, выводы и практические рекомендации.

По материалам диссертации получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: «Клиническая характеристика пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной хламидийной инфекции» № 2024621102 от 13.03. 2024 г.

По материалам диссертации получен патент на изобретение: «Способ лечения больных аллергическим ринитом круглогодичной формы с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной хламидийной инфекции» № 2825050 от 19.08.2024 г.

Основные материалы диссертационного исследования докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях: на XX съезде оториноларингологов России, г. Москва, 2021 г., на IX межвузовской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Молодежь и медицинская наука», г. Тверь, 2021 г., на XI Петербургском форуме оториноларингологов России, г. Санкт-Петербург, 2022 г., на региональной научно-практической конференции «Записки оториноларинголога», г. Тверь, 2023 г., на научно-практической конференции оториноларингологов с международным участием «Интеграция и инновации в оториноларингологии», г. Самара, 2023 г.

Апробация диссертации состоялась 05.09.2024 г. на расширенном заседании кафедры оториноларингологии совместно с кафедрами анатомии, гистологии и эмбриологии, хирургии и анестезиологии-реаниматологии, микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, госпитальной терапии и профессиональных болезней, общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России при участии 9 докторов медицинских наук и 4 кандидатов медицинских наук.

Внедрение результатов исследования

Разработанная в ходе исследования схема ведения больных с КАР на фоне ПРВХИ применяется в амбулаторно-поликлиническом отделении Клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 26.08.2024 г.), на амбулаторно-поликлиническом приеме Поликлиники № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Тверь (акт внедрения от 03.09.2024 г.), в оториноларингологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница №

1 имени В. В. Успенского», г. Тверь (акт внедрения от 02.09.2024 г.), в Респираторном ЛОР-центре доктора Столярова, г. Тверь (ООО «ТВЕРЬЛАБ») (акт внедрения от 28.08.2024 г.), в Клинике мужского и женского здоровья г. Тверь (ООО МЦ «Клиника мужского и женского здоровья») (акт внедрения от 27.08.2024 г.), а также внедрена в учебный процесс и научную работу на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 26.08.2024 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор активно участвовал в планировании исследования, определении цели и задач исследования, а также методов их решения. Автором самостоятельно проведён обзор отечественной и зарубежной литературы, посвящённой этиологии, патогенезу, методам диагностики КАР и влиянии ПРВХИ на течение заболевания.

Автором самостоятельно и в полном объёме выполнены: осмотр ЛОР-органов с использованием видеоэндоскопических технологий, оценка результатов клинических и лабораторных методов исследования.

При активном участии автора были разработаны карта обследования пациентов, алгоритм структуры исследования по диагностике и лечению КАР с нестойкими ремиссиями на фоне ПРВХИ, проведена математико-статистическая обработка полученных данных, была разработана модель экспертной системы для диагностики ПРВХИ у пациентов с КАР.

Автором самостоятельно проведены анализ и обобщение полученных результатов исследования, их интерпретация, на основании которых в дальнейшем были сделаны соответствующие выводы и сформулированы практические рекомендации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 – в рецензируемом журнале, входящем в список, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, и 1 – с индексацией в Scopus.

Получены свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621102 от 13.03.2024 г. и патент на изобретение: «Способ лечения больных аллергическим ринитом круглогодичной формы с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной хламидийной инфекции» № 2825050 от 19.08. 2024 г.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах печатного текста, содержит 18 таблиц, 24 рисунка, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, библиографии, включающей 181 источник, из них: 110 работ отечественных авторов и 71 работа зарубежных исследователей; приложения 1 и приложения 2.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Круглогодичный аллергический ринит – хроническое воспалительное заболевание слизистой полости носа

1.1.1 Аллергический ринит – актуальная проблема современной ринологии

Аллергический ринит (АР) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа интермиттирующего либо персистирующего характера, основу которого образует IgE-опосредованная аллергическая реакция, возникающая в результате воздействия ингаляционных аллергенов на сенсibilизированные лица [61, 84, 85, 98, 169].

В настоящее время АР, являясь самым распространенным аллергическим заболеванием у взрослого населения [61], за последние десятилетия признан глобальной проблемой здравоохранения [97, 106]. По мнению ряда исследователей, с 1960-х годов отмечается стойкая тенденция к увеличению распространенности АР и атопии соответственно [78, 173].

Анализируя данные Всемирной аллергологической организации (ВАО), можно сделать вывод о том, что более 400 млн. человек в мире страдает АР [106, 178]. Так, распространенность АР в общей популяции достигает 40 % [20]. По данным исследований, представленным Zacharasiewicz A. и соав. (2003), доля ринита, связанного с атопией, достигает примерно 50 % от общего количества АР [180]. Также Groot E. и др. (2012) акцентируют внимание на том, что для пациентов с бронхиальной астмой (БА) в ассоциации с АР характерен более выраженный воспалительный процесс, чем для пациентов с БА без установленного сопутствующего АР [113].

Заболеваемость АР колеблется от 10 % до 40 % в зависимости от климато-географического положения [61, 171], а по наблюдениям российских эпидемиологических исследований, она находится в интервале от 10 % до 24 % в

зависимости от региона [37, 61]. АР, как известно, является лидером среди заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологической патологиям [58, 60, 77, 88].

Экономический эффект АР зачастую некорректно отражён, однако косвенные затраты значительны. Рядом исследователей оценено влияние АР на производительность труда в Европейском союзе в несколько миллиардов евро в год [137, 140, 150], при этом расчётное снижение производительности труда на одного пациента, страдающего данной патологией, в год больше, чем при сахарном диабете, ишемической болезни сердца и бронхиальной астме. Таким образом, АР приводит к существенному экономическому бремени [106, 128].

Традиционно АР рассматривается как сезонный и круглогодичный, однако в связи с тем, что большое количество пациентов относится к полисенсibilизированным, различие между двумя типами данной патологии не было воспроизведено в полной мере в эпидемиологических исследованиях по оценке молекулярных аллергенов [174].

Согласно руководству ARIA, клиницисты классифицируют АР на интермиттирующий и персистирующий, исходя из длительности проявления симптоматики; при этом персистирующий ринит (ПР), требующий долгосрочного приема лекарственных средств, отличается продолжительностью проявления характерного симптомокомплекса более 4 дней в течение 4 недель непрерывно. Также в зависимости от влияния на жизнедеятельность пациента и проявления у него симптомов ПР определяется как легкий, умеренный или тяжёлый [62, 112, 173].

В настоящее время ведение пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) является одним из приоритетных направлений деятельности врачей-клиницистов: клиническая картина КАР менее выражена, чем при сезонном АР, однако жалобы, характерные для данной аллергической патологии, наблюдаются в течение всего календарного года, существенно снижая качество жизни больных и нередко требуя постоянной коррекции тактики ведения пациентов [45].

1.1.2 Основные этиологические факторы круглогодичного аллергического ринита

Как отмечают современные исследователи, наибольшее количество случаев АР у пациентов средней полосы РФ отмечается именно при воздействии аллергенов клещей домашней пыли семейств Pyroglyphidae: *Dermatophagoides pteronissinus*, *farinae* и *microceras*, *Euroglyphus*, эпидермальных аллергенов домашних животных (преимущественно кошек), аллергенов насекомых (тараканов) и плесневых грибов [11, 95, 100, 102].

Следует отметить, что индивидуальные особенности человека, его генетическая предрасположенность, уровень сенсибилизации и период времени действия аллергена определяют степень тяжести проявления симптоматики аллергической патологии [14, 102, 114, 115, 134, 175, 176].

По мнению Гариб и соавторов, клещи домашней пыли – наиболее часто встречающийся источник бытовой аллергии [78]. Опираясь на результаты исследований отечественных клиницистов, можно сделать вывод о том, что до 80 % лиц от общей популяции в сыворотке крови имеют специфические IgE антитела к клещам домашней пыли, что подтверждает гипотезу вышеуказанных авторов [41].

Рост круглогодичной аллергической патологии, в частности КАР, под действием провоцирующих этиологических факторов неуклонно растет [152]. Так, Барденикова С. И. и соавторы, осуществив 30-летнее наблюдение за пациентами с аллергопатологией, проживающими в г. Москве, подтвердили тенденции активного роста сенсибилизации к бытовой пыли и клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, а значит, и увеличение клинических проявлений аллергической патологии [35].

Опираясь на данные мировой статистики и статистические данные Центрального Федерального округа России, можно сделать вывод о том, что шерсть домашней кошки (*Felis domesticus*) входит в ряд самых агрессивных

аллергенов [102, 149, 168, 181], провоцирующих атопию, а значит, и клинические проявления КАР. Рябова К. А. и соавторы акцентируют внимание на том, что прямой контакт с шерстью животного не является обязательным фактором манифеста аллергической реакции, так как есть угроза косвенного контакта с аллергеном кошки в общественных, многолюдных местах [102].

Грибковая аллергия в настоящее время является актуальным вопросом современной иммунологии. Плесневые грибы родов *Alternaria* spp., *Cladosporium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. играют одну из ключевых ролей в развитии аллергических реакций, в частности в развитии КАР [11, 29, 64, 88, 95, 100, 143]. Так, Мазоха К. С. и соавторами было проведено исследование с 2016 по 2019 гг. в г. Самаре, в котором приняли участие 855 пациентов с подозрением на респираторную аллергию. Проанализировав полученные результаты клинко-аллергологического обследования вышеуказанной группы пациентов, авторы пришли к выводу о том, что у 66 % пациентов с грибковой сенсibilизацией отмечался АР [64].

На данный момент установлено, что аллергены тараканов могут провоцировать возникновение КАР [39]. Так, W. Srisuwatchari и соавторы провели исследование на основе кросс-валидации двух методов, по результатам было установлено, что почти у 50 % больных, страдающих КАР, установлен позитивный иммунный ответ на воздействие аллергенов тараканов *P. Americana* [117].

1.1.3 Современное течение круглогодичного аллергического ринита

Рязанцев С. В., Сапова К. И., опираясь на многолетний клинический опыт, утверждают, что на практике постановка диагноза «аллергический ринит» широко распространена, однако определение первопричины патологии зачастую вызывает сложности у врачей-клиницистов. В настоящее время основной массив эпидемиологических исследований посвящен проблеме сезонного аллергического ринита (САР): постановка диагноза не составляла труда в связи с лёгкой

идентификацией патологии [86]. В свою очередь, современное проявление симптомокомплекса КАР нередко схоже с признаками хронического риносинусита (ХР), вазомоторного ринита (ВР), а также, что немаловажно, современное течение КАР в отдельных случаях пересекается с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (РИВДП) [86, 141].

Для современного течения КАР, как утверждают Дробик О. С. и соав. (2012), характерен волнообразный характер, обусловленный полисенсibilизацией. Хотя аллергены клещей домашней пыли и тараканов, грибковые аллергены относятся к круглогодичным, их концентрация во вдыхаемом воздухе зависит напрямую от времени года. Более того, в настоящее время в связи с высокой загрязненностью окружающей среды такие неспецифические раздражители, как табачный дым, воздушные поллютанты, отдельные химические соединения, пары переработанного дизельного топлива, могут выступать предикторами клинических проявлений КАР, вызывая гиперреактивность слизистой оболочки полости носа [24, 42].

Нередко современное течение КАР характеризуется изолированными признаками: персистирующей заложенностью носа и обильным слизистым отделяемым с проявлением постназального затека, чаще в утренние часы. Зачастую пациенты пренебрегают своевременным обращением к специалисту в целях углубленной диагностики состояния, постановки корректного диагноза и назначения рациональной терапии, занимаясь самолечением. Однако требуется комплексное обследование, поскольку КАР может вызывать заболевания носоглотки, полости носа и придаточных пазух носа, заболевания среднего уха и состояние дисфункции слуховой трубы, которые в короткие сроки приобретают хроническое или рецидивирующее течение [23, 63, 40, 157].

Пациенты, страдающие АР, имеют предрасположенность к формированию и дальнейшему прогрессированию БА. Так, опираясь на клинические наблюдения, можно сделать вывод о том, что до 80 % пациентов имеют сочетание БА и АР. В связи с персистирующим аллергическим воспалением, нарушенным мукоцилиарным клиренсом и существенным расстройством функции носового

дыхания по верхним дыхательным путям в лёгкие поступает «неподготовленный» воздух, что усугубляет клиническое течение бронхиальной астмы [79].

Современное течение КАР зачастую характеризуется ранним началом и слабой продолжительностью ремиссии, а также тенденцией к устойчивости к базисному лечению [51]. Следовательно, возникает необходимость более тщательной и прицельной диагностики заболевания, которая характеризуется направленностью на выявление дополнительных факторов, помимо общеизвестных, не приводящих к достижению стойкой ремиссии.

1.2 Патогенез круглогодичного аллергического ринита

1.2.1 Иммунопатологический механизм круглогодичного аллергического ринита

Долгое время иммунопатологический механизм развития АР, в частности КАР, рассматривался лишь в качестве классического варианта IgE-обусловленной аллергической реакции немедленного типа в результате контакта с аллергеном [53, 94]. АР характеризовался сложным механизмом, состоящим из нескольких стадий: иммунологической, патохимической, патофизиологической [9, 12]. Снижение защитных функций слизистых оболочек верхних дыхательных путей, генетически обусловленных и приобретённых, таких как нехватка секреторного IgA, патологические изменения мукоцилиарного клиренса в связи с частыми респираторными инфекциями и действием irritantов, определялись в качестве индукторов данного механизма [43].

Однако в связи с многогранностью появлений аллергической патологии, появлением новых эндотипов аллергических заболеваний клиническая аллергология рассматривает патогенетические механизмы развития аллергической патологии, в частности АР, более углублённо.

В настоящее время с точки зрения патогенеза АР относится к группе немедленных аллергических реакций I типа IgE-обусловленным, возникающим в результате контакта с аллергеном. В течении аллергической реакции I типа выделяют две фазы: сенсibilизации и эффекторную.

Основу фазы сенсibilизации, обуславливающую первый контакт с аллергеном, составляет продукция аллерген-специфического иммуноглобулина E (sIgE), регулируемая сигналами клеток T2. В эту фазу дендритные клетки (ДК), В-лимфоциты и Мф, являющиеся антигенпрезентирующими клетками (АПК), анализируют аллерген, обрабатывают его и представляют пептиды аллергена на своей поверхности, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС класса II) для наивных Т-клеток [124]. Под действием поверхностных молекул ДК, секретируемых метаболитов и выброса цитокинов наивные Т-лимфоциты проходят дифференцировку в субпопуляции иммунных клеток: Th1, Th2, Th17, Tc1, Tc2, Tc17 и регуляторные Т-клетки.

В фазу сенсibilизации происходит продукция большого количества цитокинов 2-го типа, включая ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, а также повышение продукции высокоаффинных sIgE В-лимфоцитами. В случае постоянного воздействия аллергенов вышеуказанные цитокины могут способствовать местному ремоделированию тканей и приводить к хроническому воспалению и повреждению тканей [111, 148], что характерно для патогенетического механизма течения КАР.

Наступление эффекторной фазы возникает после повторной экспозиции аллергена. Аллерген сшивает sIgE, происходит дегрануляция тучных клеток (ТК) и базофилов: в ТК и базофилах кумулируется гистамин, биогенный амин в виде гранул, а под влиянием иммунологических механизмов, физических раздражителей, анафилотоксинов, прочих эндо- и экзогенных гистаминолибераторов происходит дегрануляция данных клеток. Переформированные медиаторы, такие как гистамин, при высвобождении вызывают симптомы: вазодилатацию, сокращение мышц бронхов и повышение секреции слизи [90, 75, 154, 170].

Эозинофилы, в частности их активация, миграция и увеличение продолжительности жизни, играют важную роль в развитии поздней фазы аллергической реакции и персистенции воспаления, характерной для КАР, включая механизмы, связанные с гиперчувствительностью IVb типа. Таким образом, взаимодействие между процессами, связанными с I и IVb типом, имеет решающее значение как для сенсibilизации, так и для хронической фазы [139, 159].

В реакциях гиперчувствительности типа IVb (клеточно-опосредованной реакции) клетки Th2 играют ключевую роль, продуцируя такие цитокины, как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-31. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 стимулируют переключение В-лимфоцитов на синтез Ig-E, ИЛ-5 опосредует эозинофилию, как результат индуцируется воспаление и повреждение тканей. ИЛ-31 способствует высвобождению кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) и фактора роста нервов (NGF), тем самым вызывая нейрогенное воспаление и зуд. Дополнительно при реакции гиперчувствительности типа IVb усиливается синтез sIg-E и рост ТК. Врождённые лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), дендритные клетки (DC) и Th2, активированные ИЛ-25, ИЛ-33 или тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), взаимодействуют и оказывают влияние на эпителиальные барьеры. Они облегчают рекрутирование эозинофилов и базофилов и модулируют функцию антиген-презентирующих клеток, способствуя хронизации реакций типа IVb.

НК-Т-клетки продуцируют ИЛ-4 и ИЛ-13, способствующие воспалению. Происходит миграция эозинофилов к участкам воспаления, активизация цитокинов и хемокинов и выделение цитотоксических гранул, в результате чего происходит повреждение тканей, гибель клеток, и воспаление хронизируется. На заключительном этапе, при запуске каскада синтеза IgE, типы аллергических реакций IVb и I перекрываются.

АР, в частности КАР, можно отнести к реакции гиперчувствительности V типа, которая основана на дисрегуляции иммунного ответа в результате дефекта эпителиального барьера и развития микробного дисбиоза, что приводит к хроническому повреждению тканей. Для патогенетического механизма данного типа аллергической реакции характерна активация ответов T1, T2 и T17,

образование sIgE, активация макрофагов, ТК, базофилов, высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов, гистамина, лейкотриенов, реактивных форм кислорода (ROS) [159].

1.3 Особенности патогенеза хламидийной инфекции

Морфологически хламидии представляют собой мелкие (от 250 до 1500 нм (0,25 – 1 мкм)) грамотрицательные бактерии шаровидной или овоидной формы, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами, способными к размножению внутри клеток зараженного человека. Данные патогенные микроорганизмы имеют все характерные для бактерий структурные признаки: нуклеиновые кислоты ДНК (геном) и РНК, клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану (ЦПМ), рибосомы. Наружная мембрана клеточной стенки имеет сложное строение: входящие в её состав компоненты, такие как липополисахарид (ЛПС) и главный белок наружной мембраны (major outer membrane protein — МОМР), являются главными факторами патогенности хламидий. МОМР хламидий являются своеобразным барьером к формированию фаголизосомы и соответственно гибели хламидий, что позволяет им сохранять устойчивость в условиях организма. Характерными особенностями бактерии являются высокая тропность к различному эпителию, в том числе и цилиндрического типа, и способность к длительной персистенции в клетках, в частности макрофагах, что вызывает хроническое течение воспалительных заболеваний [21, 67, 89, 105, 123].

Таксономическое разделение хламидий достаточно разнообразно. В своей работе мы акцентируем внимание на наиболее значимой, на наш взгляд, таксономической единице, оказывающей непосредственное влияние на течение ЛОР-заболеваний. Так, хламидии относятся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae. Семейство Chlamydiaceae включает в себя род Chlamydia и род Chlamydophila. Видовые представители рода Chlamydia – *C. trachomatis*, *C. suis*, *C. muridarum*. Видовые представители рода Chlamydophila – *C. pneumoniae*, *C. psittaci*

и др. [67, 109]. Одним из наиболее значимых представителей вышеуказанных видов хламидий в развитии и персистенции заболеваний верхних дыхательных путей [19], а значит, и ЛОР-органов, является *Chlamydophila pneumonia* (*C. pneumoniae*).

Жизненный цикл хламидий достаточно сложен и уникален. Различают следующие формы организации данного микроорганизма, адаптированные для внутри- внеклеточного существования, последовательно сменяющие друг друга: элементарные тельца (ЭТ), внеклеточную форму хламидий, промежуточные тельца (ПТ) и ретикулярные тельца (РТ), внутриклеточную (вегетативную) форму хламидий [10, 67, 81, 96].

В первые 7 – 10 часов происходит адсорбция ЭТ на чувствительных клетках с последующим фагоцитозом ЭТ чувствительными клетками, сопровождающимся образованием внутриклеточной вакуоли. Далее, в течение 6 – 8 часов после поражения клетки-хозяина, ЭТ, проходя этап ПТ, трансформируются в РТ, метаболически активные, вегетативные формы, способные к бинарному делению (18 часов – 24 часа после инфицирования) и воспроизведению новых ЭТ (36 часов – 42 часа после инфицирования). Во время нарастания патологического процесса после протекания жизненного цикла хламидий инфицированные клетки подвергаются тотальному цитолизу, который, в свою очередь, является важнейшим фактором патогенности. Таким образом, в межклеточное пространство выделяются новые хламидийные агенты (ЭТ), поражающие чувствительные клетки, и каскад патологических реакций повторяется снова. Так, внутриклеточный цикл хламидий непрерывно длится около 2 – 3 суток (48 – 72 часов) [19, 49, 67, 81, 96, 119].

Микробиологи в последнее время идентифицируют еще одну форму существования хламидий, имеющую латентный характер, – аберрантные тельца (персистентную форму). Наряду с наличием ЭТ и РТ, аберрантные тельца, являющиеся некультивируемой внутриклеточной формой, во многом определяют феномен персистенции при хламидиозе, течение инфекции и эффективность лечения [81, 121]. Наличие данных персистирующих аберрантных форм хламидий может быть напрямую связано со слабым иммунным ответом, а также с нерациональным приемом антибактериальных средств [32].

Также следует отметить, что иммунный ответ организма на ХИ возникает только в тот момент, когда микроорганизмы проходят этап ЭТ жизненного цикла, то есть расположены внеклеточно. Внутриклеточное расположение хламидий, напротив, вызывает персистенцию микроорганизмов, зачастую характеризуется вялотекущими и бессимптомными формами заболевания [87].

Патогенетические особенности персистирующей ХИ во многом связаны со снижением уровня МОМР и ЛПС клеточной стенки, а также с синтезом и суперэкспрессией на поверхности ЭТ и РТ белка теплового шока хламидий (heat shock protein — cHSP-60). Будучи на 50 % схожим с белком мембраны клетки человека, cHSP-60 имеет важное значение в патогенезе персистирующей ХИ, инициируя образование специфических антител и вызывая реакцию гиперчувствительности замедленного типа [32, 126].

1.3.1 Хроническая персистирующая респираторная хламидийная инфекция в развитии ЛОР-патологии

Сегодня благодаря большому количеству исследований и доказательной базе ХИ оценивается не только как возбудитель заболеваний урогенитального тракта [103]. В настоящее время вопрос роли ХИ в развитии и течении ЛОР-заболеваний, в частности патогенеза и симптомокомплекса хламидийных поражений носа, глотки и придаточных пазух носа, все чаще рассматривается в современных научных исследованиях [30, 31, 50, 67]. Более того, наряду с другими внутриклеточными организмами, ХИ является одним из значимых этиологических патогенов, оказывающих влияние на современное течение патологии верхнего отдела респираторного тракта [44, 47, 99].

Белова Е. В. и соав. (2019) предполагают, что одной из первопричин роста РХ, в частности инфицирование *S. pneumoniae*, является нерациональное, порой самостоятельное использование пациентами антибактериальных препаратов, которые могут провоцировать угнетение местного иммунитета слизистых

оболочек верхних дыхательных путей и как следствие — изменение их микрофлоры, что становится предрасполагающим фактором для колонизации патогенными микроорганизмами верхних дыхательных путей [46].

Отмечено, что РХИ индуцирует воспалительные заболеваний носа, его придаточных пазух и глотки достаточно часто (от 3 % до 53 % случаев) [36, 47, 69]. На сегодняшний день исследователями представлены убедительные данные о том, что персистенция ХИ на слизистых оболочках верхних дыхательных путей нередко детерминирует формирование хронической ЛОР-патологии [50, 101].

В проведенных исследованиях Капустиной Т. А. и соав. (2007) показана высокая частота выявления РХИ у больных с хроническими заболеваниями носа и синусов. Так, в исследуемую группу вошли пациенты, у которых отмечалось обострение хронического верхнечелюстного синусита и вазомоторного ринита. По результатам диагностики РХ был выявлен у 33 % больных, при этом наиболее часто идентифицировалась *S. pneumoniae* (в 27 % случаев) [101]. Кроме того, у пациентов с РХ чаще регистрируются обострения хронического верхнечелюстного синусита по сравнению с теми, у кого не идентифицирован данный патоген (67,9 % против 4,3 %) [55].

Маркина А. Н. и соав. (2015) оценивали ЛОР-заболеваемость жителей г. Красноярск с идентифицированной ХИ. В исследовании приняло участие городское организованное население и ЛОР-больные с заболеваниями верхних дыхательных путей. Так, по результатам проведённой комплексной диагностики был зарегистрирован высокий уровень распространенности РХ, поражающего слизистую оболочку верхних дыхательных путей, у организованного населения (11,0 % взрослых лиц) и у больных с различной патологией носа, придаточных пазух и носоглотки (в 33,0 % – 40,7 % у взрослых лиц). У взрослых пациентов с установленной ХИ чаще по сравнению с лицами без данного патогена наблюдалась ЛОР-патология (в 52,8 % случаев против 33,0 % соответственно). Следует отметить, что у взрослого населения наиболее часто верифицировалась инфекция, вызванная именно *S. pneumoniae* [50].

Как утверждают Капустина Т. А. и соав. (2010), Маркина Н. А. и соав. (2015), уже с 1990-х годов прошлого столетия ХИ рассматривалась как потенциальный возбудитель заболеваний верхних дыхательных путей [47, 80].

Так, David L Hahn и соав. (1998) предположили, что у пациентов с персистирующей респираторной ХИ, возбудителем которой является *S. pneumoniae*, вероятно, развитие БА первично, либо возможно отягощение симптоматики ранее диагностированной БА. В исследование входила группа пациентов, у которых были диагностированы острые хрипы в легких или БА. Производилась серологическая диагностика на наличие *S. pneumoniae*, были взяты бактериологические посевы со слизистой оболочки носоглотки на данный патоген. По результатам проведенной лабораторной диагностики у 12 % исследуемых была идентифицирована инфекция *S. pneumoniae*. Проведя исследование, авторы делают вывод о том, что острые инфекции верхних дыхательных путей (острые хрипы в легких), причиной которых является *S. pneumoniae*, могут привести к развитию БА. Также пациентов, у которых ранее был установлен диагноз БА, необходимо углубленно обследовать в связи с возможной персистенцией РХИ, возбудителем которой является *S. pneumoniae* [145].

David L Hahn (2021) позднее в своей работе опубликовал результаты научных наблюдений, проведенных с 2000 по 2020 гг. Автор утверждает, что РХИ, вызванная *S. pneumoniae*, и специфический IgE тесно связаны с БА и ее тяжестью течения, что позволяет предположить возможный механизм, связывающий хроническую респираторную ХИ с БА у подгруппы людей, страдающих астмой [147].

