

КУЗНЕЦОВА ВАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВНА

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

3.1.3. Оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России).

Научный руководитель:

Заведующий кафедрой оториноларингологии
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России,
профессор, доктор медицинских наук

Портенко Елена Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Заслуженный врач РФ, профессор кафедры
оториноларингологии и офтальмологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
Государственный университет», Почетный
Президент ФГБУ «Северо-Западный
окружной научно-клинический центр имени
Л.Г. Соколова ФМБА России»,
доктор медицинских наук

Накатис Яков Александрович

Заведующий
кафедрой оториноларингологии
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, профессор,
доктор медицинских наук

Овчинников Андрей Юрьевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.064.01 ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России (190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. (812) 316-28-52.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России по адресу: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9 и на сайте: www.lornii.ru.

Автореферат размещён на сайте: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета:
кандидат медицинских наук

Щербакова Яна Леонидовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ведение пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) является одним из наиболее актуальных вопросов ринологии. В последние годы в экономически развитых странах отмечается тенденция к росту данной патологии среди населения, которая оказывает негативное влияние на производительность труда и причиняет экономический ущерб, снижая активность трудоспособного населения (Коровкина Е.С. и соав., 2012; Гариб В.Ф. и соав., 2020; Konradsen J.R. и соав., 2015; Linneberg A. и соав., 2016; Cardell L-O. и соав., 2016; Valenta R. и соав., 2018). 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 (Капустина Т.А. и соав., 2007; Капустина Т.А. и соав., 2014; Капустина Т.А. и соав., 2019; Маркина А.Н. и соав., 2015; Пальчун В.Т. и соав., 2015;), к которым относится КАР. Данные об особенностях клинических проявлений аллергического ринита, в частности КАР, на фоне РХИ до настоящего времени достаточно разрознены, раскрыты не в полном объеме.

Проблема диагностики возможной ПРВХИ как причины нестойких ремиссий КАР с тенденцией устойчивости к базисному лечению требует рационального подхода к ее решению. Необходимо оптимизировать подходы к ведению пациентов с КАР с нестойкими ремиссиями с целью достижения должного терапевтического эффекта лечения и повышения качества жизни пациентов.

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

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 респираторного хламидиоза.

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 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 ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России 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 подтвержденной ПРВХИ, включало в себя сопоставление результатов двух групп пациентов: одной – с назначением антибактериальной и иммуномодулирующей терапии и другой – без назначения данной терапии.

Работа была выполнена соответственно протоколу: вычисление минимального объема выборки, репрезентативность выборки, создание карты обследования, сбор данных и их анализ.

С декабря 2021 года по ноябрь 2023 года на амбулаторно-поликлиническом приеме в Клинике ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России было обследовано 250 пациентов с ранее установленным КАР, у которых отмечались нестойкие ремиссии. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом организации 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: инородное тело (пломбировочный материал), мицетома (грибковое тело), кисты, резко утолщенная слизистая оболочка придаточных пазух носа, 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.

4. Положительный результат при ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа на выявление цитомегаловирусной инфекции.
5. Положительный результат при ПЦР-соскобе слизистой оболочки полости носа на выявление вируса герпеса человека 6 типа.

В дальнейшем с учетом критериев исключения в исследовании приняли участие 68 человек. Нами было выдвинуто предположение, 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 *S. pneumoniae*.

Расчёт размера выборки был проведён в программе COMPARE2 3.71 пакета WinPEPI 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.

На каждого пациента была заполнена карта обследования, включавшая 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).

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 заносились 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.

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 Тьюки.

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 нечеткие множества).

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 и элементов теории интеллектуальных систем.

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.

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 «Молодёжь 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 ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

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, на амбулаторно-поликлиническом приеме Поликлиники № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7», в оториноларингологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени В. В. Успенского», г. Тверь, в Респираторном ЛОР-центре доктора Столярова, г. Тверь (ООО «ТВЕРЬЛАБ»), в Клинике мужского и женского здоровья г. Тверь (ООО МЦ «Клиника мужского и женского здоровья»), а также внедрена в учебный процесс и научную работу на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор активно участвовал в планировании исследования, определении цели и задач исследования, а также методов их решения. Автором самостоятельно проведен 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, 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.