Ряд современных зарубежных исследователей предполагает, что *S. pneumoniae* может способствовать развитию БА, индуцируя как эозинофилию, так и нейтрофилию дыхательных путей с сопутствующим усилением тяжести заболевания верхних дыхательных путей [161] и симптомов астмы [166]. Неспособность элиминации *S. pneumoniae*, в свою очередь, может привести к хронизации респираторной инфекции, при которой *S. pneumoniae* переходит в состояние «латентности», при котором продолжается синтез cHSP-60 [146],

способного индуцировать сильную воспалительную реакцию. Кроме того, *S. pneumoniae* может приводить к увеличению содержания IgE, ИЛ-4 и ИФН-гамма в крови у астматиков по сравнению с пациентами-неастматиками, но с идентифицированной РХИ [132]. Предполагается, что внутриклеточная РХИ может играть роль в ремоделировании верхних дыхательных путей [153], так как индуцирует выработку ИЛ-6, ИФН-бета и ММР, предрасполагающих к пролиферации гладкомышечных клеток [165]. Кроме того, *S. pneumoniae*, по мнению Doriane Calmes и соав. (2021), способна нарушать апоптоз поражённых клеток, в результате чего происходят хронизация инфекции и цилиостаз в бронхах.

Doriane Calmes и соав. (2021) выдвинули гипотезу о том, что внутриклеточная респираторная инфекция, в том числе хламидийная, может являться одним из звеньев патогенетического каскада БА, вызывающего хроническую воспалительную реакцию в связи с ослабленным иммунитетом.

Так, было проведено проспективное исследование, в ходе которого всем пациентам выполнено серологическое тестирование на внутриклеточную респираторную инфекцию. У 65% пациентов с астмой были обнаружены сывороточные IgA и/или IgG в отношении *S. pneumoniae*. Проведя комплексную лабораторную и инструментальную диагностику, авторы приходят к выводу о том, что пациенты с обнаруженными сывороточными IgA и IgG в отношении *S. pneumoniae* имеют более тяжелую форму заболевания с повышенной обструкцией дыхательных путей, более высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и меньшим воспалением 2-го типа [133].

Данные о влиянии респираторной ХИ на течение АР, в том числе КАР, в литературе немногочисленны. В 1998 году Американское общество микробиологии (ASM) выдвинуло гипотезу о том, что персистенция респираторной ХИ может являться причиной стойкой заложенности носа, которая, как известно, является одним из признаков симптомокомплекса КАР. Пациенты обращались за медицинской помощью в связи с такими симптомами, как длительная заложенность носа, длительная боль в горле и скопление вязкой слизи в носоглотке. Для исследования были отобраны лица взрослого возраста со стойкой

заложенностью носа. В образцах слизистой носа и задней стенки глотки была обнаружена ДНК *S. pneumoniae* и специфические антитела к *S. pneumoniae* в сыворотке крови, указывающие на продолжающуюся или персистирующую инфекцию, в большинстве случаев иммунологически была доказана персистенция данного внутриклеточного патогена [142].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что не поддающаяся стандартному лечению стойкая заложенность носа и другие вышеупомянутые жалобы могут быть связаны именно с длительной персистенцией хламидийной респираторной инфекции.

Капустина Т.А. и соав. (2005), изучив особенности течения гиперчувствительного ринита (аллергического и неаллергического), предположили, что ХИ может оказывать влияние на данную патологию. Были обследованы взрослые пациенты, и по результатам лабораторных исследований в 47 % случаев в мазках со слизистой оболочки полости носа была определена хламидийная инфекция, при этом чаще, в 54 % случаев, диагностировалась инфекция, вызванная *S. pneumoniae*. Также у лиц, страдающих гиперчувствительной формой ринита, ассоциированной с РХИ, отмечается более тяжелое течение заболевания, для которого характерны частые обострения [104].

Гаджимирзаев Г. А. и соав. (2017) в своей работе акцентируют внимание на механизмах взаимосвязи АР и БА. Коллектив авторов, проведя систематический литературный обзор по данной проблеме, делают вывод о том, что, несмотря на разнообразие исследований, посвящённых механизмам взаимосвязи аллергической патологии верхнего и нижнего отделов респираторного тракта, все они объединены единой гипотезой о морфофункциональной общности патологических каскадов, затрагивающих слизистую оболочку как верхних, так и нижних дыхательных путей [65].

Результаты патофизиологической диагностики, проведённой у пациентов с АР и БА соответственно, позволяют вынести заключение о том, что слизистой оболочке полости носа и бронхов присущ общий профиль аллергенов, единые медиаторы воспалительной реакции и схожесть в регуляторных механизмах

воспаления и иммунного ответа [5, 9, 65]. Более того, для воспалительного инфильтрата слизистой оболочки верхнего и нижнего отдела респираторного тракта характерен однотипный клеточный состав [65, 74, 131].

Исходя из представленных данных о течении БА на фоне ПРВХИ, учитывая схожесть патофизиологических, патоморфологических и морфогистохимических признаков, характерных для БА и АР, в частности КАР, мы считаем, что современное течение КАР, для которого характерны устойчивость к традиционной базисной терапии и частые рецидивы, в ряде случаев связано с персистенцией *S. pneumoniae*.

1.3.2 Диагностика респираторной хламидийной инфекции при круглогодичном аллергическом рините

В связи с возможной сопряженностью КАР, для которого характерна устойчивость к стандартной терапии, с РХИ, возникает вопрос об осуществлении углублённого диагностического поиска, направленного на выявление возможной персистенции данного микроорганизма, отягощающего течение заболевания.

Для ХИ, как утверждает ряд авторов, характерна вариабельность симптомокомплекса, неспецифичность клинических проявлений, в отдельных случаях схожих с иными заболеваниями [67, 105]. Всё вышеуказанное, на наш взгляд, затрудняет идентификацию и диагностику РХИ.

Для диагностики ХИ характерен комплексный подход, то есть он включает в себя развернутый анамнез заболевания в результате активного опроса больного, субъективные жалобы пациента, объективный осмотр специалиста и результаты лабораторной диагностики. Для респираторного хламидиоза, как известно, характерна стертая клиническая картина, то есть отсутствует конкретная патогномоничная симптоматика заболевания. В связи с этим, по нашему мнению и мнению ряда современных авторов, именно лабораторная диагностика, учитывая

внутриклеточное существование возбудителя, является ключевым звеном при постановке диагноза РХ [2, 46, 48, 67, 92].

Для обнаружения и идентификации используют прямые лабораторные тесты, позволяющие выявить структуру возбудителя, его форму существования в виде ЭТ либо РТ, а также возможно определение противохламидийных антител в сыворотке крови, что косвенно подтвердит течение РХ (непрямой метод) [46].

Мы рассмотрим наиболее практичные, на наш взгляд, методы исследования ХИ, которые в короткий срок помогут верно идентифицировать возбудителя патологии верхних дыхательных путей.

Серологические методы исследования являются наиболее распространёнными и нашли широкое применение в диагностике РХ. Первую связь *S. pneumoniae* с болезнью у человека в своих исследованиях описали М. Каурпинен, Р. Саикку [155], используя микроиммунофлюоресцентный метод (МИФ).

Серодиагностика РХ основывается на идентификации специфических IgM- и IgG-антител к хламидиям. К основным методам серологической диагностики можно отнести иммуноферментный анализ (ИФА) и МИФ, благодаря которым происходит определение специфических IgM, IgG и IgA в значимых титрах и/или 4-кратное повышение титра IgG или IgA в парных сыворотках крови. Анализируя динамику титра, возможно определение стадии заболевания [87].

Метод ИФА-диагностики для определения хламидийных антител характеризуется, по данным литературы, высокой чувствительностью (от 75 % до 95 %), специфичностью (от 70 % до 95 %), простотой исполнения, следовательно, данный метод является оптимальным при скрининговом исследовании РХ [46].

Нередко в медицинской практике для верификации возбудителя РХ используют метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, основанный на определении генетического материала хламидий в образце биоматериала (соскоба со слизистой оболочки) и характеризующийся высокой (100 %) чувствительностью. Данный метод диагностики достаточно быстр по срокам исполнения [87] и высокоинформативен: в связи с особенностью алгоритма проведения исключает получение ложноположительных результатов,

способствует обнаружению даже единственной молекулы генетической информации РХИ в пробе [129].

Современные врачи-клиницисты подчеркивают важность определения авидности антител в развитии иммунного ответа, кроме того, показатели индекса авидности (ИА) характеризуют течение инфекции и позволяют установить давность заболевания [52]. Во время иммунного ответа в макроорганизме происходит выработка специфических IgM-антител, а после 10 – 17 дней – специфических IgG-антител, для которых характерна вначале низкая авидность, то есть слабая способность связывания антигенов. С прогрессированием иммунного процесса и возможной хронизацией заболевания происходит синтез высокоавидных IgG-антител, прочно связанных с соответствующими антигенами [93, 122, 162]. Так, определение ИА в алгоритме лабораторной диагностики ХИ, на наш взгляд, позволит отличить недавнее первичное инфицирование от хронической персистирующей инфекции и назначить в дальнейшем эффективное лечение.

В литературе описаны и другие методы диагностики РХ, однако некоторые из них малоинформативны и не предоставляют конкретных результатов, другая же часть достаточно трудоёмка в исполнении и является дорогостоящей. Примером может послужить бактериологический метод культивирования возбудителя *in vitro* на чувствительных клетках [46]. В связи с вышеуказанными причинами, по нашему мнению, данная лабораторная диагностика не найдет широкого применения в ежедневной практике врача-клинициста, несмотря на высокую чувствительность.

Таким образом, для повышения вероятности постановки корректного диагноза, в том числе и стадии течения заболевания, необходима комплексная лабораторная диагностика, для которой характерны простота исполнения и короткие сроки получения результатов.

В современной литературе достаточно подробно описаны методы диагностики РХИ, однако, проанализировав их, мы пришли к выводу о том, что на сегодняшний день нет чёткого единого алгоритма выявления РХИ, в частности персистирующего характера, который за короткий срок способствовал бы

постановке верного диагноза и позволил врачу-клиницисту определить тактику ведения пациента.

1.4 Лечение круглогодичного аллергического ринита и отдалённые результаты

В изученной нами литературе представлено большое количество исследований, посвящённых лечению как САР, так и КАР. Стоит отметить, что схемы ведения больных с АР, в частности КАР, полностью основаны на утверждённых клинических рекомендациях.

Стандартный подход к лечению пациентов данной патологии ступенчатый, в основном индивидуален и зависит от клинического симптомокомплекса и субъективных жалоб пациента. Базисная схема лечения АР, в частности КАР, включает в себя элиминационные мероприятия, направленные на ограничение контакта пациента с аллергеном, фармакотерапию и в отдельных случаях хирургическое лечение в зависимости от наличия сопутствующей ЛОР-патологии, отягощающей течение основного заболевания. В настоящее время представлен широкий спектр лекарственных препаратов, используемых для лечения АР, в частности КАР. Для контроля симптомов КАР используют следующие препараты в различных комбинациях или изолированно: антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (нсН1-АГ), интраназальные АГ, кромоглициевую кислоту (назальный препарат), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС), при тяжелых случаях рассматривают терапию омализумабом [38].

ИНГКС нашли широкое применение в ежедневной практике врача-клинициста. В изученной нами литературе представлено большое количество исследований, в которых проводится анализ преимуществ использования различных препаратов данной группы в сочетании с ирригационной терапией и/или с нсН1-АГ. В основном исследования посвящены тактике лечения больных

АР с сопутствующей хирургической патологией, БА и обсеменением бактериальной патогенной и/или условно патогенной микрофлорой.

Исследования, посвящённые ведению пациентов с КАР на фоне ПРВХИ, нами найдены не были. На сегодняшний день среди ЛОР-врачей отсутствует однозначное мнение по поводу нестойкой ремиссии КАР, связанной с персистенцией РХИ, поэтому не разработана методика лечения КАР с учетом данной сопутствующей инфекцией.

На основе данных литературы о возможном обнаружении *C. pneumoniae* и предполагаемой этиологической и патогенетической роли данного микроорганизма в течении КАР нами была поставлена задача усовершенствовать методику лабораторной диагностики выявления внутриклеточной ХИ у пациентов с КАР и разработать комплексный метод лечения КАР с нестойкими ремиссиями на фоне ПРВХИ.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ. ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Отбор и рандомизация больных круглогодичным аллергическим ринитом на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции

Данная работа представляет собой рандомизированное клиническое исследование. Работа была выполнена соответственно протоколу: вычисление минимального объёма выборки, репрезентативность выборки, создание карты обследования, сбор данных и их анализ.

Были обследованы 250 пациентов с ранее установленным КАР, у которых отмечались нестойкие ремиссии (возвращение симптоматики через 3 – 4 недели после завершённого курса лечения), обратившиеся с декабря 2021 года по ноябрь 2023 года на амбулаторно-поликлинический приём в Клинику федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России от 21.12.2021 г. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе производилась выборка пациентов с учетом критериев исключения из дальнейшего обследования. Все нижеуказанные обследования каждый пациент проходил за 1 неделю до определения возможной ПРВХИ и последующего лечения.

Критерии исключения:

1. Патологические изменения в придаточных пазухах носа при проведении мультиспиральной компьютерной томографии придаточных пазух носа (МСКТ–ППН): инородное тело (пломбировочный материал), мицетома

(грибковое тело), кисты, резко утолщённая слизистая оболочка придаточных пазух носа (ППН), полипозный процесс, деформация носовой перегородки.

2. Отклонение от нормофлоры при бактериологическом посеве и положительный результат посева на грибы со слизистой оболочки полости носа.

3. Положительный результат при ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа на выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ).

4. Положительный результат при ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа на выявление цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ).

5. Положительный результат при ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа на выявление ВГЧ-6 типа (вируса герпеса человека 6 типа).

182 пациента, которые имели в различном процентом соотношении патологические изменения в ППН, деформацию носовой перегородки, отклонения от нормофлоры по результатам бактериологического посева и при посеве на грибы со слизистой оболочки полости носа, а также положительные результаты при ПЦР-исследовании вышеуказанных инфекционных агентов, из обследования были исключены. В дальнейшем в исследовании приняли участие 68 человек.

В связи с тенденцией к увеличению роли внутриклеточной инфекции, в частности хламидийной (*C. pneumoniae*), в развитии и хронизации заболеваний верхних дыхательных путей мы предположили, что, длительно персистируя в организме в связи с особенностью форм существования, РХИ может оказывать влияние на течение КАР у пациентов с непродолжительной ремиссией и частыми рецидивами заболевания.

Так, всем пациентам (68 человек) был проведен ПЦР-соскоб слизистой носоглотки на выявление *C. pneumoniae*.

Расчёт размера выборки был проведён в программе COMPARE2 3.71 пакета WinPeri 11.64 (J.H.Abramson) для уровня статистической значимости 5%, мощности теста 20%, значений превалентности симптомов и минимально значимых различий, полученных из литературных данных. Расчёт произведен с поправкой на непрерывность.

В выборку оказались включены 30 пациентов в возрасте от 19 лет до 51 года. Средний возраст составил $32,2 \pm 7,7$ лет. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

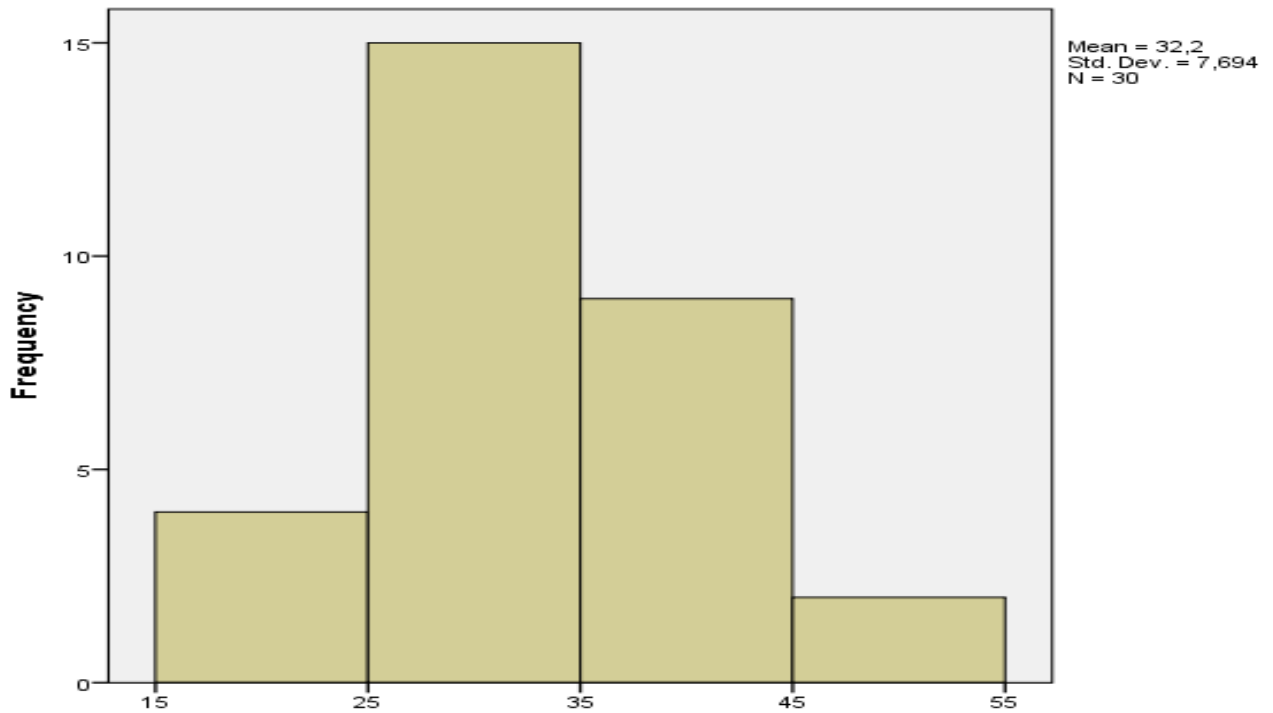


Рисунок 1 – Возрастное распределение пациентов

На каждого пациента (30 человек соответственно) была заполнена карта обследования. Обследование данной группы включало опрос жалоб (на основе опросника SNOT-22), данные объективного метода обследования (осмотр ЛОР-органов с применением видеоэндоскопических технологий), иммунологическое исследование сыворотки крови на антитела класса IgG к *S. pneumoniae* (п/кол.) с определением коэффициента позитивности (КП), далее – авидность антител класса IgG к *S. pneumoniae* (%) и ИЛ-6 сыворотки крови (пг/мл.). Лабораторная диагностика пациентов КАР с подозрением на сопряжённую ПРВХИ представлена на схеме (рисунок 2).



Рисунок 2 – Лабораторная диагностика пациентов КАР с подозрением на сопряженную ПРВХИ

Дополнительно для оценки эффективности лечения и для подтверждения иррадикации или наличия в организме РХИ каждому пациенту на 2 этапе контроля был проведен ПЦР-соскоб слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae*.

Все полученные результаты заносятся в карту обследования и сравнивались между собой.

Для распределения пациентов в основную и контрольную группы в целях дальнейшего лечения и анализа результатов терапии использована рандомизация методом конвертов. Заранее были подготовлены конверты под номерами от 0 до 9, затем случайным образом пациентами с подтверждённой ПРВХИ выбирался конверт. Чётное число – контрольная группа (15 человек), нечётное число — основная группа (15 человек). Пациенты, относящиеся к контрольной группе, проходили лечение согласно клиническим рекомендациям, пациенты основной

группы – с учётом сопряжённой инфекции по разработанной схеме лечения. Группы были сопоставимы по возрасту (рисунок 3).

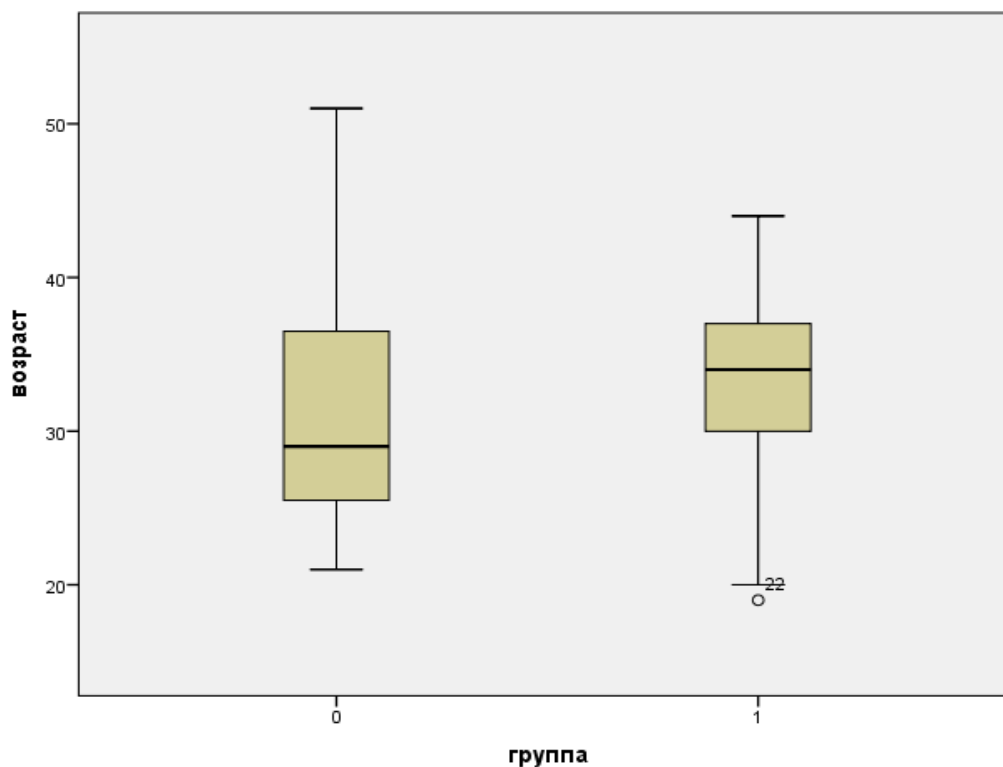


Рисунок 3 – Возрастное распределение пациентов обследованных групп

Медианный возраст пациентов контрольной группы составил 29 лет, основной – 34 года, при этом значения первого и третьего квартилей составили соответственно 25 (29) и 37 (37) лет. Распределение пациентов в группах по полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу

пол	контрольная группа		основная группа		всего	
	п	%	п	%	п	%
Мужчины	5	33,3 %	6	40,0 %	11	36,7 %
Женщины	10	66,7 %	9	60,0 %	19	63,3 %
Всего	15	100,0 %	15	100,0 %	30	100,0%

Различия в распределении мужчин и женщин внутри основной и контрольной групп были статистически не значимы (точный тест Фишера, $p = 0,999$).

2.2 Диагностика методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени соскобов слизистой оболочки носоглотки на наличие респираторного хламидиоза

Для определения частиц ДНК возбудителя РХ был использован качественный метод ПЦР-диагностики в режиме реального времени (реал-тайм ПЦР). Пациенты были предупреждены о необходимости за 3 – 4 часа до взятия мазков из носоглотки не употреблять пищу, не пить, не чистить зубы, не полоскать полость рта и горло, не жевать жевательную резинку, исключить табакокурение в течение 30 минут до исследования, а также не закапывать капли/спреи и не промывать нос.

Исследование проводились в клинической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Для выявления ДНК *S. pneumoniae* в соскобе слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР (реал-тайм) использовали амплификатор детектирующий ДТлайт ООО «НПО ДНК-технология». Интерпретация результатов: обнаружено, не обнаружено.

2.3 Определение содержания иммуноглобулинов класса G к *Chlamydia pneumoniae* и индекса авидности иммуноглобулинов класса G к *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке крови

Обнаружение Ig класса G к *S. pneumoniae* в сыворотке крови полуколичественным (п./кол.) методом указывает на текущую или имевшую место в прошлом инфекцию *S. pneumoniae*. Пациенты были предупреждены об отказе от

табакокурения за 30 минут до взятия венозной крови для диагностики. Исследование проводились в клинической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Исследование было проведено методом иммуноферментного (ИФА) анализа на анализаторе иммуноферментных реакций «УНИПЛАН» (Россия) с использованием реагентов «ВЕКТОР БЕСТ» (Россия). Референсные значения: результат отрицательный. При положительном результате лабораторного исследования устанавливался КП, который отражал степень позитивности исследуемого материала, то есть определял концентрацию антител в исследуемом образце.

Для подтверждения гипотезы о длительной персистенции РХИ определялся ИА (%) антител класса Ig G к *S. pneumoniae*. Авидность выражается в процентах прочно связанных антител с антигенами *S. pneumoniae* к общему числу антител, принятых за 100 %. Высокоавидные антитела свидетельствуют о давности заболевания, в то время как низкоавидные антитела характерны для первичного инфицирования. Пациенты были предупреждены об отказе от табакокурения за 30 минут до взятия венозной крови для диагностики.

Исследование проводились в клинической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Исследование было проведено методом ИФА-анализа на анализаторе иммуноферментных реакций «УНИПЛАН» (Россия) с использованием реагентов «ВЕКТОР БЕСТ» (Россия). Интерпретация результатов: меньше 55 % – низкоавидные антитела, больше или равно 55 % – высокоавидные антитела.

2.4 Определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови

Для подтверждения гипотезы о том, что ПРВХИ оказывает значительное влияние на течение длительного воспалительного процесса при КАР в качестве маркера был выбран интерлейкин-6 (ИЛ-6).

Повышение продукции ИЛ-6 может быть маркером преобладания воспаления организма, в том числе и респираторного тракта, имеющего хронический бактериальный инфекционный характер [107].

Пациенты были предупреждены о необходимости отказа от табакокурения за 30 минут до забора венозной крови. Исследование проводилось в клинической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Исследование было проведено методом ИФА-анализа на анализаторе иммуноферментных реакций «УНИПЛАН» (Россия) с использованием реагентов Cloud-Clone Corp. (США). Единицы измерения: пг/мл (пикограмм на миллилитр), интерпретация результатов: ниже 7 пг/мл – не повышен, равно или больше 7 пг/мл – повышен.

2.5 Статистические методы и методы искусственного интеллекта

Создание базы данных и обработка полученного материала проводились с использованием пакетов программ Microsoft® Office® 2010 (Microsoft Corporation, Tulsa, OK, USA), IBM® SPSS® Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA и WinPEPI© 11.64 (J.H.Abramson).

Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и долей (%), количественные – там, где это возможно, в виде $M \pm m$. В противном случае использованы медианы, квартили и графические изображения распределений в виде схематичных коробчатых графиков по Тююки.

Статистическая значимость различий между качественными переменными оценивалась при помощи точного критерия Фишера.

Различия между количественными величинами в двух группах оценивались при помощи теста Манна-Уитни для независимых переменных. Для повторных измерений использовался W-тест Уилкоксона.

Для оценки операционных характеристик диагностических тестов, выбора точки разделения для перевода количественных переменных в качественные использован ROC-анализ.

В любом случае в качестве пограничного уровня статистической значимости принимали значение одно или двустороннего $p = 0,05$.

При разработке базы знаний, моделей и алгоритмов работы экспертной системы дистанционной коллективной диагностики пациентов с нестойкими ремиссиями КАР на фоне ПРВХИ использовались методы искусственного интеллекта (продукционные базы знаний и нечёткие множества).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

3.1 Анализ данных жалоб, ЛОР-статуса, проведённой лабораторной диагностики, указывающей на персистирующую форму респираторной хламидийной инфекции

В исследовании приняли участие 30 пациентов с диагнозом КАР в возрасте от 19 лет до 51 года, средний возраст – $32,2 \pm 7,7$ лет. В основную группу вошли 15 человек, из них 6 мужчин (40,0 %) и 9 женщин (60,0 %). Контрольная группа характеризовалась аналогичным количеством человек (15 пациентов соответственно), из них 5 мужчин (33,3 %) и 10 женщин (66,7 %).

В работе мы использовали специально разработанную анкету больного КАР с нестойкими ремиссиями на фоне ПРВХИ (приложение 1).

Сбор данных в категории «жалобы» производился соответственно опроснику SNOT-22. Основные жалобы, предъявляемые исследуемыми и набравшие большее количество баллов, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные жалобы пациентов

№	Основные жалобы	Баллы	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
			n	%	n	%	n	%
1	Густое отделяемое из носа	4	4	26,7	4	26,7	8	26,7
		5	11	73,3	1	73,3	22	73,3
2	Заложенность носа	3	0	0	2	13,3	2	6,7
		4	12	80	8	53,3	20	66,7
		5	3	20	5	33,4	8	26,6

Продолжение таблицы 2

№	Основные жалобы	Баллы	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
			n	%	n	%	n	%
3	Ринорея	3	9	60	5	33,3	14	46,7
		4	6	40	10	66,7	16	53,3
4	Постназальное затекание	4	3	20	5	33,3	8	26,7
		5	12	80	10	66,7	22	73,3

Как видно из таблицы 2, наибольшее количество жалоб пациенты основной и контрольной групп соответственно предъявляли на густое отделяемое из носа (4 – 5 баллов), заложенность носа (3 – 5 баллов), ринорею (3 – 4 балла) и постназальное затекание (4 – 5 баллов). При этом к ведущим признакам как в основной, так и в контрольной группах можно отнести густое отделяемое из носа (оценено в 5 баллов в двух группах соответственно в 73,3 % случаев) и постназальное затекание (оценено в 5 баллов в 80 % случаев в основной группе и в 66,7 % случаев в контрольной группе).

Распределения значений величины густого отделяемого из носа (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной группы представлено на рисунке 4.

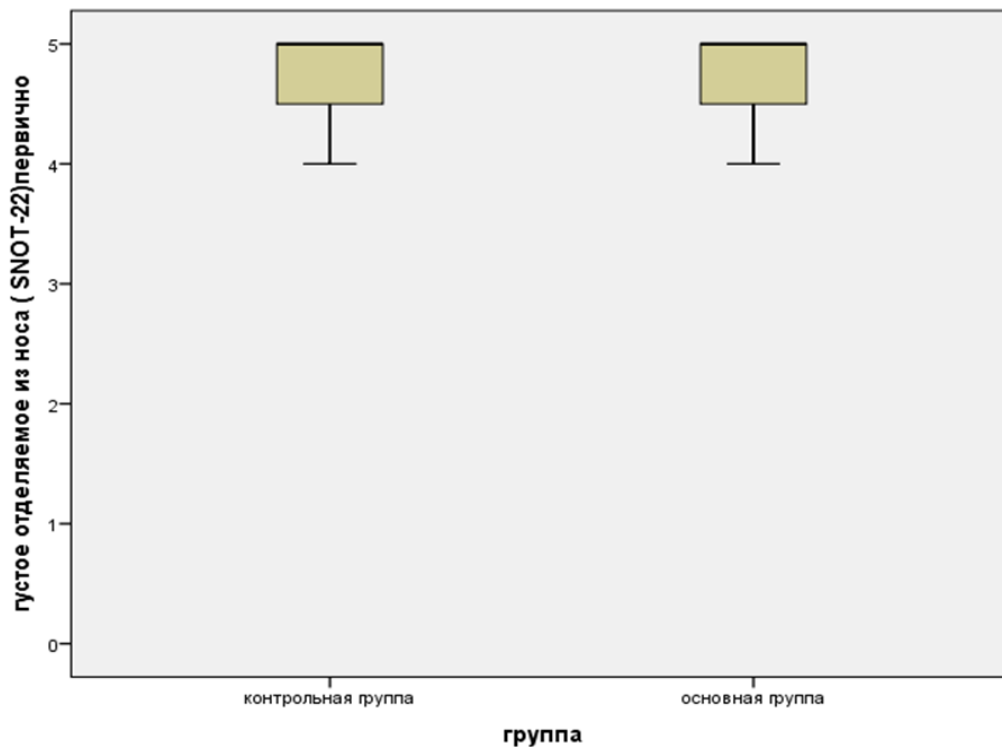


Рисунок 4 – Величины густого отделяемого из носа (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной группы

Значения величины густого отделяемого из носа у пациентов обеих групп находилась в пределах 4 – 5 баллов. Медианные значения для основной и контрольной групп составило 5. При этом значения верхнего и нижнего квартилей для обеих групп также были равны и составляли 5,0 и 4,0 соответственно. Данные различия не были статистически значимыми (U тест Манна-Уитни; $p = 0,999$).

Распределения значений заложенности носа (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной группы представлено на рисунке 5.

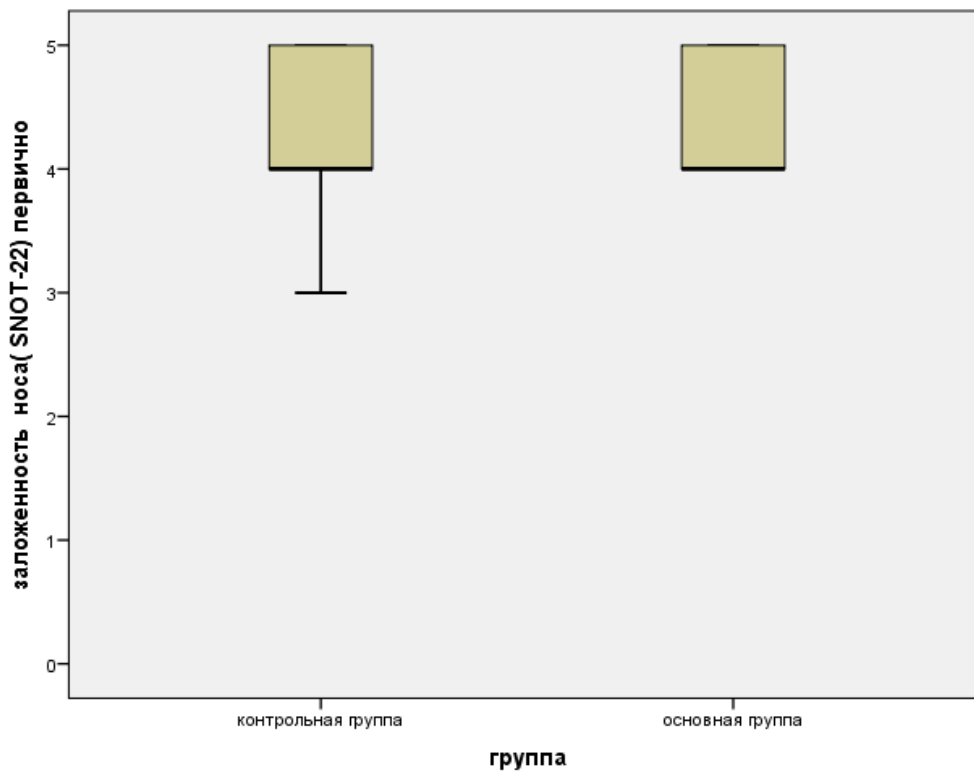


Рисунок 5 – Заложенность носа (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной групп

Значения заложенности носа у пациентов контрольной группы находилась в пределах 3 – 5 баллов, в то время как в контрольной группе – от 4 до 5 баллов. Медианные значения, верхние и нижние квартили обеих групп совпадали и были соответственно 4,0; 5,0 и 4,0 соответственно. Данные различия не были статистически значимыми (U тест Манна-Уитни; $p = 0,512$).

Распределения значений величины ринореи (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной группы представлено на рисунке 6.

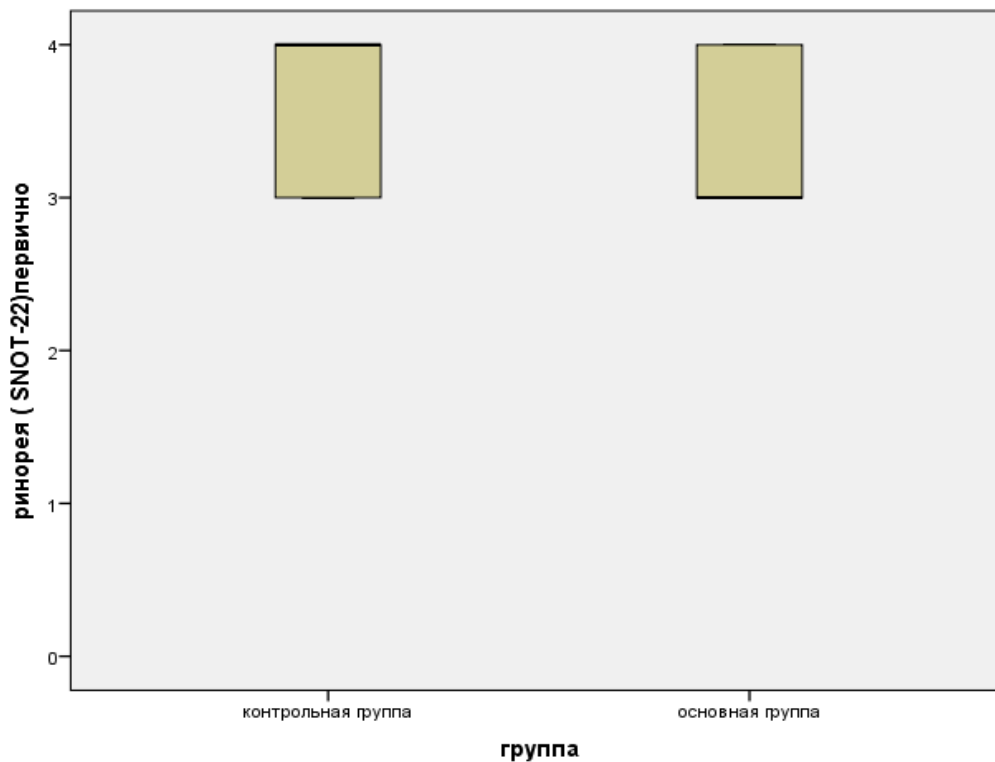


Рисунок 6 – Ринорея (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной группы

Значения величины ринореи у пациентов обеих групп находилась в пределах 4 – 5 баллов. При этом медианное значения, верхний и нижний квартиль для основной группы составили соответственно 3,0; 4,0 и 3,0, а для контрольной группы – 4,0; 4,0 и 3,0. Данные различия не были статистически значимыми (U тест Манна-Уитни; $p = 0,217$).

Распределения значений величины постназального затекания (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной группы представлено на рисунке 7.



Рисунок 7 – Постназальное затекание (SNOT-22) при первичном обследовании пациентов основной и контрольной группы

Значения величины постназального затекания у пациентов обеих групп находилась в пределах 4 – 5 баллов. Медианные значения, верхние и нижние quartили обеих групп совпадали и были соответственно 5,0; 5,0 и 4,0 соответственно. Данные различия не были статистически значимыми (U тест Манна-Уитни; $p = 0,775$).

У всех пациентов в обеих группах при объективном осмотре с применением видеоэндоскопических технологий определялись: гипертрофия задних концов средних и нижних носовых раковин, бесцветное вязкое слизистое отделяемое в большом количестве, при мезофарингоскопии – классические признаки, характерные для хронического фарингита на фоне постназального затека (гипертрофия боковых валиков глотки, гипертрофированные лимфоидные гранулы, инъекция сосудов задней стенки глотки). Патологии со стороны ушей и гортани обнаружено не было.

Далее у пациентов основной и контрольной групп производилось

определение в сыворотке крови антител класса IgG к *S. pneumoniae* (п/кол), при положительном результате определялся КП. Результаты проведенного лабораторного исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результат определения в сыворотке крови антител класса IgG к *S. pneumoniae* (п/кол)

Основная				Контрольная			
п	пол	возраст	Результат (КП) УЕ	п	пол	возраст	Результат (КП) УЕ
1	м	29	2,500	1	м	25	1,700
2	м	37	2,600	2	м	36	2,000
3	м	44	2,000	3	м	27	1,000
4	м	31	3,700	4	м	27	1,200
5	м	19	2,300	5	м	51	1,100
6	м	34	2,200	6	ж	23	5,300
7	ж	38	2,000	7	ж	37	2,000
8	ж	33	2,600	8	ж	25	5,000
9	ж	32	3,100	9	ж	48	1,800
10	ж	34	1,000	10	ж	39	2,700
11	ж	29	4,500	11	ж	32	2,500
12	ж	37	4,300	12	ж	26	4,100
13	ж	36	2,500	13	ж	29	4,700
14	ж	20	3,400	14	ж	21	3,300
15	ж	37	2,700	15	ж	30	3,600

По результатам проведенной диагностики у всех исследуемых пациентов как основной, так и контрольной групп были обнаружены антитела класса IgG к *S. pneumoniae* (п/кол), при этом максимальное значение КП достигало 5,300 УЕ у

обследуемого контрольной группы.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по уровню антител класса IgG к *S. pneumoniae* представлено на рисунке 8.

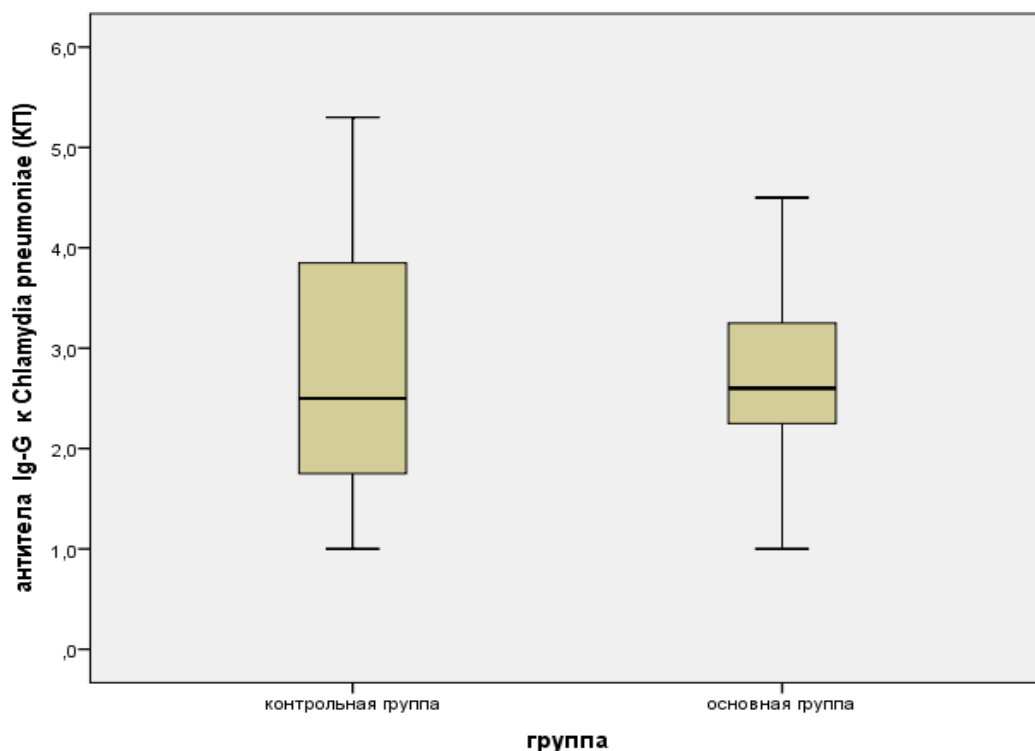


Рисунок 8 – Уровни антител класса IgG к *S. pneumoniae* у пациентов основной и контрольной групп

Медианное значение уровня антител класса IgG для пациентов основной группы составило 2,6, в то время как в контрольной группе 2,5. Значения верхнего квартиля для основной и контрольной групп, соответственно составили 3,4 и 4,1; нижнего – 2,2 и 1,7. Тем не менее данные различия не достигали степени статистической значимости (U тест Манна-Уитни; $p = 0,775$).

При исследовании показателя ИА антител класса IgG к подтверждает нашу гипотезу о вторичном иммунном ответе при возможной реактивации РХИ, длительно персистирующей в организме.

Четвертым этапом диагностики являлось определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, этот показатель в дальнейшем был нами использован в качестве

контроля лечения. Полученные значения уровня ИЛ-6 до лечения у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 4 и на рисунке 9.

Таблица 4 – Значения уровня ИЛ-6 у пациентов основной и контрольной групп до лечения

Основная				Контрольная			
п	пол	возраст	ИЛ-6 (пг/мл)	п	пол	возраст	ИЛ-6 (пг/мл)
1	м	29	7,500	1	м	25	7,000
2	м	37	7,300	2	м	36	7,100
3	м	44	7,200	3	м	27	7,000
4	м	31	8,000	4	м	27	7,400
5	м	19	7,100	5	м	51	7,500
6	м	34	7,900	6	ж	23	8,300
7	ж	38	7,200	7	ж	37	7,000
8	ж	33	7,000	8	ж	25	8,100
9	ж	32	7,700	9	ж	48	8,000
10	ж	34	7,000	10	ж	39	8,600
11	ж	29	8,200	11	ж	32	7,100
12	ж	37	7,900	12	ж	26	7,000
13	ж	36	7,800	13	ж	29	7,700
14	ж	20	7,200	14	ж	21	7,900
15	ж	37	8,700	15	ж	30	7,700

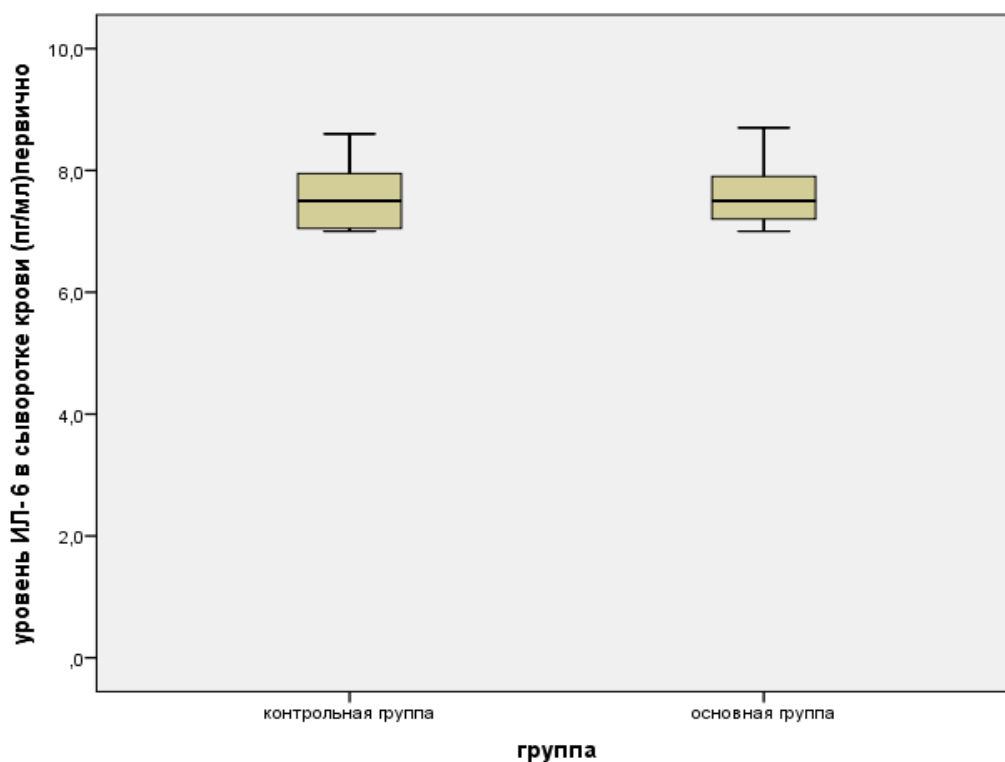


Рисунок 9 – Значения уровня ИЛ-6 у пациентов основной и контрольной групп до лечения

В обеих группах получены высокие значения ИЛ-6 сыворотки крови до этапа лечения. Приведённые результаты, представленные в таблице 4, подтверждают тот факт, что в организме пациентов преобладает хроническое воспаление, имеющее бактериальный инфекционный характер.

Медианное значение уровня ИЛ-6 у пациентов основной и контрольной групп до лечения составило 7,5. Значения верхнего квартиля для основной и контрольной групп, соответственно составили 7,9 и 8,0; нижнего – 7,2 и 7,0. Данные различия, однако, не были статистической значимыми (U тест Манна-Уитни; $p = 0,775$).

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТАННАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРУГЛОГОДИЧНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1 Обоснование применения трехэтапной комплексной терапии в лечении больных круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне подтверждённой персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции

Пациенты, отобранные для участия в обследовании, были определены как группа больных КАР с нестойкими ремиссиями на фоне сопряжённой ПРВХИ.

В основной группе пациенты проходили трехэтапную комплексную терапию с применением разработанной схемы антибактериального и иммуномодулирующего лечения. В контрольной группе применялась только стандартная схема лечения КАР на основании утверждённых клинических рекомендаций.

Основополагающим звеном в развитии резистентности к стандартной терапии и хронизации инфекционных заболеваний все чаще определяют иммунные нарушения как системного, так и местного характера [56]. Опираясь на результаты современных клинических исследований, можно сделать вывод о том, что при затяжной патологии носа и ППН на фоне хронического течения РХ состояние организма можно отнести ко вторичному иммунодефициту, для которого характерны нарушенный интерфероновый статус, сниженная фагоцитарная активность и клеточный иммунитет, и, наоборот, повышенная концентрации иммунных комплексов [71, 110].

Для хронического персистирующего хламидиоза характерными элементами цепи патологического процесса являются как нарушения Т-клеточного звена иммунитета, интерфероновой системы, так и агрессия аутоантител. Следовательно,

применение в данном случае иммуностропных препаратов обосновано и необходимо [18, 72].

При длительной персистенции *S. pneumoniae* и в связи с недостаточностью иммунного ответа зачастую происходит ингибирование процесса трансформации внутриклеточных РТ в ЭТ, это влечет за собой возникновению абберантных форм возбудителя РХ, не способных к росту и размножению, а также не поддающихся стандартному курсу антибиотикотерапии [71]. Следовательно, персистирующая РХИ находится в «патологическом равновесии» с ослабленной иммунной системой организма, что требует незамедлительной коррекции: вывода абберантных форм в активные формы для их последующей идентификации антибактериальными препаратами и эффективного устранения.

В свою очередь, аллергические реакции респираторного тракта, в частности КАР, характеризуются дисбалансом в иммунном статусе, а также запуском каскада реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16], приводящему к оксидативному стрессу и иммунодефициту в ряде случаев.

Таким образом, для достижения максимального эффекта лечения пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями, у которых подтверждена персистенция РХИ, необходимо учитывать вышеуказанные патогенетические особенности течения как хронической внутриклеточной РХИ, так и основного заболевания – КАР.

В качестве иммуномодулятора нами выбран препарат Азоксимера бромид, обладающий, согласно официальной инструкции, «иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным, умеренным противовоспалительным свойствами» [73].

Препарат применялся на первом этапе (подготовительном – 8 дней) в качестве стартовой терапии в форме инъекций: 6 мг препарата растворяли в 2 мл воды для инъекций, вводили 1 раз в сутки внутримышечно в 1-й, 2-й дни лечения, затем через день на 4-й, 6-й, 8-й дни лечения (всего 5 инъекций в течение одного этапа лечения). На втором этапе (основном – 14 дней) Азоксимера бромид применялся также внутримышечно, в том же количестве (6 мг) через день на 10-

ый, 12-ый, 14-ый, 16-ый, 18-ый, 20-ый и 22-ой дни параллельно применению антибактериального препарата.

Для получения должного эффекта лечения в связи с особенностями внутриклеточного цикла развития хламидий возникает необходимость в использовании антибактериального препарата, который обладает способностью к внутриклеточному проникновению и аккумуляции, а также к приостановке внутриклеточного синтеза белка [89]. В качестве антибактериального препарата на втором этапе лечения нами предложен Кларитромицин в таблетированной форме в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Данный противомикробный препарат относится к группе макролидов, которые индуцируют клеточный хемотаксис и способствуют синтезу активных форм кислорода, что приводит к функциональной активности O₂-зависимой антимикробной системы фагоцитов [32, 49, 73, 96]. Более того, Кларитромицин, как представитель группы макролидов, обладает иммуномодулирующим свойством и способностью к уменьшению вязкости секрета дыхательных путей, в частности назального секрета, участвует в регуляции мукоцилиарного клиренса, подавляет выработку провоспалительных цитокинов, в том числе и ИЛ-6 [34]. Кроме того, Кларитромицин более эффективен по сравнению с другими макролидами в иррадикации атипичных возбудителей [3], к которым относится *S. pneumoniae*.

Помимо иммуномодулирующей терапии на первом этапе лечения (8 дней) проводилась элиминационная терапия препаратами на основе морской воды 2 раза в сутки, муколитическая терапия препаратом в форме сиропа с действующим веществом карбоцистеин, сочетающим в себе свойства как муколитика, так и мукорегулятора, по 15 мл 3 раза в сутки, а также применялся блокатор гистаминовых H₁-рецепторов – Левоцетиризин в таблетированной форме по 1 таблетке (5 мг) 1 раз в сутки вечером в целях антиэкссудативного действия.

Выбор препаратов на данном этапе обусловлен основными жалобами пациентов по результатам заполнения карты-опросника на основе шкалы SNOT-22: густое отделяемое из носа, заложенность носа, ринорея, постназальное затекание, а также результатами объективного осмотра ЛОР-органов.

На втором этапе в течение 14 дней (с 9-го по 22-ой день) помимо иммуномодулирующей терапии и антибактериальной терапии дополнительно применялась элиминационная терапия препаратом на основе морской воды 2 раза в сутки (утро/вечер) в целях эвакуации слизистого содержимого из полости носа и носоглотки.

На третьем этапе, восстановительном, в течение 30 дней (с 23-го по 52-й день) назначался ИНГКС мометазона фуроат для дополнительного торможения высвобождения медиаторов воспаления и антиэкссудативного эффекта в малых дозах (50 мкг/ 1 доза) по 1 дозе в каждую ноздрю 1 раз в день, проводился прием пробиотика четвертого поколения с выраженным сорбирующим действием в форме порошка для приема внутрь: по 2 пакетика, смешанных с 30–50 мл теплой кипячёной воды 2 раза в сутки. Дополнительно был назначен препарат в таблетированной форме по 3 таблетки 3 раза в сутки, в основе которого комбинация ферментов растительного и животного происхождения, обладающих высокой активностью. Согласно официальной инструкции по применению, препарат усиливает эффект антибактериальной терапии путем увеличения концентрации антибиотика в плазме крови и в самом очаге воспаления, уменьшает проявления дисбактериоза и участвует в выработке интерферонов, участвуя в механизмах неспецифической защиты организма [13].