Получено 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, списка литературы, включающего 181 источник, из них: 110 работ отечественных авторов и 71 работа зарубежных авторов; приложения 1 и приложения 2.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

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

Наибольшее количество жалоб пациенты основной и контрольной групп предъявляли на густое отделяемое из носа (4 – 5 баллов), заложенность носа (3 – 5 баллов), ринорею (3 – 4 балла) и постназальное затекание (4 – 5 баллов). У всех пациентов в обеих группах при объективном осмотре ЛОР-органов определялись: гипертрофия задних концов средних и нижних носовых раковин, бесцветное вязкое слизистое отделяемое в большом количестве, классические признаки, характерные для хронического фарингита на фоне постназального затека. Патологии со стороны ушей и гортани обнаружено не было.

По результатам проведенной лабораторной диагностики у всех исследуемых пациентов как основной, так и контрольной групп были обнаружены антитела класса IgG к РХИ (п/кол.), был получен 100 %-ый результат высокоавидных антител класса IgG к *S. pneumoniae* (> 55 %). Наличие высокоавидных антител класса IgG к *S. pneumoniae* подтверждает гипотезу о вторичном иммунном ответе при возможной реактивации РХИ, длительно персистирующей в организме.

Следующим этапом диагностики являлось определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, этот показатель в дальнейшем был использован в качестве контроля лечения. В обеих группах получены высокие значения ИЛ-6 сыворотки крови до этапа лечения (рисунок 1).

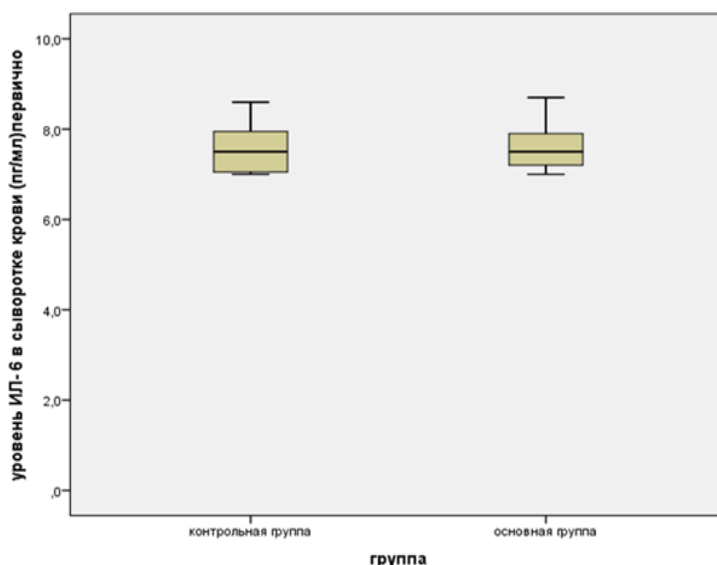


Рисунок 1 – Значения уровня ИЛ-6 у пациентов основной и контрольной групп до лечения

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.

2. Разработанная схема лечения больных круглогодичным аллергическим ринитом на фоне персистирующей респираторной внутриклеточной хламидийной инфекции

Предложена следующая схема лечения пациентов основной группы:

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

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

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

1. Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м – 10-ые, 12-ые, 14-ые, 16-ые, 18-ые, 20-ые, 22-ые сутки.
2. Кларитромицин 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки перед применением и после курса – контроль ЭКГ.
3. Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро/вечер) ежедневно.

3 этап – восстановительный: 30 дней (23-ий – 52-ой дни):

1. Мометазона фураат по 1 дозе (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз в сутки ежедневно.
2. Bifidobacterium bifidum (форма порошка для приема внутрь) по 2 пакетика, разведенных в 30–50 мл теплой кипяченой воды 2 раза в сутки ежедневно.
3. Вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки ежедневно.

Лечение пациентов контрольной группы представлено следующим образом:

1. Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 – 3 раза в сутки ежедневно.
2. Мометазона фураат 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.