Предложенная схема лечения пациентов основной группы выглядит следующим образом:

1 этап – подготовительный: 8 дней (1-ый – 8-ой дни):

- Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м - 1-е, 2-е сутки, затем через день на 4-е, 6-е, 8-е сутки.
- Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро/вечер) ежедневно.
- Карбоцистеин в форме сиропа (20 мг/мл) 15 мл 3 раза в сутки ежедневно.
- Левоцетиризин (1 таблетка) 5 мг 1 раз в день вечером ежедневно.

2 этап – основной: 14 дней (9-ый – 22-ой дни):

- Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м – 10-ые, 12-ые, 14-ые, 16-ые, 18-ые, 20-ые, 22-ые сутки.
 - Кларитромицин 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки перед применением и после курса – контроль ЭКГ.
 - Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро/вечер) ежедневно.
- 3 этап – восстановительный: 30 дней (23-ий – 52-ой дни):
- Мометазона фуруат по 1 дозе (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз в сутки ежедневно.
 - Bifidobacterium bifidum (форма порошка для приема внутрь) по 2 пакетика, разведенных в 30–50 мл теплой кипяченой воды 2 раза в сутки ежедневно.
 - Вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки ежедневно.

Лечение пациентов контрольной группы, осуществляемое параллельно проведению трехэтапной терапии основной группы, основанное на клинических рекомендациях, представлено следующим образом:

1. Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2–3 раза в сутки ежедневно.
2. Мометазона фуруат по 2 дозы (50 мкг/доза) в каждую ноздрю 2 раза в сутки (утро и вечер) ежедневно.
3. Левоцетиризин (1 таблетка) 5 мг 1 раз в сутки утром ежедневно.
4. Монтелукаст (1 таблетка) 10 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно.

4.2 Полученные результаты лечения через 4 недели

Все пациенты как основной, так и контрольной группы, отобранные для участия в исследовании, в анамнезе отмечали короткие ремиссии, которые длились не более 4-х недель, после курсов лечения КАР. Учитывая этот факт, контроль

проведенной терапии мы осуществляли через 4 недели (28 дней) после проведенного лечения у обеих групп.

Пациентам было предложено заново оценить проявления симптоматики заболевания (густое отделяемое из носа, заложенность носа, ринорея, постназальное затекание), проводился объективный осмотр ЛОР-органов с применением видеоэндоскопических технологий и лабораторно, как контроль проведенного лечения и показатель снижения интенсивности воспалительной реакции в организме и иррадиации возбудителя РХ определялся уровень ИЛ -6.

Динамика густого отделяемого из носа у пациентов основной группы под воздействием лечения представлена на рисунке 10.

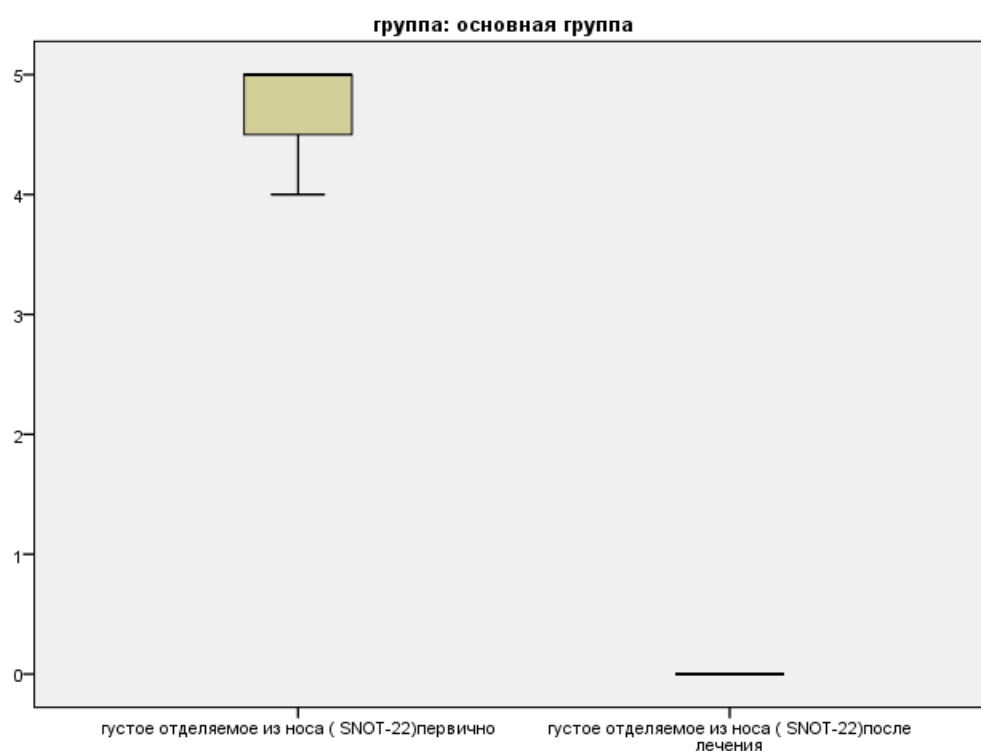


Рисунок 10 – Динамика интенсивности густого отделяемого из носа

На фоне проведенного лечения интенсивность густого отделяемого из носа снизилась с медианных 5,0 до 0. Данное изменение было статистически значимым (парный W тест Уилкоксона; $p < 0,001$).

Динамика заложенности носа у пациентов основной группы на фоне лечения представлена на рисунке 11.

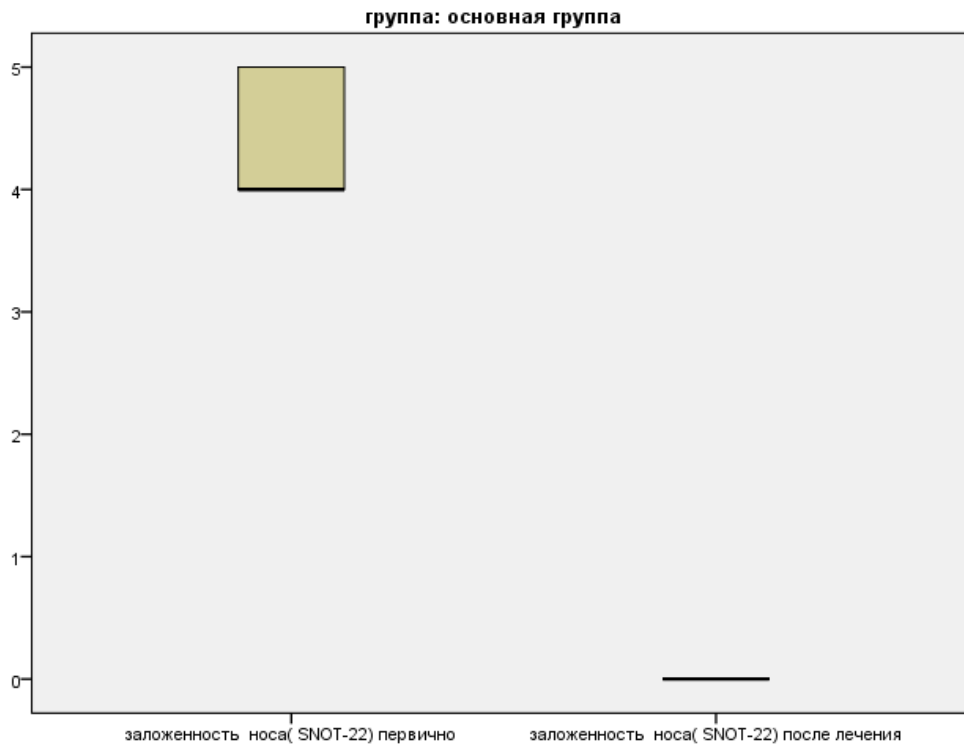


Рисунок 11 – Динамика заложенности носа

В процессе лечения у пациентов основной группы заложенность носа уменьшилась с медианных значений 4,0 до 0. Данное изменение было статистически значимо (парный W тест Уилкоксона; $p < 0,001$).

Динамика ринореи у пациентов основной группы под действием лечения представлена на рисунке 12.



Рисунок 12 – Динамика ринореи у пациентов

За период лечения ринорея у пациентов основной группы уменьшилась с медианных 3,0 до 0. Данное изменение было статистически значимым (парный W тест Уилкоксона; $p < 0,001$).

Динамика величины постназального затекания у пациентов основной группы под действием лечения представлена на рисунке 13.

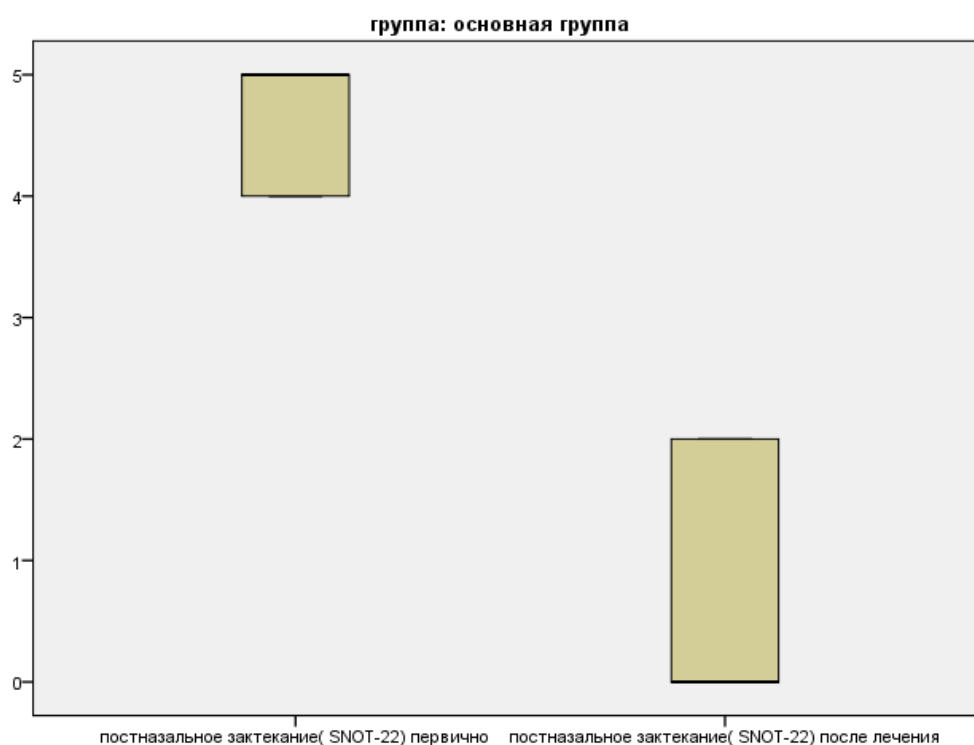


Рисунок 13 – Динамика постназального затекания

На фоне лечения пациентов основной группы наблюдалось снижение интенсивности постназального затекания с медианных 5,0 до 0. Данное изменение также было статистически значимым (парный тест W Уилкоксона; $p = 0,001$).

Несмотря на полный успех, который показало проведённое лечение пациентов основной группы, необходимо отделение эффекта, непосредственно самого лечения от готорнского эффекта (Howthorn effect) и эффекта плацебо. С этой целью проведение исследования лечебных вмешательств и правила надлежащей клинической практики требуют проведения сравнения с параллельным контролем.

Данные сравнения интенсивности густого отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп на фоне применяемого лечения представлены на рисунках 14, 15.



Рисунок 14 – Интенсивность отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

В то время как у пациентов основной группы на фоне лечения полностью прекратилось отделяемое из носа, медианное значение, верхний и нижний квартили интенсивности отделяемого у пациентов контрольной группы составили соответственно 5,0; 5,0 и 4,0. Данные различия были статистически высоко значимы (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$).

Данные сравнения интенсивности заложенности носа у пациентов основной и контрольной групп на фоне применяемого лечения представлены на рисунке 15.

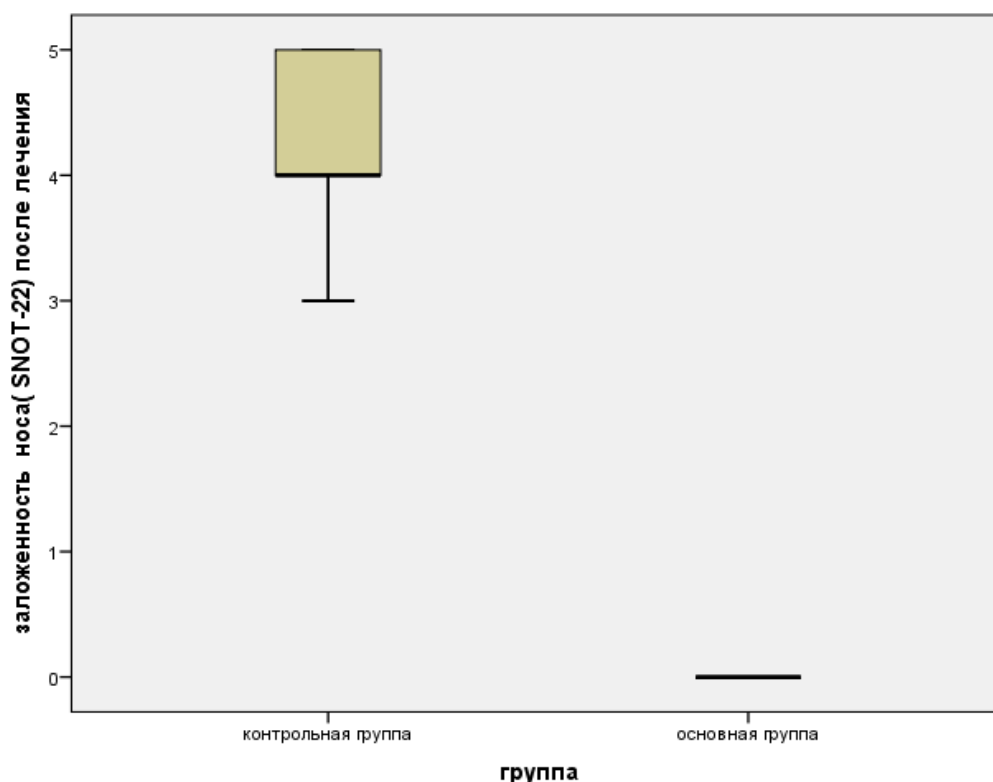


Рисунок 15 – Интенсивность заложенности носа у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

Так же как и в отношении отделяемого из носа, у пациентов основной группы на фоне лечения полностью прекратилась заложенность носа, медианное значение, верхний и нижний квартили интенсивности заложенности у пациентов контрольной группы составили, соответственно 4,0; 5,0 и 4,0. Данные различия были статистически высоко значимы (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$).

Сравнение ринореи у пациентов основной и контрольной групп на фоне применяемого лечения представлено на рисунке 16.

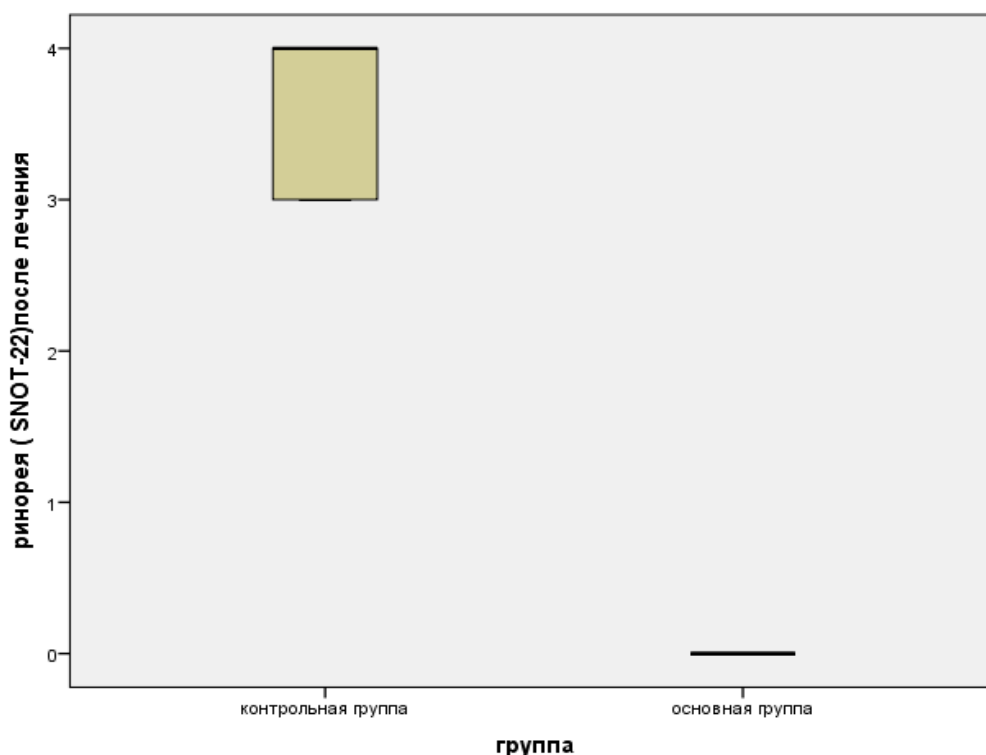


Рисунок 16 – Интенсивность ринореи у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

У пациентов основной группы на фоне лечения полностью прекратилась ринорея, медианное значение, верхний и нижний квартили интенсивности ринореи у пациентов контрольной группы составили, соответственно 4,0; 4,0 и 3,0. Данные различия были статистически высоко значимы (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$).

Сравнение интенсивности постназального затекания у пациентов основной и контрольной групп на фоне применяемого лечения представлено на рисунке 17.

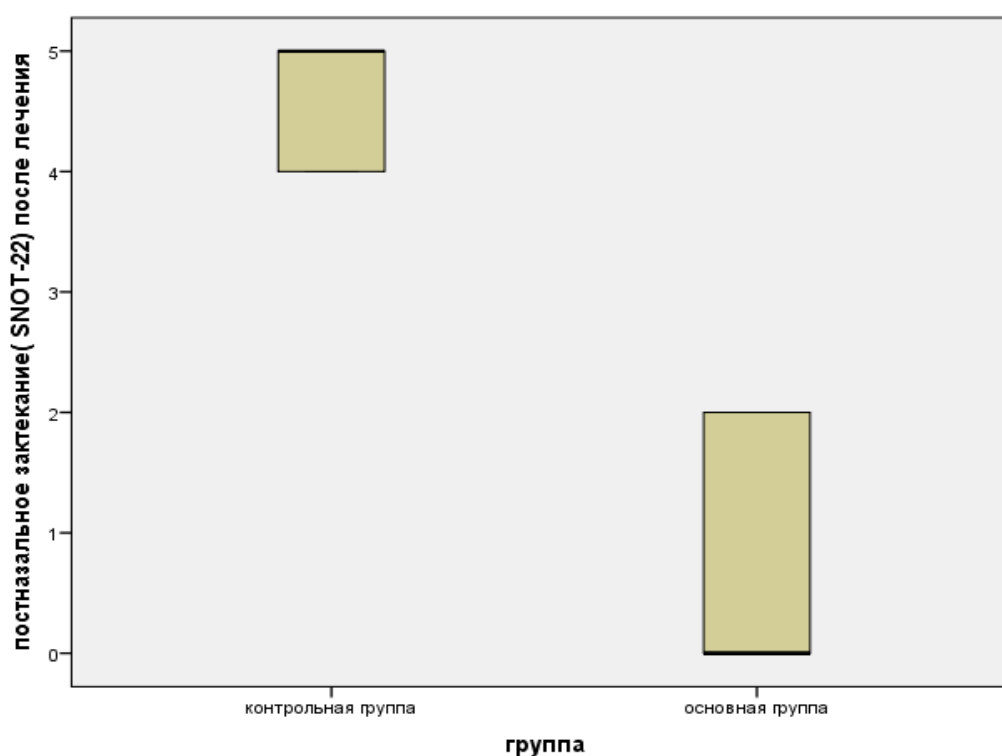


Рисунок 17 – Интенсивность постназального затекания на фоне лечения у пациентов основной и контрольной группы

Медиана интенсивности постназального затекания на фоне лечения пациентов контрольной группы составила 5,0, в то время как в основной группе она была равна нулю. Верхние и нижние квартили интенсивности постназального затекания в контрольной и основной группы соответственно были 5,0 и 4,0; 2,0 и 0,0. Данные различия были статистически значимыми (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$). У всех пациентов основной группы при объективном осмотре с применением видеоэндоскопических технологий гипертрофия задних концов средних и нижних носовых раковин была менее выражена, патологическое отделяемое в полости носа не визуализировалось, при мезофарингоскопии гипертрофия боковых валиков глотки менее выражена, отмечались единичные лимфоидные гранулы задней стенки глотки, инъекция сосудов задней стенки глотки не выражена. Патологии со стороны ушей и гортани обнаружено не было. У всех пациентов в контрольной группе при объективном осмотре с применением видеоэндоскопических технологий определялись: гипертрофия задних концов

средних и нижних носовых раковин с инъецированными сосудами, участки атрофии слизистой оболочки полости носа, преимущественно в передних отделах, вязкое слизистое отделяемое в большом количестве белесоватого оттенка, при мезофарингоскопии – скопление слизи на задней стенке глотки в умеренном количестве, гипертрофия боковых валиков глотки, гипертрофированные лимфоидные гранулы, выраженная инъекция сосудов задней стенки глотки. Патологии со стороны ушей и гортани обнаружено не было. Отдельный интерес представляло изучение влияния лечения на уровень ИЛ-6. Уровни ИЛ-6 после лечения пациентов основной и контрольной групп представлены на рисунке 18.

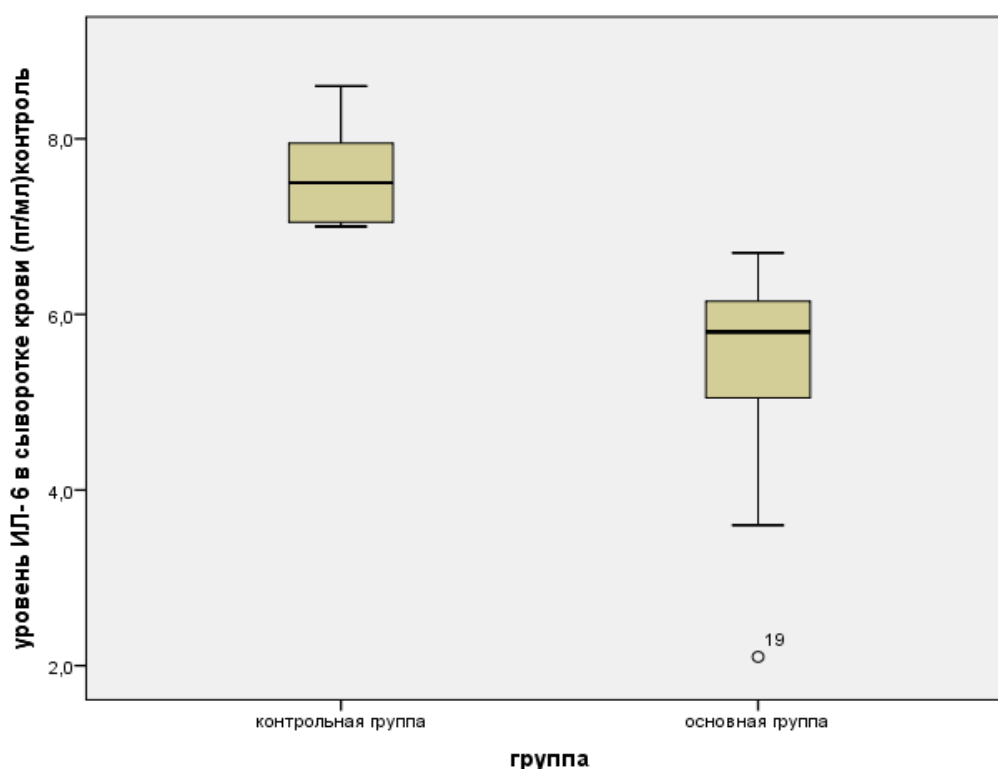


Рисунок 18 – Уровни ИЛ-6 у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

На фоне лечения медианное значение, верхний и нижний квартили уровня ИЛ-6 у пациентов основной группы составили соответственно 5,8; 6,2 и 5,0. В то время как в контрольной группе данные показатели составили 7,5; 8,0 и 7,0,

соответственно. Данные различия были статистически значимыми (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$).

Определенный интерес представляло изучение наличия/отсутствия отдельных симптомов у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения. Переменные «отделяемое из носа», «заложенность носа», «ринорея» и «постназальное затекание» имели порядковый характер и для их перекодирования были выбраны категории: «отсутствие симптома» – нулевое значение признака по порядковой шкале и «наличие симптома» – любое другое значение. Для дихотомизации уровня ИЛ-6 в сыворотке крови использован ROC-анализ (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты ROC-анализа для уровня ИЛ-6 в сыворотке крови основной и контрольной групп

Уровень ИЛ-6	Чувствительность	1 - Специфичность
1,100	1,000	1,000
2,850	1,000	0,933
4,000	1,000	0,867
4,700	1,000	0,800
5,250	1,000	0,667
5,600	1,000	0,600
5,900	1,000	0,467
6,050	1,000	0,333
6,500	1,000	0,067
6,850	1,000	0,000
7,250	0,600	0,000
7,450	0,533	0,000
7,600	0,467	0,000
8,050	0,200	0,000
8,450	0,067	0,000

Продолжение таблицы 5

Уровень ИЛ-6	Чувствительность	1 - Специфичность
9,600	0,000	0,000

Как видно из данных, представленных в таблице 5, оптимальной точкой разделения для дихотомизации послужит уровень ИЛ-6 сыворотки крови 6,850. Наша модель в данном случае будет иметь 100%-ую чувствительность и специфичность.

Данные о наличии / отсутствии симптомов представлены на серии мозаичных диаграмм (рисунок 19).