Полученные результаты лечения через 4 недели

Пациентам предлагалось оценить проявления симптоматики заболевания, проводился объективный осмотр ЛОР-органов и лабораторно, как контроль проведенного лечения и показатель снижения интенсивности воспалительной реакции в организме и иррадиации возбудителя респираторного хламидиоза определялся уровень ИЛ -6.

На фоне лечения жалобы пациентов основной группы уменьшились с медианных значений до 0, данное изменение являлось статистически значимым.

С целью отделения эффекта, непосредственно самого лечения от готорнского эффекта (Howthorn effect) и эффекта плацебо проведено сравнение с параллельным контролем. Так, фоне лечения были установлены статистически высоко значимые и значимые различия (U тест Манна-Уитни; $p < 0,001$). Данные сравнения интенсивности жалоб пациентов основной и контрольной групп на фоне применяемого лечения представлены на рисунках 2, 3, 4, 5.

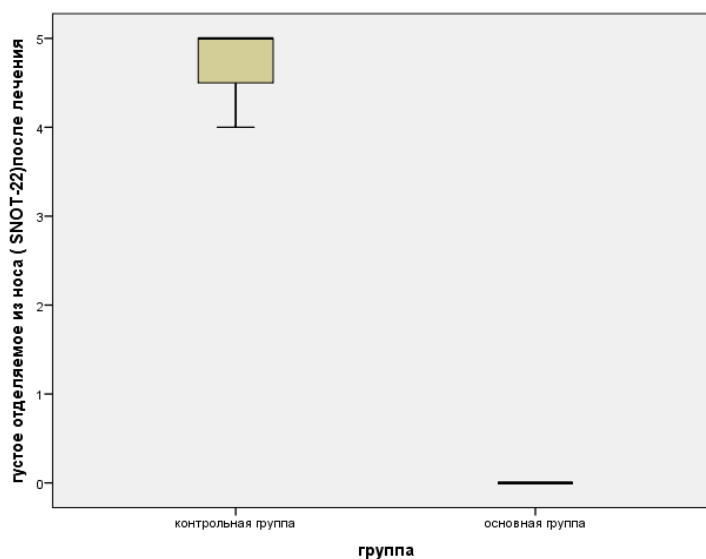


Рисунок 2 – Интенсивность отделяемого из носа у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

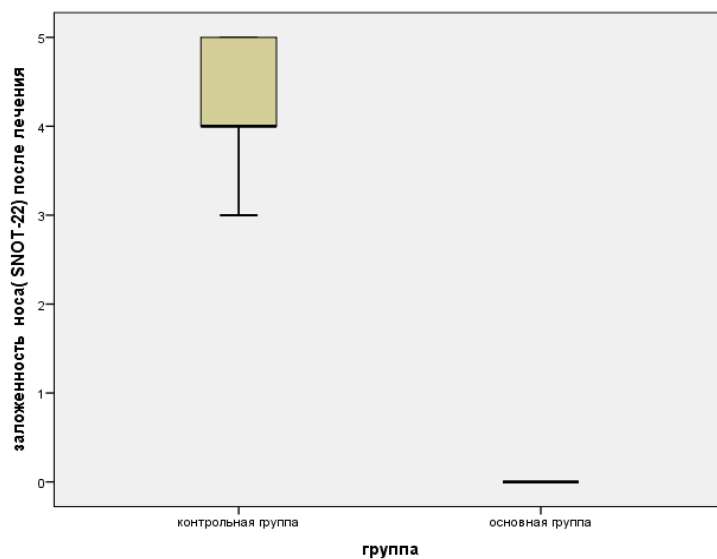


Рисунок 3 – Интенсивность заложенности носа у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