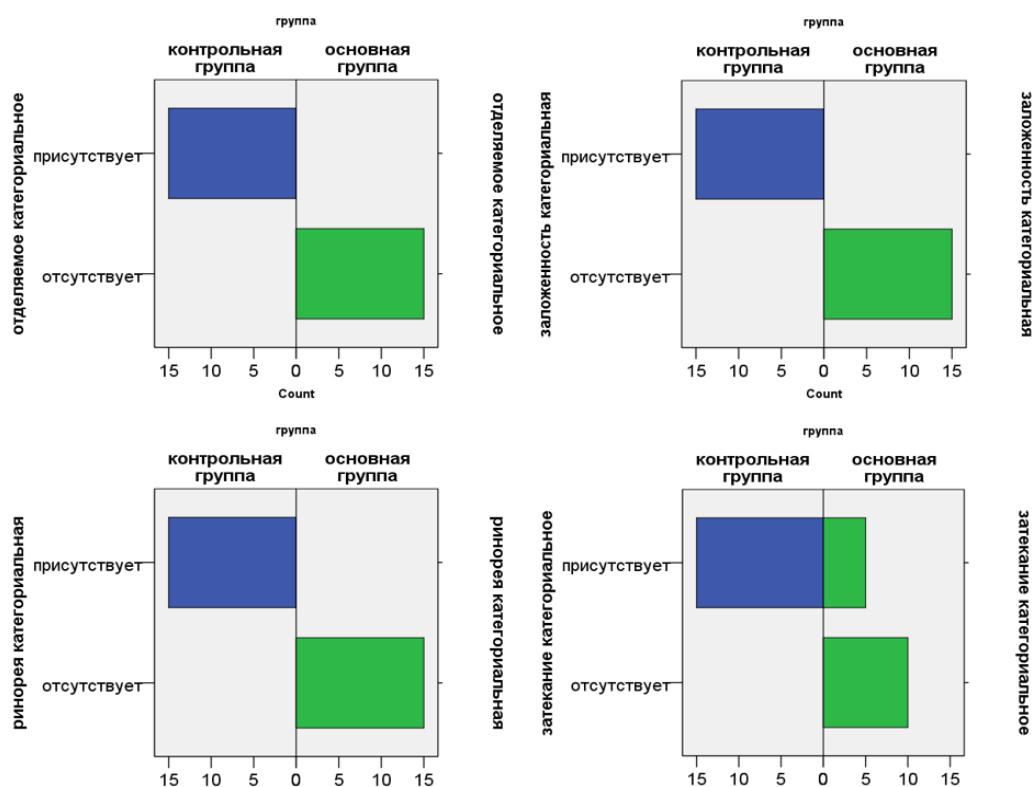


Рисунок 19 – Наличие/отсутствие симптомов у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

Анализируя данные, представленные в виде мозаичных диаграмм, можно сделать вывод о том, что на фоне лечения жалобы на густое отделяемое из носа,

заложенность носа, ринорею у пациентов основной группы отсутствует в 100 % случаев (у 15 человек), в то время как у всех пациентов контрольной группы таковая отмечается. Жалоба на постназальное затекание в контрольной группе присутствует у всех испытуемых (15 человек), в то время как в основной группе она прослеживается у 5 человек (соответствует оценке 2 балла по шкале SNOTT-22 – незначительно беспокоит).

Данные о пациентах, имеющих уровень ИЛ-6 крови меньше/больше 6,85, представлены на мозаичной диаграмме (рисунок 20).

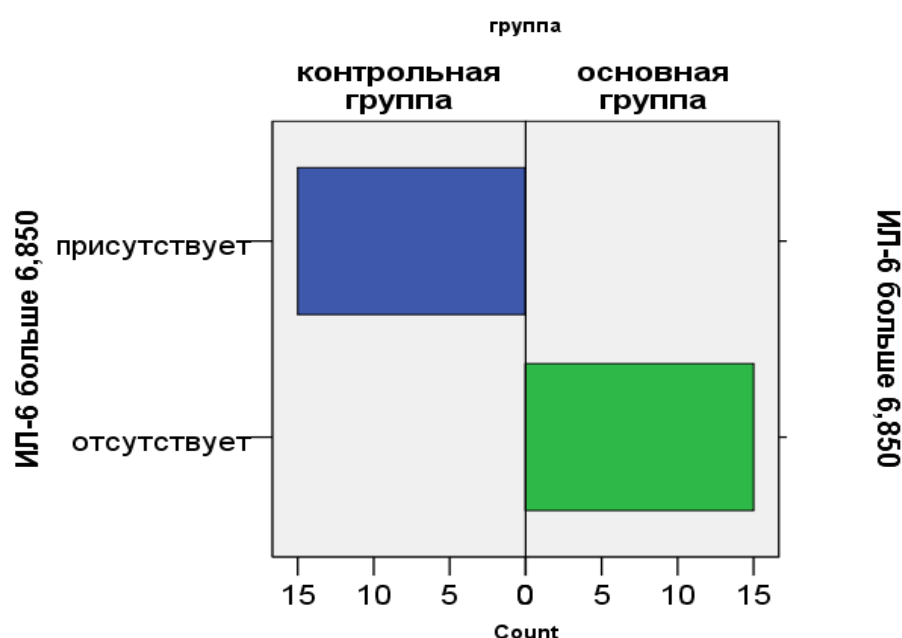


Рисунок 20 – Пациенты основной и контрольной групп по уровню ИЛ-6 меньше/больше 6,85

У всех пациентов контрольной группы зарегистрирован уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больше 6,85 пг/мл, что сопряжено с сохранением жалоб после проведенного курса лечения согласно базисным клиническим рекомендациям. Для всех пациентов основной группы (15 человек соответственно) уровень ИЛ-6 в сыворотке крови равен значению меньше 6,85 пг/мл, что ассоциировано с отсутствием жалоб после проведенного лечения, направленного на устранение

возбудителя респираторного хламидиоза в персистирующей форме.

Представлял интерес оценить силу (величину) взаимосвязи между используемым видом лечения и отдельными симптомами. Нами были рассчитаны относительные риски иметь симптомы для пациентов контрольной группы после лечения в сравнении с пациентами основной группы (рисунок 21).

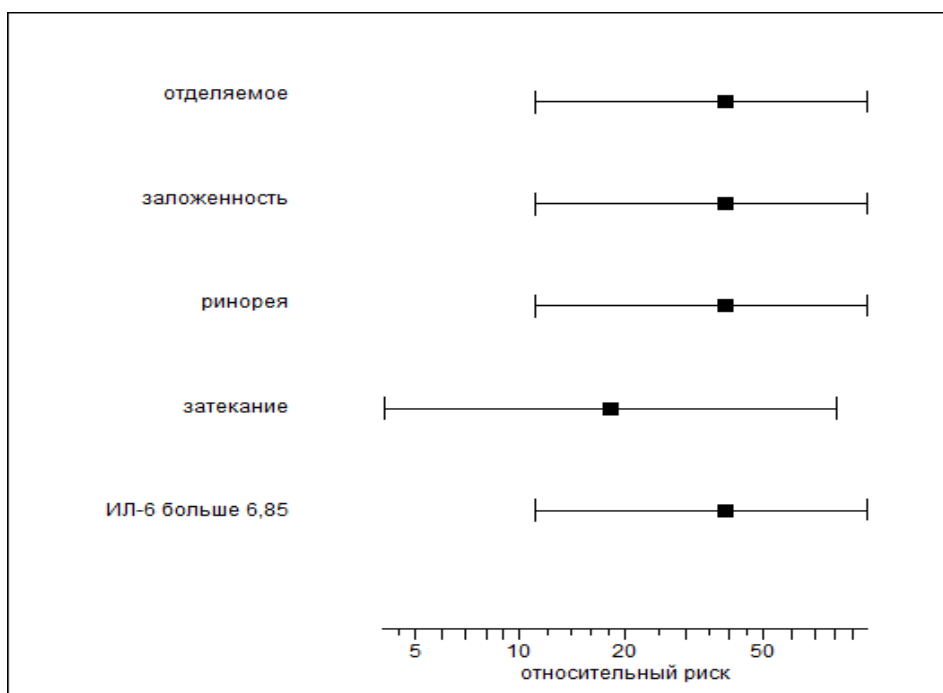


Рисунок 21 – Относительные риски иметь симптомы для пациентов контрольной группы после лечения в сравнении с пациентами основной группы

Вероятность сохранения постназального затекания после традиционного лечения превышала таковую для пациента из основной группы более, чем в 15 раз ($OR = 16,73$ с 95 % ДИ от 4,03 до 57,79). Вероятность сохранения отделяемого из носа, заложенности носа, ринореи и уровня ИЛ-6 выше, чем 6,85, для пациентов контрольной группы была почти в 40 раз выше, чем в основной группе ($OR = 38,72$ с 95 % ДИ от 11,11 до 99,03).

В рамках исследования стояла задача определения связи между ПРВХИ, иммунологическими показателями персистенции РХИ и уровнем ИЛ-6 сыворотки крови.

Для решения поставленной задачи было проведено дополнительное исследование. В нем участвовали 63 человека, разделённые на 2 группы: 1 группа – пациенты, которые приняли участие в данном диссертационном исследовании с подтверждённой ПРВХИ, 2 группа – пациенты, которые были исключены на этапе выборки пациентов для диссертационного исследования, у которых не была подтверждена РХИ, 30 и 33 человека соответственно.

У пациентов обеих групп проведено иммунологическое исследование сыворотки крови на уровень ИЛ-6 (пг/мл.), (А1); антитела класса IgG к *S. pneumoniae* (п/кол.) с определением КП, (А2); авидность антител класса IgG к *S. pneumoniae* (%), (А3).

Распределение полученных результатов приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение полученных результатов по группам пациентов

№ группы пациентов, количество	А1		А 2		А 3	
	абсол., чел.	дов. инт., % от числа человек в группе (95%)	абсол., чел.	дов. инт., % от числа человек в группе (95%)	абсол., чел.	дов. инт., % от числа человек в группе (95%)
Группа 1 (30 чел.)	30	100	30	100	30	100
Группа 2 (33 чел.)	1	0,59 -12,14	1	0,59 - 12,14	0	-

Как видно из таблицы 6, у всех пациентов группы 1 отмечается наличие повышенного уровня ИЛ-6, антител класса IgG к *S. pneumoniae* и высокого ИА антител класса IgG к *S. pneumoniae*.

Также у одного пациента из группы 2 наблюдался пограничный уровень ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови (6,900) и у одного – антитела класса IgG к *S. pneumoniae* (п/кол.) (1,000). Позднее, при повторном взятии анализов через 5 дней, они были в пределах нормы.

Таким образом, установлено, что наличие у пациентов подтверждённой ПРВХИ всегда сопровождается повышенным уровнем ИЛ-6, а данный показатель при этом сопряжён, в свою очередь, с наличием антител класса IgG к *S. pneumoniae* и высоким ИА антител класса IgG к *S. pneumoniae*. Это позволяет при диагностике использовать эти показатели для повышения надёжности данной процедуры, а при подтверждении выздоровления пациента использовать лишь один показатель ИЛ-6 как наиболее динамичный. Установлена взаимосвязь между высоким уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и наличием иммунологически подтверждённой ПРВХИ.

4.3 Анализ результатов лечения через 3 месяца

Повторный визит пациентов для второго контроля лечения предполагался через 3 месяца после проведённого курса терапии. Пациенты были предупреждены о том, что при необходимости они могут внепланово посетить врача для объективной оценки своего состояния и назначения вспомогательной симптоматической терапии.

На протяжении 3-х месяцев после лечения ни один пациент основной группы не обратился на прием внепланово, в то время как 13 пациентам контрольной группы потребовалась внеплановая консультация специалиста. Для исключения риносинусита всем 13 пациентам проведены рентгенография ППН, объективный осмотр ЛОР-органов. По результатам обследования диагноз риносинусита был

исключен.

На втором этапе контроля интерес представляли жалобы пациентов, определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови и результат ПЦР-соскоба слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae*, как дополнительное подтверждение элиминации патогена из организма.

Оценивая жалобы пациентов основной группы через 3 месяца после лечения (таблица 7), можно сделать вывод о том, что в целом ярко выраженной отрицательной динамики не прослеживалось, пациентам не требовалось назначения медикаментозной терапии.

Таблица 7 – Оценка жалоб пациентов основной группы по шкале SNOT-22 после 4-х недель лечения и 3-х месяцев лечения

№	Жалобы пациентов	Среднее значение баллов по шкале SNOTT -22	
		через 4 недели после лечения	через 3 месяца после лечения
1	Густое отделяемое из носа	0	0
2	Заложенность носа	0	0
3	Ринорея	0	0
4	Постназальное затекание	0,67	0,73

Оценивая жалобы пациентов контрольной группы, учитывая то, что 85 % пациентов данной группы обращались за консультативной помощью специалиста в течение 3-х месяцев после лечения, можно сделать вывод о том, что у пациентов данной группы прослеживалась тенденция короткой ремиссии. Через 3 месяца после проведенного базисного противоаллергического лечения возросли жалобы на густое отделяемое из полости носа, заложенность носа, ринорею и постназальное затекание, что требовало решения вопроса о проведении курса медикаментозной терапии. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Оценка жалоб пациентов контрольной группы по шкале SNOT-22 после 4-х недель лечения и 3-х месяцев лечения

№	Жалобы пациентов	Среднее значение баллов по шкале SNOTT -22	
		через 4 недели после лечения	через 3 месяца после лечения
1	Густое отделяемое из носа	4,73	5,00
2	Заложенность носа	4,20	4,40
3	Ринорея	3,67	3,80
4	Постназальное затекание	4,67	4,93

Сравнительные данные, полученные при определении уровня ИЛ-6 в сыворотке крови через 4 недели и через 3 месяца после лечения у каждого из пациентов основной группы, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Данные уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов основной группы через 4 недели и через 3 месяца после лечения

п	пол	возраст	ИЛ-6 через 4 недели	ИЛ-6 через 3 месяца
1	м	29	5,800	5,700
2	м	37	6,000	5,800
3	м	44	6,000	5,900
4	м	31	2,100	2,000
5	м	19	3,600	3,550
6	м	34	6,200	6,000
7	ж	38	5,100	5,000
8	ж	33	6,700	6,690
9	ж	32	4,400	4,350
10	ж	34	5,000	4,880
11	ж	29	6,300	6,230

Продолжение таблицы 9

п	пол	возраст	ИЛ-6 через 4 недели	ИЛ-6 через 3 месяца
12	ж	37	6,100	6,000
13	ж	36	5,800	5,500
14	ж	20	6,300	6,240
15	ж	37	5,400	5,200

Анализируя данные, представленные в таблице 9, можно сделать вывод о том, что у всех пациентов основной группы отмечалась тенденция к снижению уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, что доказывает пролонгированный и кумулятивный эффект предложенной нами терапии.

Сравнительные данные, полученные при определении уровня ИЛ-6 в сыворотке крови через 4 недели и через 3 месяца после лечения у каждого из пациентов контрольной группы, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Данные уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов контрольной группы через 4 недели и через 3 месяца после лечения

п	пол	возраст	ИЛ-6 через 4 недели	ИЛ-6 через 3 месяца
1	м	25	7,000	7,200
2	м	36	7,100	7,105
3	м	27	7,000	7,100
4	м	27	7,400	7,450
5	м	51	7,500	7,600
6	ж	23	8,300	8,315
7	ж	37	7,000	7,015
8	ж	25	8,100	8,110
9	ж	48	8,000	8,200

Продолжение таблицы 10

п	пол	возраст	ИЛ-6 через 4 недели	ИЛ-6 через 3 месяца
10	ж	39	8,600	8,650
11	ж	32	7,100	8,000
12	ж	26	7,000	7,025
13	ж	29	7,700	7,780
14	ж	21	7,900	8,000
15	ж	30	7,700	8,100

Как видно из таблицы 10, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у каждого из пациентов контрольной группы после базисного лечения превышал норму через 4 недели после проведенного лечения и имел тенденцию к возрастанию через 3 месяца после проведенного лечения.

Результат ПЦР-соскоба слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae* у всех пациентов основной группы отрицательный, у всех пациентов контрольной группы – положительный. Отрицательные результаты, полученные при ПЦР-диагностике, являются дополнительным свидетельством эффективности проведенной терапии пациентов основной группы.

Таким образом, анализируя данные, полученные при опросе пациентов основной группы через 3 месяца после лечения, данные, полученные при определении уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, отрицательные результаты ПЦР - диагностики на выявление *S. pneumoniae* со слизистой носоглотки, а также учитывая тот факт, что ни один из пациентов вышеуказанной группы не обратился за медицинской помощью в течение 3-х месяцев после лечения, можно сделать вывод о том, что разработанная нами трехэтапная терапия, направленная на иррадикацию персистирующей ХИ у пациентов с КАР, привела к снижению уровня ИЛ-6 сыворотки крови и стойкой ремиссии.

Результаты опроса пациентов контрольной группы, полученный

возрастающий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, положительные результаты ПЦР-диагностики на выявление *S. pneumoniae* со слизистой носоглотки у данных пациентов через 3 месяца, также сведения о том, что 13 пациентам контрольной группы (85 % испытуемых) потребовалась внеплановая консультация специалиста, свидетельствуют о неэффективности проведённой базисной терапии, что доказывает влияние ПРВХИ на течение КАР.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА С НЕСТОЙКОЙ РЕМИССИЕЙ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Повышение надежности диагностики КАР, выявление причин нестойкой ремиссии заболевания, в частности ПРВХИ, а также оптимизация методов ведения пациентов с данной патологией являются на сегодняшний день актуальными научными задачами клинической ринологии. Исходя из этого, возникает необходимость в создании методики диагностики наличия ПРВХИ, отягощающей течение КАР, возможной к использованию в качестве базы знаний в медицинской экспертной системе.

На основе результатов наблюдения пациентов с ранее установленным КАР с короткими ремиссиями на фоне базисного неоднократного курса лечения, были определены симптомы ПРВХИ, а также разработана методика определения ее наличия, состоящая из нескольких этапов.

5.1 Отбор клинически значимых параметров для модели диагностики

Клинически значимые признаки выявлялись на основании обследования пациентов с ранее подтверждённым КАР, у которых по результатам базисного лечения заболевания согласно клиническим рекомендациям отмечалось нестойкие ремиссии (возвращение симптоматики через 4 недели после завершения курса лечения).

На первом этапе все клинически значимые для диагностики признаки были разбиты на 4 группы:

1. Жалобы и изучение истории болезни пациента;

2. Инструментальные обследования пациента;
3. Лабораторные обследования пациента;
4. Осмотр пациента.

Первая группа признаков формируется на основании жалоб (в соответствии со SNOT-22) и изучения истории болезни пациента:

- 1) заложенность носа;
- 2) густое слизистое отделяемое, не зависящее от времени суток;
- 3) есть установленный диагноз КАР;
- 4) ринорея;
- 5) ремиссия длительностью до 4 недель;
- 6) постназальное затекание.

На основании обследования 30 пациентов, у которых позднее была подтверждена хламидийная инфекция, было установлено при 95%-ом уровне вероятности [17], что:

1) 28 пациентов из 30 оценивали заложенность носа баллами более 2 (величина доверительного интервала 78,6 % – 98,1 %), а в целом на её наличие указывали все пациенты (100 %);

2) все 30 пациентов (100 %) отмечали наличие густого отделяемого из носа (баллы 4 и 5);

3) у всех 30 пациентов (100 %) имелся установленный диагноз персистирующего (круглогодичного) аллергического ринита;

4) 23 пациента из 30 оценивали наличие ринореи баллами более 2 (величина доверительного интервала 59,1 % – 88,2 %), а в целом на её наличие указывали все пациенты (100 %);

5) все 30 пациентов (100 %) отмечали наличие периодов ремиссии до 4 недель после базовой противоаллергической терапии, у 26 из них (величина доверительного интервала 70,3 % – 94,6 %) ремиссия была менее 2 – 3 недель;

6) все 30 пациентов (100 %) отмечали наличие постназального затекания баллами выше 3.

Указанные статистические параметры позволяют включить в модель диагностики показатели 1, 2, 3, 4, 5, 6 как обязательные, при этом 4 иметь альтернативные значения (3 – 5 баллов по SNOT-22 и менее 3 баллов (2,1,0 баллов)).

Для удобства реализации этой информации в моделях определим их как множество параметров A_i .

Виды показателей и соответствующие им значения параметров приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Жалобы и история болезни пациента

п	Показатели	Больше 2 баллов по SNOT-22 (да +/-нет -)	Значение A_i	Примечание
1	Заложенность носа	+	$A_1 = 1$	Обязательное условие
2	Густое слизистое отделяемое, не зависящее от времени суток	+	$A_2 = 1$	Обязательное условие
3	Есть установленный диагноз КАР	+	$A_3 = 1$	Обязательное условие
4	Ринорея	+/-	$A_4 = 1$ или 0	Альтернативное условие
5	Ремиссия длительностью до 4 недель	+	$A_5 = 1$	Обязательное условие
6	Постназальное затекание	+	$A_6 = 1$	Обязательное условие

Вторая группа признаков формируется по данным инструментального обследования пациента (рекомендуется МСКТ-ППН) – множество параметров B_i . Установлено, что отсутствие показателей 1 – 6 является обязательным для предположения ПРВХИ, так как данные признаки отсутствовали у всех 30

пациентов (100 %) группы из 30 человек, у которых позднее была подтверждена ПРВХИ.

Таблица 12 – Данные инструментального обследования

п	Показатели	да + (0)/нет – (1)	Значение B_i	Примечание
1	Резко утолщенная слизистая ППН	-	$B_1=1$	Обязательное условие
2	Кисты верхнечелюстных пазух	-	$B_2=1$	Обязательное условие
3	Мицетома (грибковое тело)	-	$B_3=1$	Обязательное условие
4	Полипозный процесс	-	$B_4=1$	Обязательное условие
5	Пломбировочный материал	-	$B_5=1$	Обязательное условие
6	Деформация носовой перегородки	-	$B_6=1$	Обязательное условие

Третья группа признаков формируется по данным лабораторных обследований пациента (параметры C_i), представленным ниже.

Из группы в 30 обследуемых, у которых позднее была подтверждена ПРВХИ, у всех 30 (100 %) отклонения от нормы по показателям 2 – 5 не наблюдалось, а показатель 1 у одного пациента показатель имел положительное значение, что во всей совокупности показателей соответствует величине доверительного интервала 0,1 % – 3,6 % при 95 % уровне вероятности, при повторном анализе он был отрицательным.

Поэтому отсутствие отклонения от нормофлоры при бактериологическом посеве со слизистой оболочки полости носа, отсутствие отклонений от нормы при посеве на грибы со слизистой оболочки полости носа, отрицательный результат при ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа на выявление ДНК вируса ВЭБ, отрицательный результат при ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа на выявление ЦМВ, отрицательный результат при ПЦР-соскобе слизистой

оболочки полости носа на выявление ВГЧ-6 типа и положительный результат ПЦР-соскоба слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae* (анализ назначается при соблюдении вышеуказанных условий) являются обязательными условиями для предположения респираторной хламидийной инфекции у пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями (таблица 13).

Таблица 13 – Данные лабораторных обследований

п	Показатели	да + (0) /нет – (1)	Значение	Примечание
1	Отклонение от нормофлоры при бактериологическом посеве со слизистой оболочки полости носа	-	$C_1 = 1$	Обязательное условие
2	Отклонение от нормы при посеве на грибы со слизистой оболочки полости носа	-	$C_2 = 1$	Обязательное условие
3	ДНК ВЭБ в ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа	-	$C_3 = 1$	Обязательное условие
4	ДНК ЦМВ в ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа	-	$C_4 = 1$	Обязательное условие
5	ДНК ВГЧ-6 типа в ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа	-	$C_5 = 1$	Обязательное условие

Четвертая группа признаков формируется по обследованию больного врачом и подразделяется на 2 подгруппы:

1. Осмотр носа (параметры G_i), таблица 14;
2. Осмотр глотки (параметры F_i), таблица 15.

При анализе показателей в соответствии с таблицей 14 на основании обследования 30 пациентов, у которых позднее была подтверждена ПРВХИ, было установлено при 95 % уровне вероятности, что:

1) у всех пациентов из 30 (100 %) в полости носа отмечается бесцветное вязкое слизистое отделяемое, причем у 12 из них (величина доверительного интервала 24,5% – 57,6%) этот симптом выражен сильно;

2) у 28 пациентов из 30 (величина доверительного интервала 83,3 % – 99,4 %) отмечается сильная гипертрофия задних концов нижних носовых раковин;

3) у 28 пациентов из 30 (величина доверительного интервала 83,3% – 99,4%) отмечается сильная гипертрофия задних концов средних носовых раковин;

Можно заключить, что показатели 2 и 3 должны иметь обязательные значения для предположения ПРВХИ (таблица 14), а показатель 1 – альтернативное (сильно выражено/выражено).

Таблица 14 – Показатели осмотра носа

п	Показатели	Сильно выражено/ выражено да + (1) /нет – (0)	Значение G_i	Примечание
1	В полости носа бесцветное вязкое слизистое отделяемое	+/-	$G_1 = 1$ или 0	Альтернативное условие
2	Гипертрофия задних концов нижних носовых раковин	+	$G_2 = 1$	Обязательное условие
3	Гипертрофия задних концов средних носовых раковин	+	$G_3 = 1$	Обязательное условие

При анализе показателей в соответствии с таблицей 15 из 30 обследуемых показатели 1 – 3 отмечались у 30 из них (100 %); показатель 1 был сильно выражен

у 17 из них (величина доверительного интервала 39,6 % – 72,5 %); показатель 2 был сильно выражен у 28 пациентов (величина доверительного интервала 78,6 % – 98,1 %); показатель 3 – у 29 пациентов (величина доверительного интервала 83,3 % – 99,4 %).

Следовательно, показатели 1 – 3 должны обязательно присутствовать для предположения ПРВХИ (таблица 15), при этом показатель 1 может иметь значение «сильно выражено» или «выражено».

Таблица 15 – Показатели осмотра глотки

п	Показатели	Сильно выражено/ выражено да + (1) /нет – (0)	Значение F_i	Примечание
1	Наличие лимфоидных гранул на задней стенке глотки	+/-	$F_1 = 1$ или 0	Альтернативное условие
2	Выраженная инъекция сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки	+	$F_2 = 1$	Обязательное условие
3	Гипертрофия боковых валиков глотки	+	$F_3 = 1$	Обязательное условие

В каждой группе и подгруппе признаков каждому из них были присвоены соответствующие значения, что также показано в таблицах.

Учитывая, что все показатели носят вероятностный характер, а ПЦР-диагностика на *S. pneumoniae* в соскобе из носоглотки свидетельствует только о наличии ДНК *S. pneumoniae* в слизистой, но не о протекании указанного заболевания у пациента, с целью увеличения вероятности установления

правильного диагноза были предложены следующие обследования дополнительно к данным в соответствии с таблицами 10 – 14:

- 1) на антитела класса IgG к *S. pneumoniae* в сыворотке крови (далее – анализ I);
- 2) на авидность антител класса IgG к *S. pneumoniae* ($> 55 \%$), что может являться показателем длительной персистенции РХИ (далее – анализ II);
- 3) на проверку уровня ИЛ – 6 (≥ 7 пг/мл) сыворотки крови, что может являться показателем длительного, хронического воспалительного процесса (далее – анализ III).

При этом в зависимости от числа выполненных альтернативных условий может быть назначено 1, 2 или 3 обследования.

По мере совершенствования методики на основе наблюдений за пациентами количество анализов может быть уточнено.

Здесь мы исходим из того факта, что неверный диагноз в случае применения нескольких не абсолютно надежных показателей будет иметь малую вероятность. К примеру, если мы имеем 4 показателя, имеющих вероятность подтверждения 70 % каждый, то вероятность противоположного (неверного) диагноза будет равна $(1 - 0,7)^4 = 0,0081$, т. е. 0,81%.

5.2 Методика диагностики, принятая при разработке моделей экспертной системы

На втором этапе была разработана методика диагностики, состоящая в следующем:

1. В том случае, когда выполняются все обязательные показатели (условия) и все три альтернативных показателя со значением 1, то назначается анализ I. Если анализ положительный, то диагноз считается подтверждённым. В противном случае назначается повторная консультация врача-ЛОРа.