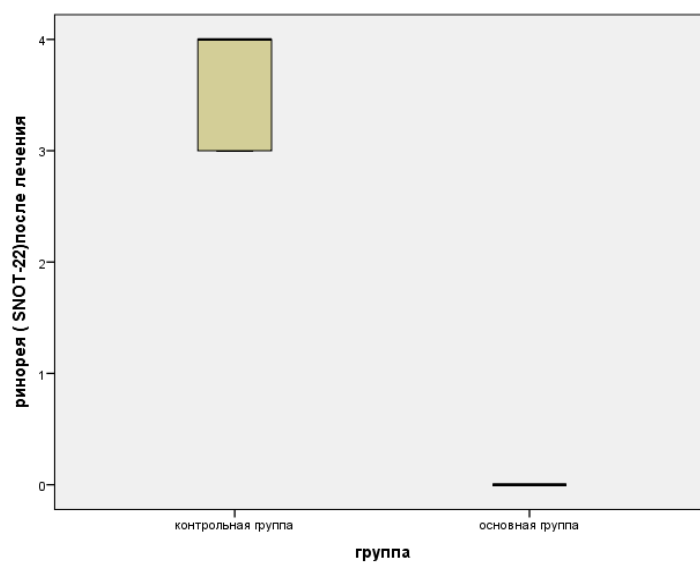


Рисунок 4 – Интенсивность ринореи у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

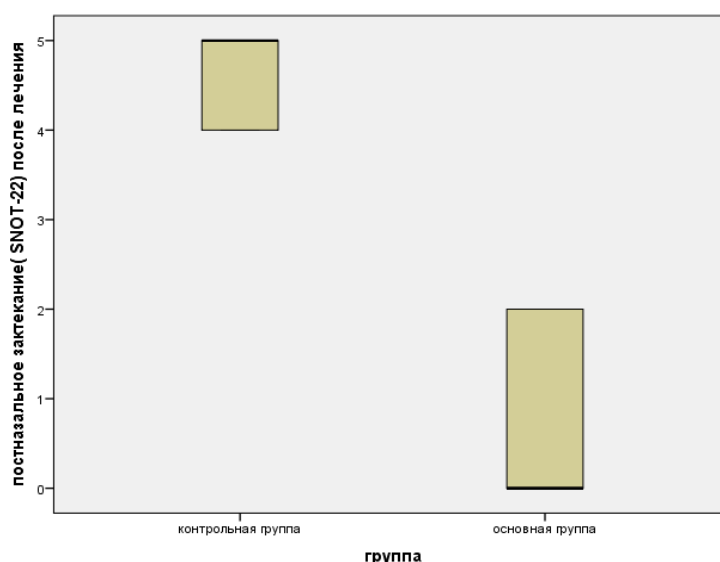


Рисунок 5 – Интенсивность постназального затекания на фоне лечения у пациентов основной и контрольной группы

У всех пациентов основной группы при объективном осмотре гипертрофия задних концов средних и нижних носовых раковин была менее выражена, патологическое отделяемое в полости носа не визуализировалось, 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 контрольной группы при объективном осмотре положительная динамика отсутствовала.

Интерес представляло изучение влияния лечения на уровень ИЛ-6. Уровни ИЛ-6 после лечения пациентов основной и контрольной групп представлены на рисунке 6.

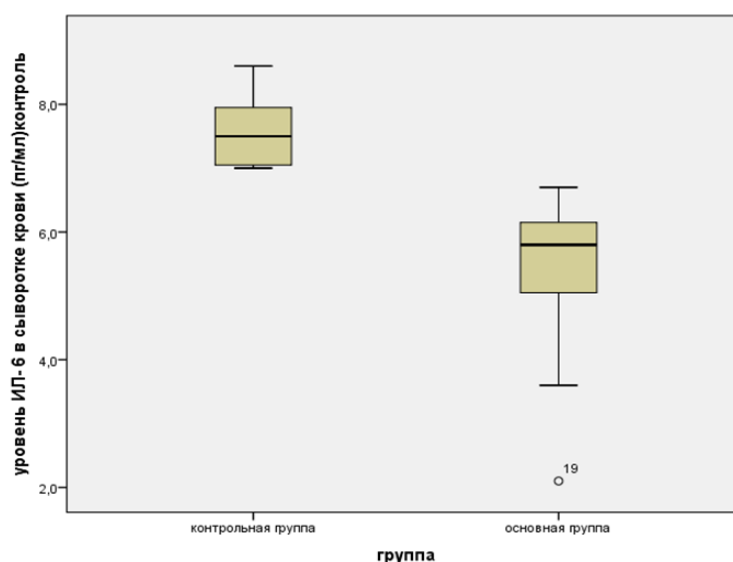


Рисунок 6 – Уровни ИЛ-6 у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

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. Для дихотомизации уровня ИЛ-6 в сыворотке крови использован ROC-анализ. Оптимальной точкой разделения для дихотомизации послужил уровень ИЛ-6 сыворотки крови 6,850.