2. В том случае, когда выполняются все обязательные показатели и 1 или 2 альтернативных показателя из трех со значением 1, то назначается анализы I и II.

Если анализ I положительный и авидность антител в анализе II высокая ($> 55\%$), то диагноз считается подтверждённым, в противном случае потребуется повторная консультация врача-ЛОР.

3. В том случае, когда выполняются только все обязательные показатели, назначаются анализы I, II и III.

При положительном анализе I, высокой авидности в анализе II и высоком уровне ИЛ-6 в анализе III диагноз считается подтверждённым.

В противном случае целесообразна повторная консультация врача-ЛОР.

5.3 Алгоритмы и модели экспертной системы для диагностики хламидиоза отдельным врачом

Следует отметить, что для разработки базы знаний для экспертной системы, в качестве экспертов привлекались 6 специалистов: 3 ЛОР-врача высшей категории, 1 д.т.н., профессор, 2 к.т.н., доцента.

Модули и алгоритмы диагностики были созданы на основе экспертной интеллектуальной базы знаний, сформированной на продукционных моделях [15, 27, 76, 82]. Выбор класса базы знаний в виде продукционных моделей вызван понятностью моделей, наличия программных средств для их реализации, удобством корректировки моделей, их схожестью с процедурой человеческого мышления.

База знаний для диагностики на хламидиоз на основании показателей групп $A_i - G_i$ представлена 6 продукциями, которые приведены ниже (записаны в принятом виде).

1. **ЕСЛИ** значения $A_1 = A_2 = A_3 = A_5 = A_5 = B_1 = B_2 = B_3 = B_4 = B_5 = B_6 = C_1 = C_2 = C_3 = C_4 = C_5 = G_2 = G_3 = F_2 = F_3 = 1$ **И** сумма значений $(A_4 + G_1 + F_1) = 3$, **ТО** степень уверенности в наличии РВХИ высокая и назначается

анализ I (*Комментарий: выполняются все обязательные условия и все три альтернативных условия*).

2. **ЕСЛИ** значения $A_1 = A_2 = A_3 = A_5 = A_5 = B_1 = B_2 = B_3 = B_4 = B_5 = B_6 = C_1 = C_2 = C_3 = C_4 = C_5 = G_2 = G_3 = F_2 = F_3 = 1$, **И** сумма значений $(A_4 + G_1 + F_1) \leq 2$, **И** сумма значений $(A_4 + G_1 + F_1) > 0$, **ТО** степень уверенности в наличии РВХИ средняя и назначается анализы I и II. (*Комментарий: выполняются все обязательные условия и 2 или 1 альтернативных условия*).

3. **ЕСЛИ** значения $A_1 = A_2 = A_3 = A_5 = A_5 = B_1 = B_2 = B_3 = B_4 = B_5 = B_6 = C_1 = C_2 = C_3 = C_4 = C_5 = G_2 = G_3 = F_2 = F_3 = 1$ **И** сумма значений $(A_4 + G_1 + F_1) = 0$, **ТО** степень уверенности в РВХИ низкая и назначаются анализы I, II и III. (*Комментарий: выполняются только все обязательные условия*).

4. **ЕСЛИ** выполняется продукционное правило 1 **И** анализ на антитела класса IgG к *C. pneumoniae* в сыворотке крови положительный, **ТО** диагноз считается установленным, **ИНАЧЕ** назначается повторная консультация врача-ЛОРа.

5. **ЕСЛИ** выполняется продукционное правило 2, **И** анализ на антитела класса IgG к *C. pneumoniae* в сыворотке крови положительный, **И** авидность антител класса IgG к *C. pneumoniae* высокая, **ТО** диагноз считается установленным, **ИНАЧЕ** назначается повторная консультация врача -ЛОРа.

6. **ЕСЛИ** выполняется продукционное правило 3, **И** анализ на антитела антитела класса IgG к *C. pneumoniae* в сыворотке крови положительный, **И** авидность антител класса IgG к *C. pneumoniae* высокая, **И** уровень ИЛ -6 в сыворотке крови высокий, **ТО** диагноз считается установленным, **ИНАЧЕ** назначается повторная консультация врача-ЛОРа.

Данная база знаний хорошо реализуется в среде МАТЛАБ [26] и может использоваться в качестве «подсказывающей» для врачей, при этом окончательное решение принимается самим врачом.

Комплекс обследований назначается последовательно на основании имеющихся промежуточных результатов, что исключает их избыточный объём.

5.4 Модели и метод работы с экспертной системой дистанционной коллективной диагностики круглогодичного аллергического ринита с нестойкой ремиссией на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции

5.4.1 Модели экспертной системы коллективной дистанционной диагностики

В медицинской практике могут быть случаи, когда врач в силу ряда причин (непрофильный больной, сомнения в достаточности обследования, неявная симптоматика и т.д.) сомневается в диагнозе. Для этих случаев предлагается модель, обеспечивающая объединение естественных интеллектов коллектива врачей и экспертных интеллектуальных систем.

Модель дистанционной диагностики основана на теории нечетких множеств с использованием продукционных баз знаний [26, 82] и может быть использована как аппарат интеллектуальной поддержки принятия решений.

Помимо ведущего врача предлагается привлечение еще двух врачей (принципиально не представляет труда увеличить число врачей, как и придание им различных весов значимости в модели). В этом случае осмотр, лабораторные и инструментальные исследования выполняет и назначает ведущий (далее в продукциях – первый) врач. Остальные врачи-эксперты принимают участие в обсуждении результатов. Поэтому форма записи подусловий и вывода в продукционной базе знаний имеет вид:

ЕСЛИ степень уверенности первого врача A_1 , и степень уверенности второго врача A_2 , и степень уверенности третьего врача A_3 , **ТО** степень подтвержденности диагноза равна B_j .

В данном выражении A_i и B_j являются лингвистическими переменными. Экспертами для лингвистической переменной A_i предложено три терма: низкая степень уверенности в диагнозе, средняя уверенности в диагнозе и высокая

уверенности в диагнозе. График функции принадлежности $\mu(A_i)$ показан на рисунке 22.

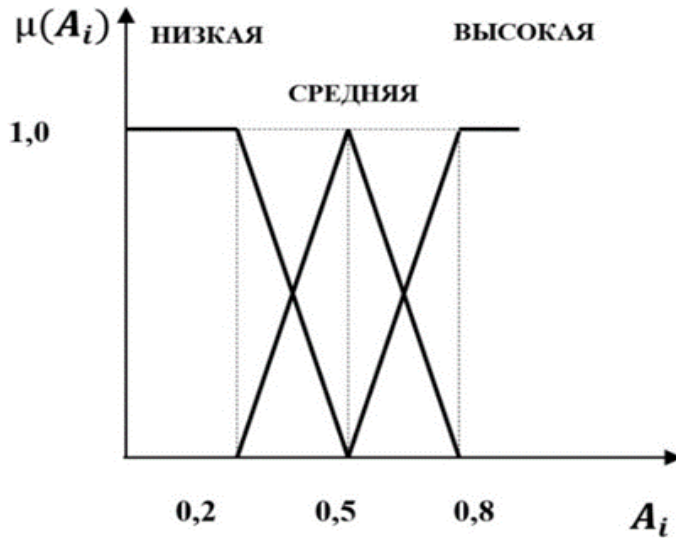


Рисунок 22 – Функция принадлежности лингвистической переменной A_i

Для лингвистической переменной B_j предложено 5 термов (применительно с степени подтвержденности диагноза): весьма низкая, низкая, сомнительная, высокая, весьма высокая. График функции принадлежности $\mu(B_i)$ показан на рисунке 23.

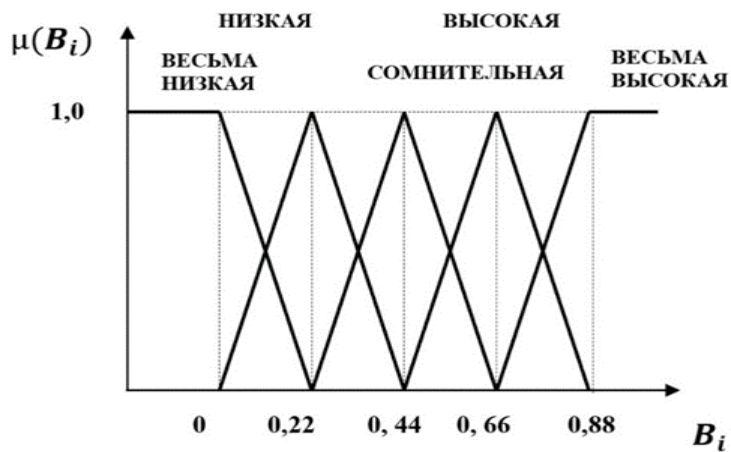


Рисунок 23 – Функция принадлежности лингвистической переменной B_j

Продукционная база знаний, сформированная с участием врачей-экспертов, состоит из 27 правил (записаны в принятом виде, без объединения в 5 сложных правил).

1. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *высокая*, **И** степень уверенности третьего врача *высокая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *весьма высокая*.

2. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *высокая*, **И** степень уверенности третьего врача *средняя*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *весьма высокая*.

3. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *высокая*, **И** степень уверенности третьего врача *низкая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *высокая*.

4. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *средняя*, **И** степень уверенности третьего врача *высокая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *весьма высокая*.

5. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *средняя*, **И** степень уверенности третьего врача *средняя*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *сомнительная*.

6. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *средняя*, **И** степень уверенности третьего врача *низкая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *сомнительная*.

7. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *низкая*, **И** степень уверенности третьего врача *высокая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *высокая*.

8. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *низкая*, **И** степень уверенности третьего врача *средняя*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *сомнительная*.

9. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *высокая*, **И** степень уверенности второго врача *низкая*, **И** степень уверенности третьего врача *низкая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *низкая*.

20. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *высокая*, **И** степень уверенности третьего врача *средняя*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *сомнительная*.

21. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *высокая*, **И** степень уверенности третьего врача *низкая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *низкая*.

22. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *средняя*, **И** степень уверенности третьего врача *высокая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *сомнительная*.

23. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *средняя*, **И** степень уверенности третьего врача *средняя*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *сомнительная*.

24. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *средняя*, **И** степень уверенности третьего врача *низкая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *низкая*.

25. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *низкая*, **И** степень уверенности третьего врача *высокая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *низкая*.

26. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *низкая*, **И** степень уверенности третьего врача *средняя*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *весьма низкая*.

27. **ЕСЛИ** степень уверенности первого врача *низкая*, **И** степень уверенности второго врача *низкая*, **И** степень уверенности третьего врача *низкая*, **ТО** степень подтверждённости диагноза *весьма низкая*.

Система функционирует в соответствующих пакетах МАТЛАБ [26].

Фази-логическая конъюнкция подусловий выполняется по правилу минимума. Нахождение функций совместной принадлежности – по правилу нечеткой импликации Мамдани. Дефазификация взвешенной оценки подтверждённости диагноза (результат) выполняется по центроидному методу [7, 26, 27].

5.4.2 Методика работы с системой поддержки принятия решений при коллективной диагностике

Методика работы с системой поддержки принятия решений при коллективной диагностике состоит в следующем.

1. Врач, ведущий пациента, на основании разговора с больным, выполнения лабораторных и инструментальных обследований заполняет данные, находящиеся в первых трех столбцах таблиц 11 – 15 по форме таблицы 16.

Таблица 16 – Анализируемые показатели

п.п.	ПОКАЗАТЕЛИ НА ОСНОВАНИИ ЖАЛОБ И ИЗУЧЕНИЯ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТА	(да +/-нет -)
1	Заложенность носа	
2	Густое слизистое отделяемое, не зависящее от времени суток	
3	Есть установленный диагноз КАР	
4	Ринорея	
5	Ремиссия длительностью до 4 недель	
6	Постназальное затекание	
	ДАННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	(да +/-нет -)
1	Резко утолщенная слизистая ППН	
2	Кисты верхнечелюстных пазух	
3	Мицетома (грибковое тело)	
4	Полипозный процесс	
5	Пломбировочный материал	
6	Деформация носовой перегородки	
	ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	(да +/-нет -)
1	Есть отклонение от нормофлоры при бактериологическом посеве со слизистой оболочки полости носа	
2	Есть отклонения от нормы при посеве на грибы со слизистой оболочки полости носа	

Продолжение таблицы 16

	ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	(да +/нет -)
3	Есть ДНК ВЭБ в ПЦР – соскобе слизистой оболочки полости носа	
4	Есть ДНК ЦМВ в ПЦР – соскобе слизистой оболочки полости носа	
5	Есть ДНК ВГЧ – 6 типа в ПЦР соскобе слизистой оболочки полости носа	
	ПОКАЗАТЕЛИ ОСМОТРА НОСА	(признак сильно выражен +/нет -)
1	В полости носа бесцветное вязкое слизистое отделяемое	
2	Гипертрофия задних концов нижних носовых раковин	
3	Гипертрофия задних концов средних носовых раковин	
	ПОКАЗАТЕЛИ ОСМОТРА ГЛОТКИ	(признак сильно выражен +/нет -)
1	Наличие лимфоидных гранул на задней стенке глотки	
2	Выраженная инъекция сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки	
3	Гипертрофия боковых валиков глотки	

2. Ведущий (лечащий) врач рассылает заполненную форму еще двум врачам, участвующим в диагностике, дается время на ознакомление.

3. Все три врача, участвующие в диагностике, дают свою оценку уверенности в наличии ПРВХИ на основании заполненной лечащим врачом формы по непрерывной шкале от 0 до 1, где 1 – абсолютно уверен в наличии инфекции, 0 – абсолютно уверен в отсутствии инфекции.

4. Данные вводятся в программную среду МАТЛАБ.

5. Получается результат по шкале от 0 до 1, характеризующий взвешенную уверенность 3 экспертов в наличии инфекции.

6. Результаты интерпретируются на основании таблицы 17, полученной с участием экспертов.

Таблица 17 – Интерпретация результатов

Взвешенная оценка подтверждённости диагноза	Действия врача
	Интерпретация результатов
> 0,8	Назначается анализ на антитела класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> в сыворотке крови.
	При положительном анализе на антитела класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> в сыворотке крови весьма высока вероятность наличия ПРВХИ.
0,4 – 0,8	Назначаются анализы: 1) на антитела класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> в сыворотке крови; 2) на авидность антител класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> .
	При положительном анализе на антитела класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> в сыворотке крови и высоком индексе авидности антител класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> весьма высока вероятность наличия ПРВХИ.
< 0,4	Назначаются анализы: 1) на антитела класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> в сыворотке крови; 2) на авидность антител класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> 3) на проверку уровня ИЛ-6 в сыворотке крови.
	При положительном анализе на антитела класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> в сыворотке крови и высоком индексе авидности антител класса IgG к <i>S. pneumoniae</i> и высоком уровне ИЛ-6 в сыворотке крови весьма высока вероятность наличия ПРВХИ.

На основании анализа лабораторных результатов делается заключение врачом о наличии либо отсутствии инфекции, либо предлагаются дополнительные обследования. Программные средства прошли первичную верификацию и

валидацию. Числовые значения входных и выходных параметров для нескольких примеров расчетов приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Примеры расчётов

№ п. п.	A_1	A_2	A_3	Степень подтверждённости диагноза
1	0,65	0,765	1	0,834
2	0,75	0,595	0,9	0,713
3	0,35	0,45	0,15	0,159

Всего с помощью программных средств было выполнено прогнозирование диагноза у 35 пациентов (из которых у 30 была выявлена ранее РХИ, а у 5 её не было априори, но, у кого именно, было скрыто). У 26 пациентов степень подтверждённости была более 0,8; у 4 пациентов степень подтверждённости составила 0,65 – 0,8; у остальных – менее 0,3). У всех пациентов дальнейшее уточнение диагноза проводилось в соответствии с таблицей 17. У 30 из них ПРВХИ была подтверждена (те же пациенты, у которых она была выявлена ранее).

Схема работы экспертной системы диагностики представлена на рисунке 24.

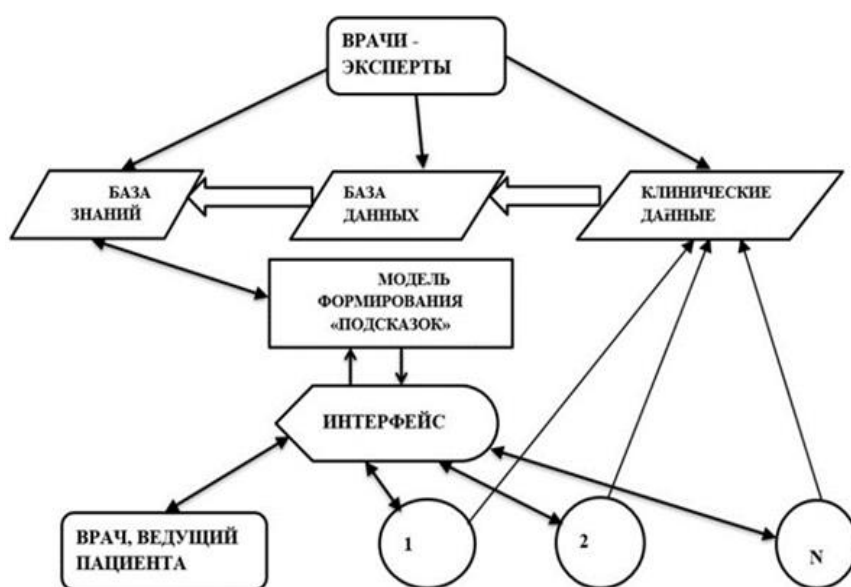


Рисунок 24 – Схема работы экспертной системы диагностики

Анализируя разработанные модели экспертной системы диагностики КАР с нестойкой ремиссией на фоне ПРВХИ, следует обратить внимание на такие её свойства, как:

1) при опытной диагностике КАР с нестойкой ремиссией на фоне ПРВХИ с помощью экспертной системы установлено достаточно хорошее совпадение результатов, полученными по модели, с выводами врачей-экспертов;

2) использование экспертных систем диагностики КАР с нестойкой ремиссией не требует от врачей специальных знаний в области информационных технологий;

3) входные и выходные параметры для автоматизированной экспертной системы задаются выдаются в понятном мнемоническом виде, в диапазоне 0 (нет уверенности) –1 (полностью уверен).

Представленная в работе база знаний обязательно должна уточняться по мере накопления новой клинической информации как имеющейся группой экспертов, так и путем включения в нее новых врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования последних лет подтверждают мысль о том, что ведение пациентов с КАР – достаточно актуальный и дискуссионный вопрос современной ринологии. Однако до настоящего времени проблема влияния ПРВХИ на течение КАР как одной из возможных причин, приводящих к нестойкой ремиссии заболевания и неэффективности базисной терапии, не освещена в полной мере, так как отсутствует единый подход к верификации персистенции РХ у группы таких пациентов.

Настоящее диссертационное исследование было проведено с целью оптимизации ведения больных КАР на фоне ПРВХИ.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции на течение круглогодичного аллергического ринита с нестойкими ремиссиями.
2. Выявить связь между персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекцией, уровнем ИЛ-6 сыворотки крови и иммунологическими показателями персистенции респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.
3. Выявить возможность использования показателя уровня ИЛ-6 в сыворотке крови и иммунологических показателей персистенции респираторной хламидийной инфекции с целью определения тактики и контроля эффективности лечения круглогодичного аллергического ринита с нестойкой ремиссией.
4. Разработать схему диагностики и лечения больных с круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.
5. Разработать алгоритм ведения пациентов с нестойкими ремиссиями круглогодичного аллергического ринита на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.

Для решения поставленных задач были обследованы 250 пациентов с ранее установленным КАР, у которых отмечались нестойкие ремиссии заболевания (возвращение симптоматики через 3 – 4 недели после завершения курса лечения), обратившиеся с декабря 2021 года по ноябрь 2023 года на амбулаторно-поликлинический приём в Клинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. В дальнейшем в связи с критериями исключения в исследовании приняли участие 68 человек, которым для подтверждения наличия респираторной формы хламидиоза был проведен ПЦР-соскоб слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae*. По результатам диагностики в связи с положительным результатом ПЦР-соскоба в конечную выборку оказались включены 30 пациентов в возрасте от 19 лет до 51 года. Средний возраст составил $32,2 \pm 7,7$ лет.

Для подтверждения персистенции возбудителя РХ у всех пациентов была проведена иммунологическая диагностика сыворотки крови на обнаружение антител класса IgG к *S. pneumoniae* полуколичественным (п./кол.) методом с определением КП, а также проведено определение avidности антител класса IgG к *S. pneumoniae* (%). В качестве контроля лечения был выбран ИЛ-6 (пг/мл), уровень которого определялся у всех пациентов трехкратно: перед лечением, через 4 недели после лечения и через 3 месяца после лечения. Дополнительно для подтверждения элиминации патогена из организма на втором этапе контроля был проведен ПЦР-соскоб слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae*.

На каждого пациента была заполнена карта обследования, в которой указывались жалобы пациента, данные анамнеза, местный статус, сопутствующая патология, данные лабораторных методов обследования.

Полученные результаты иммунологической лабораторной диагностики подтвердили персистенцию РХ наличием антител класса IgG к *S. pneumoniae* с высоким КП, а также у всех пациентов были обнаружены высокоавидные антитела класса IgG к *S. pneumoniae*. У всех пациентов отмечался высокий уровень ИЛ-6 сыворотки крови до лечения, связанный с вышеуказанными иммунологическими показателями, что подтверждает давность хронического течения заболевания, сопряжённого с персистенцией возбудителя РХ.

Данные, полученные в результате обследования пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями на фоне ПРВХИ, были оформлены в виде таблицы стандартной статистической программы Microsoft® Office Excel© 2016, на основании чего в дальнейшем была зарегистрирована база данных (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621102 от 13.03.2024 г.).

Впоследствии для подтверждения необходимости проведения антибактериальной и иммуномодулирующей терапии у больных КАР с нестойкой ремиссией на фоне ПРВХИ с целью иррадикации персистирующего возбудителя РХ и достижения длительной ремиссии пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную – по 15 человек. В основную группу вошли 15 человек, из них 6 мужчин (40,0 %) и 9 женщин (60,0 %), в контрольную группу – 15 пациентов соответственно, из них 5 мужчин (33,3 %) и 10 женщин (66,7 %).

Для лечения пациентов основной группы применялась трехэтапная комплексная антибактериальная и иммуномодулирующая терапия. В контрольной группе применялась базисная схема лечения КАР на основании утверждённых клинических рекомендаций.

Схема лечения пациентов основной группы представлена следующим образом:

1 этап – Подготовительный: 8 дней (1-ый – 8-ой дни).

- Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м - 1-е, 2-е сутки, затем через день на 4-е, 6-е, 8-е сутки;
- Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро\вечер) ежедневно;
- Карбоцистеин в форме сиропа (20 мг/мл) 15 мл 3 раза в сутки ежедневно;
- Левоцетиризин (1 таблетка) 5 мг 1 раз в день вечером ежедневно.

2 этап – Основной: 14 дней (9-ый -22-ой дни).

- Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м - 10-ые, 12-ые, 14-ые, 16-ые, 18-ые, 20-ые, 22-ые сутки;

- Кларитромицин 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки перед применением и после курса – контроль ЭКГ;
 - Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро/вечер) ежедневно.
- 3 этап – Восстановительный: 30 дней (23-ий -52-ой дни).
- Мометазона фуруат по 1 дозе (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз в сутки ежедневно;
 - Bifidobacterium bifidum (форма порошка для приема внутрь) по 2 пакетика, разведенных в 30 – 50 мл теплой кипяченой воды 2 раза в сутки ежедневно;
 - Вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки ежедневно.

На вышеуказанную схему лечения получен патент на изобретение: «Способ лечения больных аллергическим ринитом круглогодичной формы с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной хламидийной инфекции» № 2825050 от 19.08.2024 г.

Лечение пациентов контрольной группы, основанное на утверждённых клинических рекомендациях, осуществлялось согласно следующему плану:

1. Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 – 3 раза в сутки ежедневно;
2. Мометазона фуруат по 2 дозы (50 мкг/доза) в каждую ноздрю 2 раза в сутки (утро и вечер) ежедневно;
3. Левоцетиризин (1 таблетка) 5 мг 1 раз в сутки утром ежедневно;
4. Монтелукаст (1 таблетка) 10 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно.

Первый контроль лечения был проведен через 4 недели после лечения пациентов. Оценивались жалобы больных, местный статус и уровень ИЛ-6 сыворотки крови.

Различия интенсивности проявления жалоб у пациентов основной и контрольной групп соответственно были статистически значимы (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$).

У всех пациентов основной группы при объективном осмотре с применением видеоэндоскопических технологий отмечалась положительная динамика, в то время как у пациентов контрольной группы тенденций к улучшению состояния ЛОР-органов после проведенного лечения не прослеживалось, при визуальном осмотре пациентов контрольной группы привлекало внимание скопление густой вязкой белой слизи в полости носа и носоглотке, а также ее интенсивное стекание по задней стенке глотки.

Особый интерес представляло изучение влияния проведенного лечения на уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, так как была выдвинута гипотеза о том, что он взаимосвязан с иммунологически подтвержденной ПРВХИ.

На фоне трехэтапной разработанной схемы лечения медианное значение, верхний и нижний квартили уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов основной группы составили 5,8; 6,2 и 5,0 соответственно. В контрольной группе данные показатели на фоне базисного лечения КАР составили 7,5; 8,0 и 7,0 соответственно. Данные различия были статистически значимыми (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$).

Также был применен ROC-анализ с целью дихотомизации уровня ИЛ-6 в сыворотке крови с оптимальной точкой разделения 6,850. У всех пациентов основной группы после лечения отмечен уровень ИЛ-6 меньше 6,85 пг/мл, что сопряжено с отсутствием предъявляемых жалоб до курса лечения и полной иррадикацией возбудителя РХ в персистирующей форме. У всех пациентов контрольной группы зарегистрирован уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больше 6,85 пг/мл параллельно с сохранением жалоб на фоне проведенного базисного курса лечения КАР.

Повторный визит пациентов для второго контроля лечения осуществлялся через 3 месяца после проведенного курса терапии.

Анализируя жалобы пациентов основной группы через 3 месяца после лечения, можно сделать вывод о том, что в целом отрицательной динамики не прослеживалось и пациенты не нуждались в назначении медикаментозной терапии.

В контрольной группе 85 % пациентов обращались за помощью специалиста в течение 3-х месяцев после лечения. Особое внимание следует обратить на то, что

через 3 месяца после проведенного базисного лечения у всех пациентов данной группы отмечалась стойкая тенденция на увеличение интенсивности проявления жалоб на густое отделяемое из полости носа, заложенность носа, ринорею и постназальное затекание, что требовало решения вопроса о дальнейшей тактике ведения данных пациентов.

Относительно уровня ИЛ-6 в сыворотке крови следует отметить, что у всех пациентов основной группы прослеживалась положительная динамика – стойкая тенденция к снижению уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, что свидетельствует о взаимосвязи данного показателя с персистенцией возбудителя РХ, а также о пролонгированном и кумулятивном эффекте предложенной трехэтапной терапии. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у всех пациентов контрольной группы значительно превышал нормальные величины, а также прослеживалась динамика нарастания его уровня в сыворотке крови, несмотря на проведенное базисное противоаллергическое лечение.