Данные о наличии/отсутствии симптомов представлены на серии мозаичных диаграмм (рисунок 7).

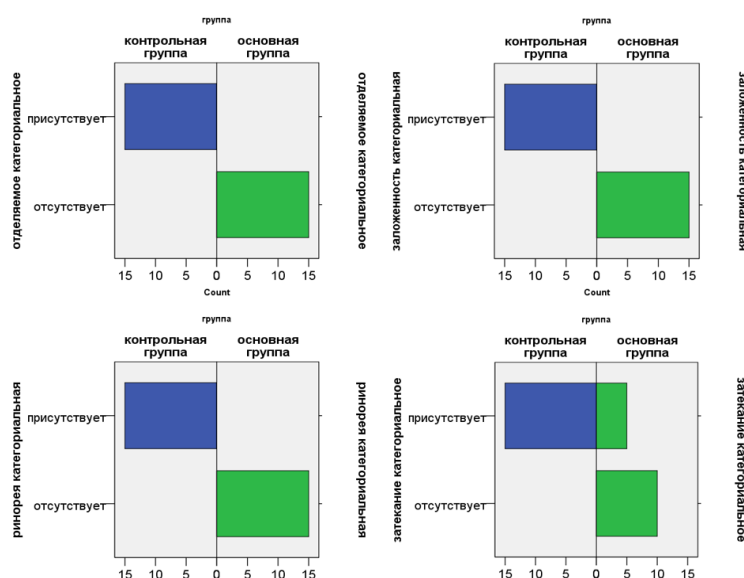


Рисунок 7 – Наличие/отсутствие симптомов у пациентов основной и контрольной групп на фоне лечения

На фоне лечения жалобы на густое отделяемое из носа, заложенность носа, ринорею у пациентов основной группы отсутствуют в 100 % случаев, в то время как у всех пациентов контрольной группы таковые отмечаются. Жалоба на постназальное затекание в контрольной группе присутствует у всех испытуемых, в основной группе она прослеживается у 5 человек (соответствует оценке 2 балла по шкале SNOTT-22 – незначительно беспокоит).

У всех пациентов контрольной группы зарегистрирован уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больше 6,85 пг/мл, что сопряжено с сохранением жалоб после проведенного базисного лечения. Для всех пациентов основной группы уровень ИЛ-6 в сыворотке крови равен значению меньше 6,85 пг/мл, что ассоциировано с отсутствием жалоб после проведенной трехэтапной терапии.

Были рассчитаны относительные риски иметь симптомы для пациентов контрольной группы после лечения в сравнении с пациентами основной группы (рисунок 8).

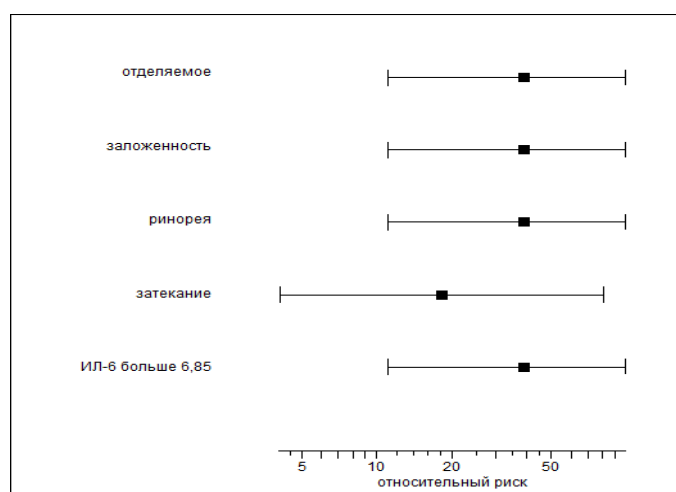


Рисунок 8 – Относительные риски иметь симптомы для пациентов контрольной группы после лечения в сравнении с пациентами основной группы

Вероятность сохранения постназального затекания после традиционного лечения превышала таковую для пациента из основной группы более, чем в 15 раз (ОР = 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 (ОР = 38,72 с 95% ДИ от 11,11 до 99,03).