Результаты ПЦР-соскоба слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae* через 3 месяца после лечения у всех пациентов основной группы отрицательный, у всех пациентов контрольной группы - положительный.

Таким образом, разработанная трехэтапная терапия антибактериального и иммуномодулирующего характера, направленная на иррадикацию ПРВХИ у пациентов с КАР основной группы, привела к снижению уровня ИЛ-6 сыворотки крови, элиминации патогена по результатам ПЦР-диагностики и стойкой ремиссии, что нельзя сказать о базисной терапии КАР, проведенной в контрольной группе.

Опираясь на результаты наблюдения пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями на фоне неоднократного базисного противоаллергического курса лечения, мы установили симптомы ПРВХИ инфекции у пациентов с КАР, а также разработали методику ее верификации у таких пациентов, значительно облегчающую диагностический поиск врача-клинициста в условиях амбулаторного приема, а также позволяющую определить тактику ведения таких пациентов и достигнуть длительных ремиссий. Таким образом, в результате исследования все поставленные задачи были решены.

ВЫВОДЫ

1. Персистирующая респираторная внутриклеточная хламидийная инфекция приводит к неэффективности базисного лечения и нестойким ремиссиям круглогодичного аллергического ринита.
2. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови напрямую связан с уровнем антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* и высоким индексом авидности антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке крови у пациентов с персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекцией.
3. Показатель уровня ИЛ-6 в сыворотке крови определяет тактику лечения и контроля его эффективности у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.
4. Разработаны рекомендации по оптимизации ведения больных с круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции: взятие ПЦР-соскоба слизистой носоглотки на выявление возбудителя респираторного хламидиоза, обнаружение антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* полуколичественным (п./кол.) методом с определением коэффициента позитивности (КП), определение авидности антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* (%), определение уровня ИЛ-6 сыворотки крови с последующим курсом трехэтапного лечения.
5. Разработаны модели и метод работы с экспертной системой дистанционной коллективной диагностики пациентов с нестойкими ремиссиями круглогодичного аллергического ринита на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с ранее установленным диагнозом круглогодичного аллергического ринита с нестойкой ремиссией рекомендуется производить ПЦР-соскоб слизистой носоглотки на выявление *Chlamydia pneumoniae*.

2. При положительном результате ПЦР-соскоба слизистой носоглотки на выявление *Chlamydia pneumoniae* рекомендуется выполнить лабораторную диагностику иммунологического профиля на выявление длительной персистенции данного возбудителя: исследование сыворотки крови на антитела класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* (п/кол.) с определением коэффициента позитивности (КП), далее определение авидности антител класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* (%). Дополнительно рекомендовано определение уровня ИЛ-6 сыворотки крови (пг/мл) как маркера длительного хронического воспаления.

3. При лабораторно подтвержденной персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями рекомендуется применение следующей схемы лечения:

1 этап – Подготовительный, 8 дней (1-ый – 8-ой дни):

- Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м - 1-е, 2-е сутки, затем через день на 4-е, 6-е, 8-е сутки;
- Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро/вечер) ежедневно;
- Карбоцистеин в форме сиропа (20 мг/мл) 15 мл 3 раза в сутки ежедневно;
- Левоцетиризин (1 таблетка) 5 мг 1 раз в день вечером ежедневно.

2 этап – Основной, 14 дней (9-ый -22-ой дни):

- Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м - 10-ые, 12-ые, 14-ые, 16-ые, 18-ые, 20-ые, 22-ые сутки;

- Кларитромицин 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки перед применением и после курса – контроль ЭКГ;
 - Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро/вечер) ежедневно.
- 3 этап – Восстановительный, 30 дней (23-ий -52-ой дни):
- Мометазона фуруат по 1 дозе (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз в сутки ежедневно;
 - Bifidobacterium bifidum (форма порошка для приема внутрь) по 2 пакетика, разведенных в 30-50 мл теплой кипяченой воды 2 раза в сутки ежедневно;
 - Вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки ежедневно.
- 4 В качестве контроля проведенного лечения рекомендовано определение уровня ИЛ-6 сыворотки крови (пг/мл).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование позволило доказать, что иррадикация персистирующего возбудителя РХ у пациентов с КАР приводит к достижению стойкой ремиссии заболевания, необходимость применения дополнительной симптоматической терапии после прохождения трехэтапного курса лечения отсутствует. Кроме того, установлена связь между иммунологическими показателями персистенции РХ, проявлением жалоб со стороны ЛОР-органов у пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями и уровнем ИЛ-6 сыворотки крови как основного маркера длительного хронического течения заболевания у таких пациентов.

В дальнейшем необходимо сравнить степень клинических проявлений КАР на фоне ПРВХИ с различным уровнем ИЛ-6 сыворотки крови, оценить распределение заболевания в зависимости от пола и возраста.

Необходимо изучение фармакоэкономических аспектов антибактериальной и иммуномодулирующей терапии, а также её долгосрочные преимущества с учётом частоты выявления нестойких ремиссий КАР на фоне ПРВХИ.

Необходимо изучить вопрос о разработке и возможности применения местной антибактериальной и иммуномодулирующей терапии в сочетании с физиотерапией у больных КАР с нестойкой ремиссией на фоне ПРВХИ. В дальнейшем предполагается сравнение эффективности применения местной и системной терапии данной патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – аллергический ринит

АГ – антигистаминные

АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

АПК – антигенпрезентирующие клетки

БА – бронхиальная астма

ВАО – Всемирная аллергологическая организация

ВГЧ-6 тип - вирус герпеса человека 6 типа

ВР – вазомоторный ринит

ВЭБ - вирус Эпштейн-Барр

ДК – дендритные клетки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКС – ингаляционные кортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИНГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

ИФА-анализ – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КАР – круглогодичный аллергический ринит

КП – коэффициент позитивности

ЛПС – липополисахарид

МИФ – микроиммунофлюоресцентный метод

МСКТ–ППН – мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа

НК-Т-клетки – естественные клетки киллеры

ОР – относительные риски

ПР – персистирующий ринит

ППН – придаточные пазухи носа

ПРВХИ – персистирующая респираторная внутриклеточная хламидийная инфекция

ПРХ – персистирующий респираторный хламидиоз

ПТ – промежуточные тельца

ПЦР – полимерзано-цепная реакция

РИВДП – рецидивизирующие инфекции верхних дыхательных путей

РНК – рибонуклеиновая кислота

РТ– ретикулярные тельца

РФ – Российская Федерация

РХ – респираторный хламидиоз

РХИ – респираторная хламидийная инфекция

САР – сезонный аллергический ринит

ТК – тучные клетки

ХИ – хламидийная инфекция

ХР – хронический риносинусит

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЦПМ – цитоплазматическая мембрана

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ– элементарные тельца

С. – Chlamydia

cHSP-60 – белок теплового шока

D. – Dermatophagoides

Ig – иммуноглобулин

ММР – матриксные металлопротеиназы

МОМР – главный белок наружной мембраны

sIgE – специфический иммуноглобулин E

spp. – species pluralis

Th – Т-хелперы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А. В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей / А. В. Аверьянов // Лечебное дело. — 2009. — № 4. — С. 52–62.
2. Алгоритм лабораторной диагностики хламидийной инфекции у больных хроническим синуситом / Е. В. Белова, Т. А. Капустина, А. Н. Маркина [и др.] // Вестник оториноларингологии. — № 80 (4). — С. 61–64.
3. Александрова, А. М. Роль макролидов в лечении респираторных инфекций / А. М. Александрова, С. В. Яковлев // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 10. — С. 637.
4. Аллерген-специфическая иммунотерапия методом интраназального введения аллергена в смеси с фосфолипидным адъювантом / Т. В. Ковалевская-Кучерявенко [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2011. — Вып. 1, № 4. — С. 178–179.
5. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму (ARIA 2001) // Аллергология. — 2001. — Приложение 3. — С. 43–56.
6. Аллергический ринит как одна из граней поллиноза (диагностика и лечение) / Н. Л. Кунельская, Ю. В. Лучшева, Г. Н. Изотова [и др.] // Медицинский совет. — 2015. — № 3. — С. 28–34.
7. Асаи, К. Прикладные нечеткие системы / К. Асаи, К. Сугэно, Т. Тэрано. — М.: Мир, 1993. — 189 с.
8. Астафьева, Н. Г. Аллергический ринит и его влияние на астму: роль антигистаминов в лечении и профилактике / Н. Г. Астафьева // Российский аллергологический журнал. — 2008. — № 1. — С. 37–48.
9. Астафьева, Н. Г. Современные подходы к терапии аллергического ринита / Н. Г. Астафьева // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 3. — С. 79–92.

10. Брагина, Е. Е. Структурно-функциональные особенности жизненного цикла хламидий *in vitro* / Е. Е. Брагина, Г. А. Дмитриев, В. И. Кисина // Вестник дерматологии и венерологии. — 1995. — Т. 6. — С.18–22.
11. Варламов, Е. Е. Аллергический ринит: этиология, диагностика, лечение, профилактика / Е. Е. Варламов // Практика педиатра. — 2019. — № 2. — С. 16–21.
12. Воробьева, О. В. Современное состояние проблемы стандартизации аллергенов при аллерген-специфической иммунотерапии / О. В. Воробьева // Российский аллергологический журнал. — 2011. — Вып. 1, № 4. — С. 76–77.
13. Вобэнзим инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Wobenzym таб. кишечнорастворимые, покр. оболочкой: 40, 100, 200 или 800 шт. (1290) [Электронный ресурс] // Справочник препаратов и лекарств VIDAL. — Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/wobenzym>
14. Выделение и иммунологические свойства аллергена Betv2 пыльцы березы повислой с иммунорегуляторными сигналами / Ю. В. Кузьменко, В. В. Тютяева, И. В. Андреев [и др.] // Иммунология. — 2013. — Т. 34, № 4. — С. 211–214.
15. Гаврилова, Т. А. Базы знаний интеллектуальных систем: Учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по направлениям «Приклад. математика и информатика», «Информатика и вычисл. Техника» и специальностям «Приклад. Информатика» (по обл.), Приклад. математика и информатика» / Т. А. Гаврилова, В. Ф. Хорошевский. — 2000. — 382 с. : ил., табл.
16. Гаджимирзаев, Г. А., Михраилова З. Т. Лечение круглогодичного аллергического ринита Полиоксидонием и Эриусом / Г. А. Гаджимирзаев, З. Т. Михраилова // Российская оториноларингология. — № 4 (53). — 2011. — С. 44 – 46.
17. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; перевод с английского. — Москва: Практика, 1998. — 459 с. – Текст: непосредственный.

18. Гомберг, М. А. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной инфекцией / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев, О. Ф. Ерёмина // Заболевания, передаваемые половым путём. — 1996. — № 4. — С. 32–37.
19. Гранитов, В. М. Хламидиозы / В. М. Гранитов. — М. : Мед. книга, 2002. — 192 с.
20. Гусева, А. Л. Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита / А. Л. Гусева, М. Л. Дербенева // Медицинский совет. — 2020. — № 6. — С. 90–96.
21. Деньгина, А. В. Хламидийная инфекция верхних и нижних дыхательных Путей / А. В. Деньгина, В. А. Батулин, И. В. Кошель // Вестник молодого ученого. — 2022. — № 11 (2). — С. 72–76.
22. Дербенева, М. Л. Аллергический ринит возможности эффективной терапии / М. Л. Дербенева, А. Л. Гусева // Медицинский совет. — 2017. — № 20. — С. 76–79.
23. Джимшелейшвили, Н. П. Современный подход к терапии больных с круглогодичным аллергическим ринитом / Н. П. Джимшелейшвили, А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко // Наука и инновации в медицине. — 2018. — Т. 3, № 1. — С. 31–36.
24. Дробик, О. С. Интраназальная специфическая иммунотерапия сезонного и круглогодичного аллергического ринита и ее влияние на течение бронхиальной астмы : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Дробик Ольга Сергеевна. — М., 2006. — 189 с.
25. Дробик, О. С. Аллергический ринит – современные подходы к терапии / О. С. Дробик, А. Ю. Насунова // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. — 2014. — № 2 (29). — С. 54–58.
26. Дьяков, В. Математические пакеты расширения MATLAB: специальный справочник / В. Дьяков, В. Круглов. — СПб. : Питер, 2001. — 480 с.
27. Заде, Л. Понятие лингвистической переменной и ее применение к понятию приближенных решений / Л. Заде. — М.: Мир, 1976. — 165 с.

28. Зайцева, С. В. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. А. Муртазаева // Русский медицинский журнал. — 2017. № 5. — С. 327–334.
29. Изучение распространенности сенсibilизации к плесневым грибам у жителей Москвы и Московской области / В. М. Бержец, С. В. Хлгатын, Е. А. Коренева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2012. — № 3. — С. 18–22.
30. Капустина, Т. А. Частота инфицирования хламидийной инфекцией детей, посещающих дошкольные учреждения / Т. А. Капустина, Е. В. Белова, А.Н. Маркина // Вестник оториноларингологии. — 2013. — № 5. — С. 62–65.
31. Капустина, Т. А. Хламидийная инфекция верхнего отдела респираторного тракта / Т. А. Капустина, О. В. Парилова, А. Н. Маркина [и др.]. — Новосибирск: Наука, 2012. — 140 с.
32. К вопросу о лечении персистирующего урогенитального хламидиоза / В. А. Молочков, Т. А. Скирда, В. А. Алешкин [и др.] // Сифилис и урогенитальные инфекции. — 2013. — № 4. — С. 55–60.
33. Карпищенко, С. А. Современный подход к комплексному лечению аллергического ринита / С. А. Карпищенко, Г. В. Лавренова, А. С. Мильчакова // Медицинский совет. — 2019. — № 20. — С. 80–84.
34. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке? / С. А. Рачина, Л. С. Страчунский, Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 369 – 392.
35. Клещи домашней пыли: коварство симбиоза / С. И. Барденикова, Т. И. Рычкова, Е. В. Куликова [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2023. — № 7(2). — С. 89–95.
36. Клинико-эпидемиологические особенности хламидийной инфекции верхнего отдела дыхательных путей у детей: [монография] / Т. А. Капустина [и др.] // Российская академия медицинских наук, Сибирское отделение, Науч.-исслед. ин-

т мед. проблем Севера. — Красноярск : НИИ Мед. проблем Севера, 2014. — 118 с. : ил.

37. Клинические рекомендации «Аллергический ринит» РААКИ, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, Союза педиатров России [Электронный ресурс]. — 2020. — Режим доступа: <https://base.garant.ru/400396682>

38. Клинические рекомендации Аллергический ринит / Н. Г. Астафьева, А. А. Баранов, Е. А. Вишнева [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2022. — Т. 19, № 1. — С. 100–142.

39. Коляденко, И.А. Болезни и инфекции, переносчиками которых являются тараканы, обитающие в жилых помещениях и объектах здравоохранения [Электронный ресурс] / И. А. Коляденко, У. С. Протасевич, И. М. Назаров // Интернаука: электронный научный журнал. — 2021. — № 47(223). — Режим доступа: <https://internauka.org/journal/science/internauka/223> (дата обращения: 01.11.2023).

40. Комплексное лечение и лабораторный мониторинг круглогодичного аллергического ринита, протекающего на фоне аллергодерматозов [Электронный ресурс] / Л. В. Кузнецова, В. И. Литус, А. П. Назаренко [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2018. — Т. 7, № 4. — С. 509–516.

41. Коровкина, Е. С. Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной аллергологии / Е. С. Коровкина, М. А. Мокроносова // Медицинская иммунология. — 2012. — № 4–5. — С. 279–288.

42. Круглогодичный аллергический ринит — «простой» насморк? Эффективная фармакотерапия / О. С. Дробик, Д. С. Фомина, Л. А. Горячкина [и др.] // Аллергология и иммунология. — 2012. — №1. — С. 38 – 45.

43. Круглогодичный аллергический ринит: учебное пособие для студентов, врачей, ординаторов / Д. В. Шадуро, Л. К. Знаменская, Н. А. Шадчнева [и др.]. — Симферополь : Издательский дом КФУ. — 2020. — 38 с.

44. Крюков, А. И. Возможности современных макролидов в стартовой терапии острого бактериального синусита / А. И. Крюков, А. В. Гуров, Г. Н. Изотова // Российский медицинский журнал. — 2012. — № 27. — С. 1374–1377.
45. Кузнецова, В. С. Особенности течения круглогодичного аллергического ринита на фоне респираторной внутриклеточной инфекции / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко // Российская оториноларингология. — 2021. — № 20(3). — С. 86–93.
46. Лабораторная диагностика респираторного хламидиоза / Е. В. Белова, Т. А. Капустина, А. Н. Маркина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2019. — № 1. — С. 5–16.
47. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции верхнего отдела респираторного тракта / Т. А. Капустина, О. В. Парилова, Т. И. Кин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 3–26.
48. Лиханова, М. А. Роль хламидийной инфекции при аллергической риносинусопатии / М. А. Лиханова, Н. В. Мингалев, Р. Н. Лебедева // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 5. — С. 244–245.
49. Лобзин, Ю. В. Хламидийные инфекции / Ю. В. Лобзин, А. Л. Позняк, С. Н. Сидорчук. — СПб. : Фолиант, 2010. — С. 101–107, 325–340.
50. ЛОР-заболеваемость у жителей г. Красноярска с верифицированной хламидийной инфекцией / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, Е. В. Белова [и др.] // Medical sciences. — 2015. — С. 238 – 242.
51. Максимова, А. В. Герпетические инфекции и аллергические заболевания у детей [Электронный ресурс] / А. В. Максимова, Ю. С. Смолкин // Педиатрия. Consilium Medicum. — 2020. — № 4. — С. 44–51. — Режим доступа: [https:// doi: 10.26442/26586630.2020.4.200542](https://doi.org/10.26442/26586630.2020.4.200542)
52. Марданлы, С. Г. Биологическое значение авидности антител и её роль в иммунопатологии. Аффинность (авидность) антител, методы определения [Текст] / С. Г. Марданлы // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — № 2 (26). — С. 217–223.

53. Маслова, Л. В. Специфический IgE у больных респираторной аллергией / Л. В. Маслова // Лабораторная диагностика Восточная Европа. — 2013. — № 3. — С. 58–65.
54. Маслова, Л. В. Доказательная фармакотерапия аллергического ринита [Электронный ресурс] / Л. В. Маслова // Рецепт. — 2020. — №. 3. — С. 109–115. — Режим доступа: <https://dx.doi.org/0.34883/PI.2020.23.1.011>
55. Медицинская помощь пациентам с респираторным хламидиозом / Т. А. Капустина, А. Н. Маркина, О. В. Парилова [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2013. — № 1. — С. 6–10.
56. Междисциплинарные аспекты применения иммуномодулирующей терапии в клинической практике / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, Т. В. Латышева [и др.] // в кн.: Иммунотерапия; под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 612–62.
57. Место топических кортикостероидов в терапии аллергического ринита / С. В. Рязанцев, С. А. Артюшкин, М. А. Будковая [и др.] // Медицинский совет. — 2018. — № 8. — С. 72–76.
58. Морозова, С. В. Адекватная фармакотерапия аллергического ринита [Электронный ресурс] / С. В. Морозова, Л. А. Кеда // Consilium medicum. — 2019. — № 11(21). — С. 42–46.
59. Москалец, О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О. В. Москалец // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2018. — № 2. — С. 21–25.
60. Назарова, Е. В. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению / Е. В. Назарова, Н. И. Ильина // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — № 7. — С. 18–24.
61. Ненашева, Н. М. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса / Н. М. Ненашева, В. В. Шиленкова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2021. — № 5 (1). — С. 25–31.

62. Никифорова, Г. Н. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов / Г. Н. Никифорова, Т. Г. Федоскова, В. М. Свистушкин // Российский Медицинский Журнал. — 2018. — 8 (I). — С. 46–52.

63. Овчинников, А. Ю. Топические глюкокортикостероиды в лечении больных аллергическим ринитом / А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко, И. В. Смирнов // Медицинский совет. — 2019. — № 8. — С. 94–97.

64. Оценка распространенности и клинико-аллергологическая характеристика грибковой сенсibilизации в Самаре / К. С. Мазоха, М. В. Манжос, Л. Р. Хабибулина [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2020. — Т. 23, № 4. — С. 461–466.

65. О механизмах взаимосвязи аллергического ринита и бронхиальной астмы и особенности лечения (обзор литературы) / Г. А. Гаджимирзаев, Р. Г. Гаджимирзаева, Э. Г. Гамзатова [и др.] // Российская оториноларингология. — 2017. — № 5 (90). — С. 88–92.

66. Очилова, С. С. Роль *Mycoplasma Pneumoniae* в качестве этиологического агента при заболеваниях респираторного тракта [Электронный ресурс] / С. С. Очилова, Н. Т. Ёдгорова, Г. Х. Эрнаева // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». — 2017. — № 4. — С. 110–128. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mycoplasma-pneumoniae-v-kachestve-etiologicalheskogo-agenta-pri-zabolevaniyah-respiratornogo-trakta>

67. Пальчун, В. Т. Хламидийная и микоплазменная инфекция в оториноларингологии (систематический обзор) / В. Т. Пальчун, А. В. Гуров, В. В. Руденко // Вестник оториноларингологии. — 2012. — № 77(6). — С. 91–97.

68. Пальчун, В. Т. Роль хламидийной и микоплазменной инфекции в заболеваниях верхних дыхательных путей / В. Т. Пальчун, А. В. Гуров, В. Ю. Чиквин // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 5. — С. 60–61.

69. Пальчун, В. Т. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии / В. Т. Пальчун, А. И. Крюков, М. М. Магомедова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 244с.

70. Парилова, О. В. Влияние *Mycoplasma pneumoniae* на течение хронического гипертрофического ринита / О. В. Парилова, А. Н. Маркина, Т. А. Капустина // Сибирское медицинское обозрение. — 2020. — № 4 (124). — С. 36–40.
71. Патогенетические особенности внутриклеточной инфекции на примере хламидиоза / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, О. В. Парилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, № 3. — С. 423–432.
72. Показатели иммунного статуса у часто болеющих детей с хламидийной и микоплазменной инфекциями / В. Ф. Учайкин, В. В. Малиновская, О. В. Кладова [и др.] // Материалы 3 съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. — М., 2000. — С. 270–271.
73. Полиоксидоний лиофилизат — официальная инструкция по применению, аналоги, цена, наличие в аптеках [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/polyoxidoniy_13686/
74. Польшнер, С. А. Феномен назальной и бронхиальной гиперреактивности при аллергических заболеваниях дыхательного тракта / С. А. Польшнер // Российский аллергологический журнал. — 2008. — № 2. — С. 9–16.
75. Попович, В. И. Современные подходы к лечению аллергического ринита [Электронный ресурс] / В. И. Попович, Т. Вильчинска, И. В. Кошель // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2020. — № 10. — С. 78–88. — Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.34883/PI.2020.10.1.028>
76. Портенко, Е. Г. Интеллектуальная поддержка принятия решений при диагностике ЛОР-заболеваний / Е. Г. Портенко, Г. Б. Бурдо, Н. А. Вашневская // Вестник Тверского государственного технического университета. Серия Технические науки. — 2022. — № 2 (14). — С. 83–90.
77. Пыльцевая аллергия в Саратовской области / Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. — 2010. — № 1. — С. 17–25.
78. Распространенность мажорных компонентов бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов в г. Ташкенте и Ташкентской области Республики

Узбекистан / В. Ф. Гариб, Г. С. Джамбекова, М. К. Исмаитова и [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2020. — № 4. — С. 69–72.

79. Распространенность хламидиоза верхнего отдела респираторного тракта и оптимизация медицинской помощи инфицированным лицам / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, Е. В. Белова [и др.] // Вестник военно-медицинской академии. — 2015. — № 1(49). — С. 31–135.

80. Распространенность хламидиоза верхнего отдела респираторного тракта и оптимизация медицинской помощи инфицированным лицам / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, Е. В. Белова [и др.] // Вестник военно-медицинской академии. — 2015. — № 1(49). — С. 131–135.

81. Рищук, С. В. Аберрантные формы хламидий как общебиологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения / С. В. Рищук // TERRA MEDICA. — 2013. — № 2. — С. 9–21.

82. Рыбина, Г. В. Основы построения интеллектуальных систем: учебное пособие / Г. В. Рыбина. — М.: Финансы и статистика, 2010. — 432 с.

83. Рязанцев, С. В. Аллергический ринит / С. В. Рязанцев, О. И. Гончаров // Медицинский совет. — 2018. — № 20. — С. 76–79.

84. Рязанцев, С. В. Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь? / С. В. Рязанцев, С. С. Павлова. — Российская оториноларингология. — 2020. — № 19 (2). — С. 107–115.

85. Рязанцев, С. В. Аллергический ринит — этиология, патогенез, особенности фармакотерапии / С. В. Рязанцев, А. В. Полевщиков // Частная аллергология. Под ред. Г. Б. Федосеева. — СПб. : Нордмед. — 2001. — 644 с.

86. Рязанцев, С. В. Аллергический ринит: современный взгляд на нестареющую проблему / С. В. Рязанцев, К. И. Сапова // Российский медицинский журнал. — 2016. — № 14. — С. 940–944.

87. Самороднова, Е. А. Хламидиозы у детей: неизвестное об известном / Е. А. Самороднова, О. И. Пикуза // Практическая медицина. — 2014. — № 9 (85). — С. 60–66.

88. Свистушкин, В. М. Эффективный контроль симптомов у пациентов с аллергическим ринитом / В. М. Свистушкин, Э. В. Синьков // Медицинский совет. — 2017. — № 8. — С. 88–90.
89. Современные аспекты хламидийной инфекции (обзор) / А. И. Данилов, Н. А. Петроченкова, Л. А. Ковалева [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 83–87.
90. Современные возможности патогенетической терапии больных аллергическим ринитом / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, П. С. Артамонова [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 6. — С. 101–106.
91. Современные методы диагностики и терапии аллергического ринита / Е. П. Терехова, О. В. Себекина, Н. М. Ненашева, Д. В. Терехов // Терапия — 2020. — № 2. — С. 88–99.
92. Спичак, Т. В. Проблемы диагностики и лечения респираторного хламидиоза у детей / Т. В. Спичак, Л. К. Катосова, В. А. Бобылев // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 3. — С. 77–81.
93. Супрун, Е. Н. Динамика иммунного ответа / Е. Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. — № 2 (37). — С. 35–40.
94. Терехова, Е. П. Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа / Е. П. Терехова, Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. — 2014. — № 3 (44). — С. 24–31.
95. Терехова, Е. П. Аллергический ринит: современные методы терапии / Е. П. Терехова, Д. В. Терехов // Медицинский совет. — 2016. — № 17. — С. 74–79.
96. Тимченко, О. Л. Хламидийные инфекции, протекающие с поражением респираторного тракта / О. Л. Тимченко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2015. — № 4. — С. 43–50.
97. Тригубенко, Р. А. Алгоритм диагностического поиска при IgE-независимом аллергическом рините / Р. А. Тригубенко, Е. Г. Портенко // Российская оториноларингология. — 2020. — № 9 (2). — С. 69–73.