Для определения связи между ПРВХИ, иммунологическими показателями персистенции РХИ и уровнем ИЛ-6 сыворотки крови 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 респираторная хламидийная инфекция, 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 1.

Таблица 1. 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%)
Группа1 (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 1, у всех пациентов группы 1 отмечается наличие повышенного уровня ИЛ-6, антител класса IgG к *S. pneumoniae* и высокого индекса авидности 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 подтвержденной ПРВХИ всегда сопровождается повышенным уровнем ИЛ-6, а данный показатель при этом сопряжен, в свою очередь, с наличием антител класса IgG к *S. pneumoniae* и высоким индексом авидности антител класса IgG к *S. pneumoniae*.

Анализ результатов лечения через 3 месяца

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, можно сделать вывод о том, что в целом ярко выраженной отрицательной динамики у пациентов основной группы не прослеживалось (таблица 2), пациентам не требовалось назначения медикаментозной терапии.

Таблица 2. 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

У пациентов контрольной группы прослеживалась тенденция короткой ремиссии. Через 3 месяца после проведенного лечения возросли изучаемые жалобы, что требовало решения вопроса о проведении курса медикаментозной терапии. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. 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	4,73

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 4.

Таблица 4. 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
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

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 5.

Таблица 5. 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
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 5, 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.

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

Для повышения точности постановки диагноза предложены база знаний, модели, алгоритмы и протоколы работы автоматизированной экспертной системы (ЭС), обеспечивающей синергетический эффект за счет объединения естественных интеллектов врачей и экспертных знаний. Модель дистанционной диагностики основана на теории нечетких множеств с использованием продукционных баз знаний и может быть использована как аппарат интеллектуальной поддержки принятия решений (рисунок 9), формирующей «подсказки» врачам.

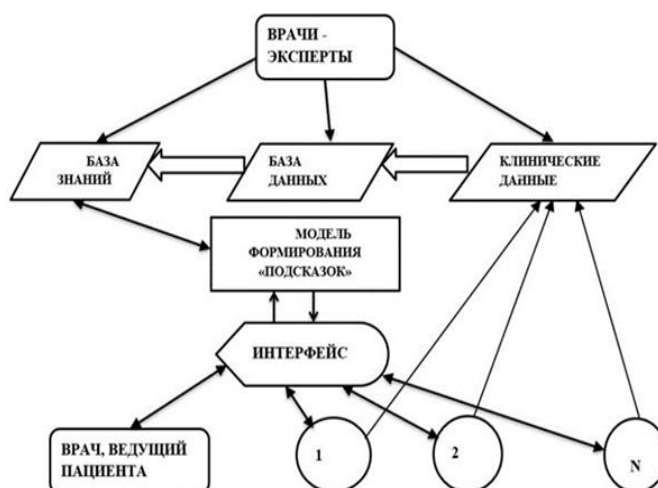


Рисунок 9 – Схема работы экспертной системы диагностики

Лицом, принимающим решение, остается лечащий врач. Помимо ведущего врача предлагается привлечение еще нескольких врачей (N), им могут быть приданы различные веса значимости в модели. База знаний ЭС открытая, обновляется путем анализа накапливающихся клинических данных врачами-экспертами.

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 avidности 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):

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

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

1. Азоксимера бромид 6 мг/сутки в/м - 10-ые, 12-ые, 14-ые, 16-ые, 18-ые, 20-ые, 22-ые сутки;
2. Кларитромицин 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки перед применением и после курса – контроль ЭКГ;
3. Изотонический раствор натуральной морской воды – промывание носа 2 раза в сутки (утро/вечер) ежедневно.