98. Туровский, А. Б. Аллергический ринит. Диагностика и лечение / А. Б. Туровский, Ю. С. Кудрявцева, Н. А. Мирошниченко // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 409.
99. Тюркина, С. И. Особенности течения хронического аденоидита у часто болеющих детей, инфицированных герпесвирусами и атипичными патогенами / С. И. Тюркина, В. С. Минасян, М. С. Савенкова // Вестник РГМУ. — 2015. — № 1. — С. 34–37.
100. Федоскова, Т. Г. Аллергический ринит — сезонная беда, межсезонная проблема / Т. Г. Федоскова, В. М. Свистушкин, Е. А. Шевчик // Российский Аллергологический Журнал. — 2016. — Т.13, № 2. — С. 36–43.
101. Характеристика иммунопатологических нарушений у больных с хронической патологией носа и его придаточных пазух, ассоциированной с хламидийной инфекцией / Т. А. Капустина, А. А. Савченко, О. В. Парилова [и др.] // Иммунология. — 2007. — Т. 28, № 1. — С. 42–45.
102. Характеристика аллергенов кошки / К. А. Рябова, Е. М. Козлов, Д. Трифонова [и др.] // Иммунология. — 2023. — № 44 (3). — С. 368–378.
103. Хламидийная инфекция, ассоциированная с верхними дыхательными путями / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, О. В. Парилова [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2017. — №. 23 (4). — С. 197–200.
104. Хламидийная инфекция и хронический ринит / Т. А. Капустина, И. А. Игнатова, О. В. Парилова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2005. — № 4. — С. 68–72.
105. Хламидии и хламидиозы / Д. П. Гладин, А. М. Королук, И. В. Дробот [и др.] // Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). — 2021. — Т. 6, № 4. — С. 37–46.
106. Царев, С. В. Аллергический ринит: современная оценка медико-социальных аспектов и способов лечения интраназальные кортикостероиды в лечении ринитов / С. В. Царев // Медицинский совет. — 2018. — № 17. — С. 187–192.

107. Шиленкова, В. В. Аллергический ринит и качество жизни / В. В. Шиленкова, А. С. Лопатин // Российская ринология. — 2019. — № 27(4). — С. 215–223.
108. Щурок, И. Н. Диагностика фенотипов аллергического ринита / И. Н. Щурок, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2018. — № 3. — С. 69–77.
109. Эйдельштейн, И. А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка Chlamydiales / И. А. Эйдельштейн // Клиническая микробиология. — 1999. — № 1. — С. 5–11.
110. Эпидемиологические и иммунологические характеристики у взрослых лиц с хроническими воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух, ассоциированных с хламидийной инфекцией / А. Н. Маркина, О. В. Парилова, Т. А. Капустина [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2016. — Т. 10, № 2 (19). — С. 179–187.
111. Advances and highlights in asthma in 2021 [Электронный ресурс] / I. Agache, I., Eguiluz-Gracia, C. Cojanu [et al.] // Allergy. — 2021. — Vol. 76, № 11. — P. 3390–3407. — Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15054>
112. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) / J. Bousquet [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol. 63, № 86. — P. 8–160.
113. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma [Электронный ресурс] / E. Groot, A. Nijkamp, Eric J. Duiverman, Paul L. P. Bran [et al.] // Thorax. — 2012. — № 67. — P. 582–587. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213738>
114. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens [Электронный ресурс] / S. Baldacci, S. Maio, S. Cerrais [et al.] // Respiratory Medicine. — 2015. — Vol. 109, № 9. — P. 1089–104. — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26073963/>
115. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges [Электронный ресурс] / J. R. Konradsen, T. Fujisawa, M. van Hage [et al.]

// Journal Allergy Clinical Immunology. — 2015. — Vol. 135, № 3). — P. 616–625. —
Режим доступа: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)01199-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)01199-3/fulltext)

116. Association of *Mycoplasma pneumoniae* and asthma among Indian children [Электронный ресурс] / A. K. Varshney, R. Chaudhry, S. Saharan [et al.] // FEMS Immunol Med Microbiol. — 2009. — Vol. 56, № 1. — P. 25–31. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00543.x>

117. Association between skin prick test and serum specific immunoglobulin E to American cockroach allergens in allergic rhinitis patients [Электронный ресурс] / W. Srisuwatchari, W. Kwanthong, P. Bunnag, C. [et al.] // Allergol Immunopathol (Madr). — 2020. — Vol. 48, №. 2. — P. 170–174. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601502>

118. A link between chronic asthma and chronic infection [Электронный ресурс] / Richard J. Martin, Monica Kraft, Hong Wei Chu // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2001. — Vol. 107, № 4. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.113563>

119. Al-Younes, H. M. High prevalence of High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in asymptomatic Jordanian population / H. M. Al-Younes // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. — 2014. — Vol. 47, № 5. — 412–417.

120. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma [Электронный ресурс] / E.R. Sutherland, T.S. King, N. Icitovic [et al.] // The Journal Allergy and Clinical Immunology. — 2010. — Vol. 126, № 4. — P. 747–753. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.024>

121. Attachment defect in mouse fibroblasts (L cells) persistently infected with *Chlamydia psittaci* / J. W. Moulder, N. J. Levy, S. L. Zeichner [et al.] // Infect. Immun. — 1981. — Vol. 34, № 1. — P. 285–291.

122. Avidity of IgG in serum diagnosis of infectious diseases [Электронный ресурс] / K. Hedman, M. Lappalainen, M. Soderlund [et al.] // Reviews in medical microbiology. — 1993. — Vol. 4. — P. 123–129.

123. Bachmann, N. L. Chlamydia genomics: providing novel insights into chlamydial biology / N. L. Bachmann, N.L., A. Polkinghorne, P. Timms // Trends in microbiology. — 2014. — Vol. 22, № 8. — С. 464–72. — Режим доступа: [https://www.cell.com/trends/microbiology/abstract/S0966-842X\(14\)00095-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X1400095X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/abstract/S0966-842X(14)00095-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X1400095X%3Fshowall%3Dtrue)

124. Balan, S. Dendritic cell subsets and locations [Электронный ресурс] / S. Balan, M. Saxena, N. Bhardwaj // International Review of Cell and Molecular Biology. — 2019. — Vol. 348. — P. 1–68. — Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S193764481930067X?via%3DiHub>

125. Baraniuk, J. N. Alergiczny nieżyt nosa — współczesne poglądy na patofizjologię / J. N. Baraniuk // Alergia. Astma. Immunologia. — 1998. — Vol. 3, № 1. — P. 3–11.

126. Beatty, W. L. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm of chlamydial pathogenesis / W.L. Beatty, P. P. Monison, G.I. Byrne // Microbiology Reviews. — 1994. — № 58. — P. 686–699.

127. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma [Электронный ресурс] / J. Bousquet, P. Van Cauwenberge & N. J. Khaltaev // The Journal Allergy and Clinical Immunology. — 2001. — Vol. 108, № 5. — P. 147–334. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118891>

128. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review [Электронный ресурс] / A. Linneberg, K. Dam Petersen, J. Hahn-Pedersen [et al.] // Clinical and Molecular Allergy. — 2016. — № 14 (1). — Режим доступа: <https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12948-016-0049-9>

129. Bustin, S. A. Absolute quantification of mRNA using realtime reverse transcription polymerase chain reaction assays [Электронный ресурс] / S.A. Bustin // Journal of Molecular Endocrinology. — 2000. — №. 25. — С. 169–193. — Режим доступа: <https://www.gene-quantification.de/bustin-2000.pdf>

130. Can Acute Chlamydia pneumoniae Respiratory Tract Infection Initiate Chronic Asthma? *Annals of Allergy* [Электронный ресурс] / David L Hahn, Roberta McDonald // *Asthma & Immunology*. — 1998. — Vol. 81, № 4. — P. 339–344. — режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63126-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63126-2)

131. Canonica, G. W. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe [Электронный ресурс] / G. W. Canonica, J. Bousquet, J. Mildt // *Allergy*. — 2007. — Vol. 62, № 85. — P. 17–25. — Режим доступа: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-survey-of-the-burden-of-allergic-rhinitis-in-Gu%C3%A9ron-Canonica/b8ddb27823ed23b32535ce147ffe184c4e08a484>

132. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin E antibody levels in patients with asthma compared with non-asthma [Электронный ресурс] / TA. Smith-Norowitz, J. Loefer, Y. Huang [et al.] // *Heliyon*. — 2020. — Vol. 6, № 2. — Режим доступа: [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(20\)30357-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844020303571%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(20)30357-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844020303571%3Fshowall%3Dtrue)

133. Chronic infection with Chlamydia pneumoniae in asthma: a type-2 low infection related phenotype [Электронный ресурс] / D. Calmes¹, P. Huynen, V. Paulus [et al.] // *Respir Res*. — 2021. — № 22. — Режим доступа: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01635-w>

134. Consensus document on dog and cat allergy [Электронный ресурс] / I. Dávila, J. Domínguez-Ortega, A. Navarro-Pulido [et al.] // *Allergy*. — 2018. — Vol. 73, № 6. — P. 1206–1222. — Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13391>

135. Eder, W. The asthma epidemic [Электронный ресурс] / W. Eder, M. J. Ege & E. N.von Mutius // *The New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 355., № 21. — P. 2226–2235. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1056/NEJMra054308>

136. Eder, W. The asthma epidemic [Электронный ресурс] / W. Eder, M. J. Ege & E. N.von Mutius // *The New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 355., № 21. — P. 2226–2235. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1056/NEJMra054308>

137. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA2LEN review / T. Zuberbier, J. Lotvall, S. Simoons, S. V. Subramanian & M.K. Church // *Allergy*. — 2014. — Vol. 69, № 10. — P. 1275–1279.

138. Enerbäck, L. Intraepithelial migration of mucosal mast cells in hay fever: ultrastructural observations [Электронный ресурс] / L. Enerbäck, U. Pipkorn, A. Olofsson // *Int Arch Allergy Appl Immunology*. — 1986. — Vol. 80, № 1. — P. 289–297. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3957446>

139. Eosinophils from a to Z [Электронный ресурс] / L. Gigon, T. Fettelet, S. Yousefi [et al.] // *Allergy*. — 2023. — Vol. 78, № 7. — P. 1810–1846. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37102676/>

140. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN stud / C. Colas [et al.] // *Allergy*. — Vol. 72, № 6. — 2017. — P. 959–966.

141. European Position Papper on Rhinosinusitis and Nasal Poliposis [Электронный ресурс] / W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol [et al.] // *Rhinology. Supplement*. — № 20. — 2007. — P. 300. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077450>

142. Falck, G. Bacteria Cause of Rhinitis [Электронный ресурс] / G. Falck // 8th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, September 24-27,1998, San Diego California. American Society for Microbiology. — 1998. — Режим доступа: <https://d.newswise.com/articles/bacteria-cause-of-rhinitis>

143. Fukutomi, Y. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues / Y. Fukutomi, M. Taniguchi // *Allergology International*. — 2015. — Vol. 64, Iss. 4. — P. 321–331.

144. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European community respiratory health survey I. [Электронный ресурс] / P. J. Bousquet [et al.] // *Allergy*. — 2008. — № 63. — P. 130–1309. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01824.x>

145. Hahn, David L Can Acute Chlamydia pneumoniae Respiratory Tract Infection Initiate Chronic Asthma? *Annals of Allergy* [Электронный ресурс] / David L

Hahn, Roberta McDonald // *Asthma & Immunology*. — 1998. — Vol. 81, № 4. — P. 339–344. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63126-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63126-2)

146. Hahn, DL. Airflow limitation, asthma, and *Chlamydia pneumoniae*-specific heat shock protein 60 [Электронный ресурс] / DL. Hahn, RW. Peeling // *Ann Allergy, Asthma Immunology*. — 2008. — Vol. 10, № 6. — С. 614–618. — Режим доступа: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)60224-4/abstract](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)60224-4/abstract)

147. Hahn, DL. *Chlamydia pneumoniae* and chronic asthma: Updated systematic review and meta-analysis of population attributable risk [Электронный ресурс] / DL. Hahn // *PLOS ONE*. — 2021. — № 16(4). — Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250034>

148. Han, X. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation [Электронный ресурс] / X. Han, JW. Krempski, K. Nadeau // *Allergy*. — 2020. — Vol. 75, № 12. — P. 3100–3111. — Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14632>

149. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russian children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis [Электронный ресурс] / O. Elisyutina, C. Lupinek, E. Fedenko [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. — 2021. — Vol. 32, № 2. — С. 251–263. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869350/>

150. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review [Электронный ресурс] / O. Vandenplas [et al.] // *The Journal Allergy and Clinical Immunology* — 2018. — Vol. 6, № 4 — P. 1274–1286. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.002>

151. Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor alpha in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity / M. Gorska-Ciebiada, M. Ciebiada, M. M Gorska [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunology*. — 2006. — Vol. 97, № 1. — С. 66–72. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16892784>.

152. International consensus (ICON) on: Clinical consequences of mite hypersensitivity, a global Problem [Электронный ресурс] / M. Sánchez-Borges, E. Fernandez-Caldas, W.R. Thomas [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. — 2017.

— Vol. 10 № 1. — P. 14. Режим доступа:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394630/pdf/40413_2017_Article_145.pdf

153. Johnston, SL. *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? [Электронный ресурс] / SL. Johnston, RJ. Martin // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2005. — Vol. 172, № 9. — P. 1078–1089. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961690/>

154. Kakli, H. A. Allergic rhinitis [Электронный ресурс] / H. A. Kakli, T. D. Riley // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. — 2016. — Vol. 43, № 3. — С. 465–475. — Режим доступа: DOI: 10.1016/j.pop.2016.04.009

155. Kauppinen, M. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*: prevalence, clinical features, diagnosis and treatment [Электронный ресурс] / M. Kauppinen, P. Saikku // *Clinical Infectious Diseases*. — 1995. — Vol. 21, № 3. — P. 244–252. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8749673/>

156. Kraft, M. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma [Электронный ресурс] / M. Kraft, GH Cassell, JE Henson [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 1998. — № 158. — P. 998–1001. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.3.9711092>

157. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report [Электронный ресурс] / C. Cingi [et al.] // *Clinical Translational Allergy*. — 2017. — Vol.7, № 17. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z>

158. *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory asthma [Электронный ресурс] / P. R. Wood, V. L. Hill, M. L. Burks [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. — 2013. — Vol. 110, № 5. — P. 328–334. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.01.022>

159. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper [Электронный ресурс] / M. Jutel, I. Agache, M. Zemelka-Wiacek [et al.] // *Allergy*. — 2023. — Vol. 78, № 11. — P. 2851–2874. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814905>

160. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis [Электронный ресурс] / R. Pawankar, S. Mori, C. Ozu [et al.] // *Asia Pac Allergy*. — 2011. — Vol. 1, № 3. — P. 157–167. Режим доступа: https://journals.lww.com/apallergy/fulltext/2011/10000/overview_on_the_pathomechanisms_of_allergic.9.aspx
161. Patel, KK. Evidence of infectious asthma phenotype: Chlamydia-induced allergy and pathogen-specific IgE in a neonatal mouse model [Электронный ресурс] / KK Patel, WC. Webley // *PLOS ONE*. — 2013. — № 8 (12). — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24376704>
162. Persistent of specific IgM and low avidity specific IgG, following primary rubella [Электронный ресурс] / H.I.J. Thomas, P. Morgan-Capner, G. Enders G. [et al.] // *The Journal of Virological Methods*. — 1992. — Vol. 339. — P.149–155. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1430059/>
163. Peter, Small Allergic rhinitis [Электронный ресурс] / Small Peter, K Keith Paul, Kim Harold // *Allergy, Asthma, Clinical Immunology*. — 2018. — 14 (Suppl): 51. — Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7>
164. Presence of Mycoplasma Spp. in Patients with Asthma or Allergic Rhinitis [Электронный ресурс] / M. Guillermo, P. David, Y. Antonio [et al.] // *Advances in Microbiology*. — 2014. — Vol. 4, № 11. — P. 720–725. — Режим доступа: <https://doi.org/10.4236/aim.2014.411078>
165. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with Mycoplasma pneumonia [Электронный ресурс] / J. Yang, WC. Hooper, DJ. Phillips [et al.] // *Infect Immun*. — 2002. — Vol. 70, № 7. — P. 3649–3655. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12065506/>
166. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma [Электронный ресурс] / DL Hahn, MB Plane, OS Mahdi [et al.] // *PLOS Clinical Trials*. — 2006. — № 1 (2) — Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosclinicaltrials/article?id=10.1371/journal.pctr.0010011>
167. Selected aspects of Chlamydia pneumoniae infections [Электронный ресурс] / A. Jama-Kmiecik, M. Frej-Madrzak, J. Sarowska [et al.] // *Postepy Hig Med*

Dosw (online). — 2015. — Vol. 69. — P. 612–623. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983299/>

168. Sparkes, A. H. Human allergy to cats: A review for veterinarians on prevalence, causes, symptoms and control [Электронный ресурс] / A. H. Sparkes // Journal of Feline Medicine and Surgery. — 2022. — Vol. 24, № 1. — P. 31–42. — Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X211036793>

169. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter [Электронный ресурс] / DV Wallace, MS Dykewicz, DI Bernstein // The Journal Allergy and Clinical Immunology. — 2008. — Vol. 122, № 2. — P. 1–84. — Режим доступа: doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003

170. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis [Электронный ресурс] / D. Zhu, Zhu X. W., Jiang X. D. [et al.] // Chinese Medical Journal (Engl). — 2009. — Vol. 122, № 19. — С. 2303–2307. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079130>.

171. Tong, M. Epidemiology of allergic rhinitis throughout the world [Электронный ресурс] / M. Tong, J. Lin // Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. — 2015. — Режим доступа: <http://www.worldallergy.org/wao-white-bookon-allergy> <http://www.worldallergy.org/wao-white-bookon-allergy>

172. TOTALL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study [Электронный ресурс] / L-O Cardell, P. Olsson, M. Andersson, KO Welin [et al.] // Npj Primary Care Respiratory Medicine. — 2016. — № 26. — Режим доступа: https://www.nature.com/articles/npjpcrm201582?error=cookies_not_supported

173. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966–2003 [Электронный ресурс] / J. Latvala, L.von Hertzen, H. Lindholm & T. Haahtela. — BMJ. — 2005. — 330. — P. 1186–1187. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/bmj.38448.603924.AE>

174. Unsupervised trajectories of respiratory/allergic symptoms throughout childhood in the PARIS cohort [Электронный ресурс] / N. Bougas [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2019. — Vol. 30, № 3. — P. 315–324. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/pai.13027>

175. Usefulness of component resolved analysis of cat allergy in routine clinical practice [Электронный ресурс] / K. Eder, S. Becker, M. San Nicolás [et al.] // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* — 2016. — Vol. 12, № 1. — Режим доступа: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-016-0163-8#citeas>

176. Valenta, R. Molecular Aspects of Allergens and Allergy [Электронный ресурс] / R. Valenta, A. Karaulov, V. Niederberger // *Advances in Immunology.* — 2018. — Vol. 138. — P. 195–256. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731005/>

177. van den Oord, R. A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and metaanalysis [Электронный ресурс] / R. A. van den Oord, A. Sheikh // *BMJ.* — 2009. — Vol. 339, № 7712. — b2433. — Режим доступа: DOI: 10.1136/bmj.b2433.

178. WAO White Book on Allergy [Электронный ресурс] / R. Pawankar, G. W. Canonica, S. T. Holgate [et al.]. — World Allergy Organization, 2013. — 220 с. — Режим доступа: <https://studyres.com/doc/8007926/wao-white-book-on-allergy-wao-white-book-on-allergy?ysclid=lz7jz5m532271171219>

179. Zacharasiewicz, A. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? [Электронный ресурс] / A. Zacharasiewicz, J. Douwes & N. Pearce N.J. // *The Journal of Clinical Epidemiology.* — 2003. Vol. 56, № 4. — P. 385–390. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00043-x)

180. Zacharasiewicz, A. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? [Электронный ресурс] / A. Zacharasiewicz, J. Douwes & N. Pearce N. J. // *The Journal of Clinical Epidemiology.* — 2003. Vol. 56, № 4. — P. 385–390. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00043-x)

181. Zahradnik, E. Animal allergens and their presence in the environment [Электронный ресурс] / E. Zahradnik, M. Raulf // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — № 5. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24624129/>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Карта обследования больных круглогодичным аллергическим ринитом с
нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной
внутриклеточной хламидийной инфекции

I. Общие сведения:

1. Фамилия, имя, отчество _____
2. Возраст _____
3. Профессия _____
4. Место работы (стаж) _____

II. Жалобы (на основе опросника SNOT-22):

Определите, насколько сильно и как часто беспокоят Вас следующие симптомы, используя шкалу от 0 до 5 баллов, где

- 0 – не беспокоит,
 1 – почти не беспокоит,
 2 – незначительно беспокоит,
 3 – значительно беспокоит,
 4 – сильно беспокоит,
 5 – крайне сильно беспокоит.

Подчеркните нужное.

1.	Выделения из носа	0	1	2	3	4	5
2.	Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
3.	Чихание	0	1	2	3	4	5
4.	Ринорея	0	1	2	3	4	5
5.	Кашель	0	1	2	3	4	5

6. Постназальное затекание	0	1	2	3	4	5
7. Густое отделяемое из носа	0	1	2	3	4	5
8. Заложенность ушей	0	1	2	3	4	5
9. Головокружение	0	1	2	3	4	5
10. Боль в ухе	0	1	2	3	4	5
11. Лицевая боль/ощущение давления	0	1	2	3	4	5
12. Снижение обоняния/вкуса	0	1	2	3	4	5
13. Трудности при засыпании	0	1	2	3	4	5
14. Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5

1. Есть ли в анамнезе онкологические заболевания ? _____

2. Страдаете ли вы заболеваниями сердечно-сосудистой системы ?
(Укажите какими) _____

3. Страдаете ли вы заболеваниями мочевыделительной системы?
(Укажите какими) _____

4. Переносили ли Вы инсульт?
(Сколько лет назад ?) _____

5. Другие заболевания _____

6. Перенесенные травмы за последний год? _____

7. Страдаете ли вы ХОБЛ ? _____

8. Курите ли Вы? _____

9. Как часто Вы болеете ОРВИ? (нужное подчеркнуть)

☐ Редко 1 – 2 раза в год

☐ Часто 5 – 6 раз в год и более

10. Как часто Вы болеете бронхитами? (нужное подчеркнуть)

- Редко 1 – 2 раза в год
- Часто 5 – 6 раз в год и более

11. Принимаете ли Вы сейчас или принимали раньше какие-либо из нижеперечисленных препаратов?

• β - блокаторы	
• Ацетилсалициловая кислота	
• Нестероидные противовоспалительные препараты	
• Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента	
• Гормональные препараты	
• Статины	
• Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов	
• Цитостатитки	
• Ингибиторы рецепторов ИЛ-6	
Иные:	
Примечание:	

12. Проводилось ли Вам когда-либо лечение следующими лекарственными препаратами?

Группа препаратов	Не использовали	Использовали
• Элиминационная терапия		
• Антигистаминные препараты		
• Стабилизаторы мембран тучных клеток		
• Сосудосуживающие препараты (деконгестанты)		
• Антихолинергические средства		
• Кортикостероиды		

13. Определите, насколько эффективна была традиционная базисная терапия, используя шкалу от 0 до 5 баллов, где

0 – неэффективна;

1 – незначительно;

2 – ниже среднего;

3 – средней степени;

4 – выше среднего;

5 – избавила от симптомов на длительный промежуток времени.

Подчеркните нужное.

IV. Результаты осмотра:

	Наружные признаки:
	Дыхание через рот
	Потирание носа/поперечная носовая складка
	Частое шмыгание носом и/или откашливание
	Ринорея
	Тёмные круги под глазами
	Инъекция склер
	Иное:
	Нос:
	Отёк слизистой
	Цвет слизистой
	Количество отделяемого, цвет
	Полипозная ткань или другие структурные нарушения
	Иное:
	Ухо:
	Норма
	Пневматическая отоскопия для исключения дисфункции слуховой трубы
	Проба Вальсальвы для исключения наличия жидкости за барабанной перепонкой
	Иное:
	Околоносовые пазухи:
	Норма
	Болезненность при пальпации
	Чувствительность зубов верхней челюсти
	Иное:

	Задняя риноскопия:
	Норма
	Постназальный затёк
	Лимфоидная гиперплазия (наличие узловатых уплотнений)
	Гипертрофия глоточной миндалины
	Иное:
	Мезофарингоскопия:
	Норма
	Сухая, истонченная задняя стенка глотки с засохшей слизью
	Инъекция сосудов
	Слизь на задней стенке глотки
	Очаги гиперплазированной лимфоидной ткани
	Увеличенные тубофарингеальные валики
	Гипертрофия миндалин
	Иное:

V. Результаты дополнительных методов исследования и консультации смежных специалистов:

Исходные данные:

1. Клинический анализ крови: общий анализ, лейкоцитарная формула, СОЭ (с микроскопией мазка крови при выявлении патологических изменений (перед лечением и после лечения)).
2. Биохимический анализ крови (перед лечением и после лечения).
3. ЭКГ-контроль (перед вторым этапом лечения и после него).
4. Объективный осмотр с применением видеоэндоскопических технологий.

5. ПЦР-соскоб слизистой носоглотки на выявление *S. pneumoniae* (мазок из носоглотки).
6. Иммунологическое исследование сыворотки крови на антитела класса Ig-G к хламидийной инфекции (п/кол) с определением КП.
7. Иммунологическое исследование сыворотки крови на определение авидности антител класса IgG к *S. pneumoniae* (%).
8. ИЛ-6 сыворотки крови (пг/мл).
9. Консультация аллерголога-пульмонолога, инфекциониста, иммунолога.

Контроль лечения:

1 этап

<u>Показатель</u>	<u>Через 4 недели</u>
1. Общий терапевтический эффект (на основе опросника SNOT-22)	
2. Результаты объективного осмотра ЛОР-органов	
3. Уровень ИЛ-6 сыворотки крови (пг/мл)	

2 этап

<u>Показатель</u>	<u>Через 3 месяца</u>
1. Общий терапевтический эффект (на основе опросника SNOT-22)	
2. Уровень ИЛ-6 сыворотки крови (пг/мл)	
3. ПЦР-соскоб слизистой носоглотки на выявление <i>S. pneumoniae</i>	

Дата :

Подпись:

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2825050

**Способ лечения больных аллергическим ринитом
круглогодичной формы с нестойкими ремиссиями на
фоне персистирующей респираторной хламидийной
инфекции**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Тверской
государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Кузнецова Валерия Сергеевна (RU), Портенко Елена
Геннадьевна (RU)*

Заявка № **2024105388**

Приоритет изобретения **01 марта 2024 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **19 августа 2024 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **01 марта 2044 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 06f92e7c1a6300c145412401670bcca2026
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