3 этап – восстановительный, 30 дней (23-ий -52-ой дни):

1. Мометазона фураат по 1 дозе (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз в сутки ежедневно;
2. *Bifidobacterium bifidum* (форма порошка для приема внутрь) по 2 пакетика, разведенных в 30-50 мл теплой кипяченой воды 2 раза в сутки ежедневно;
3. 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

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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецова, В. С. Особенности течения круглогодичного аллергического ринита на фоне респираторной внутриклеточной инфекции / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко // **Российская оториноларингология**. – 2021. – Т. 20, № 3 (112). – С. 86 – 93. DOI: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-86-93>
2. Кузнецова, В. С. Влияние хронической респираторной внутриклеточной инфекции на течение круглогодичного аллергического ринита / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко, Н. А. Вашневская // Материалы XX съезда оториноларингологов России. Москва, 6 – 9 сентября 2021. – С. 337.
3. Кузнецова, В. С. Тенденции и медико-социальные аспекты распространенности аллергического ринита в Тверской области / В. С. Кузнецова // Материалы IX Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Редколлегия: Л. В. Чичановская, М. Ю. Рыков, И. Ю. Колесникова [и др.]. – Тверь, 2022. – С. 121 – 123.
4. Кузнецова, В. С. Перспективы диагностики круглогодичного аллергического ринита / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко // Сборник материалов VII Междисциплинарного медицинского форума с международным участием. – Белгород, 2022. – С. 68 – 69.
5. Кузнецова, В. С. Ведение больных круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкой ремиссией / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко // Актуальные вопросы оториноларингологии на современном этапе: материалы научной конференции. Санкт-Петербург 26 – 28 апреля 2022 г. – С. 148 – 149.
6. Кузнецова, В. С. Новые подходы к ведению пациентов с нестойкой ремиссией круглогодичного аллергического ринита на фоне персистирующей хламидийной инфекции / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко // **Российская оториноларингология**. – 2023. – Т. 22, № 2 (123). – С. 32 – 37. DOI: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-2-32-37>
7. Диагностика хламидийной инфекции при круглогодичном аллергическом рините с использованием медицинских экспертных систем / Е. Г. Портенко, Г. Б. Бурдо, В. С. Кузнецова, Н. А. Вашневская // **Российская оториноларингология**. – 2023. – Т. 22, № 4 (125). – С. 57 – 67. DOI: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-57-67>
8. Кузнецова, В. С. Новые подходы к лабораторной диагностике и лечению круглогодичного аллергического ринита с нестойкой ремиссией / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко // Интеграция и инновации в оториноларингологии: материалы Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием. Самара, 23 – 25 марта 2023. – С. 24 – 25.
9. Прогнозирование наличия хламидийной инфекции при персистирующем круглогодичном аллергическом рините / Е. Г. Портенко, Г. Б. Бурдо, В. С. Кузнецова, Н. А.

Вашневская // **Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture**. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 276 – 296. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-1-686

10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024 621102 Российская Федерация. Клиническая характеристика пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной хламидийной инфекции: № 2024 621102: заявл. 01.03.2024; опубл. 13.03.2024 / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко Е. Г.; Тверской государственный медицинский университет. – Доступно в Реестре баз данных на сайте Федерального института промышленной собственности.

11. Патент № 2825050 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/787(2006.01), А61К 35/08(2015.01), А61К 31/197(2006.01), А61К 31/495(2006.01), А61К 31/7048(2006.01), А61К 33/56(2006.01), А61К 35/741(2015.01), А61Р 37/08(2006.01). Способ лечения больных аллергическим ринитом круглогодичной формы с нестойкими ремиссиями на фоне персистирующей респираторной хламидийной инфекции: № 2024105388: заявл. 01.03.2024; опубл. 20.08.2024 / В. С. Кузнецова, Е. Г. Портенко; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тверской государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – аллергический ринит

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

КАР – круглогодичный аллергический ринит

КП – коэффициент позитивности

ПРВХИ – персистирующая респираторная внутриклеточная хламидийная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РХИ – респираторная хламидийная инфекция

ХИ – хламидийная инфекция

ЭКГ – электрокардиография

ЭС – экспертная система

С. – Chlamydia

Ig – иммуноглобулин