

На правах рукописи

ПАНИНА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

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

3.1.18. – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты: Недогода Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор

Белан Элеонора Борисовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Никитина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сизякина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного Совета 21.2.005.04 по присуждению ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

Актуальность исследования. Необходимость изучения коморбидных состояний, объединенных едиными механизмами развития (Ширинский 2014; Гудков, Коновалов 2015; Пузырев 2015), в современной клинической практике не вызывает сомнений. Связано это с тем, что сочетание клинических проявлений нескольких заболеваний вызывает значительные трудности в диагностике, а также влияет на эффективность проводимого лечения. Коморбидность среди пациентов в различных странах, в зависимости от географического расположения и уровня экономического развития, а также демографических характеристик колеблется в широком диапазоне, доходя до уровня 50 % - 77 % (Akinyemiju et al. 2016, Violán et al. 2016, Larsen et al. 2017). В Российской Федерации частота встречаемости коморбидных состояний также варьирует, достигая у определенных групп населения показателя 94,2 % (Вёрткин, Скотников 2009). Кроме того, имеется неблагоприятная тенденция роста коэффициента коморбидности в отдельных областях Российской Федерации (Митрофанов с соавт. 2013).

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

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

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

На современном этапе развития медицинской науки при исследовании различных коморбидных заболеваний необходимо использовать комплексный подход, основанный на оценке не только клинической составляющей, но и определяющих её патогенетических и молекулярно-генетических изменений, обуславливающих поражение нескольких органов – мишеней (Ширинский 2014). Такой подход может быть реализован в рамках системы взглядов о едином континууме или непрерывной цепи последовательных патологических изменений. Этот конструктивный принцип используется при изучении внутренних заболеваний, в частности, были сформулированы кардиометаболический, кардиоренальный и цереброкардиоренальный континуумы (Недогода 2006, Nakagawa et al 2016). Были установлены связи между хроническим воспалением в дыхательных путях и прогрессированием атеросклеротического

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

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

Степень научной разработанности проблемы. Несмотря на то, что на современном этапе развития медицинской науки проблема коморбидности является предметом многочисленных диссертационных исследований, степень научной разработанности и изученности иммуноопосредованных болезней в клинике внутренних болезней остается недостаточной. Особенности диагностики и лечения коморбидных иммуноопосредованных заболеваний практически не исследованы с точки зрения единого континуума. Требуют детальной оценки корреляционные связи между универсальными патологическими процессами, обуславливающими поражение органов-мишеней, и особенностями клинического проявления конкретного фенотипа заболеваний. Характерное для коморбидности как явления одновременное использование множества лекарственных средств и лечебных процедур (полифармация или полипрагмазия) далеко не всегда приводит к выздоровлению пациента (Ширинский 2014, Пузырев 2015), что определяет необходимость изучения новых подходов в лечении коморбидных иммуноопосредованных заболеваний, которые заключаются в смене парадигмы лечения с болезнью-ориентированного подхода на персонализированный (Дедов с соавт. 2012; Петров с соавт. 2016). В рамках холистического подхода также необходимо оценить возможности узловой (HUB) терапии (Ширинский 2014) в лечении коморбидных иммуноопосредованных заболеваний.

Цель исследования

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

Задачи исследования:

1. Обосновать выбор заболевания - модели коморбидной иммуноопосредованной патологии с помощью проведения аналитического научного исследования (систематического обзора).
2. Изучить взаимосвязь тиреоидного статуса и параметров гуморального иммунитета у пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью, определить влияние тиреоидного статуса на развитие иммунопатологических реакций.
3. Изучить особенности возрастных различий параметров тиреоидного статуса у пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью.

4. Изучить влияние специфических патогенетических методов терапии аллергических заболеваний (АСИТ) на тиреоидный статус пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью.

5. Обосновать пути профилактики развития и прогрессирования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при проведении аллергенспецифической иммунотерапии пациентам с иммуноопосредованной коморбидностью.

6. Обосновать выбор оптимального метода лечения коморбидной иммуноопосредованной патологии у пациентов с ревматоидным артритом и с заболеваниями ЖКТ, ассоциированными с *helicobacter pylori*. Подтвердить эффективность стандартной базисной терапии коморбидных аллергических заболеваний у данной группы пациентов в условиях наличия противопоказаний к АСИТ.

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

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

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

5. Получены новые данные об особенностях применения узловой (HUB) терапии при различных коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях, а именно об использовании в

качестве НУВ-терапии базисной терапии ревматоидного артрита, эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний ЖКТ, комплексной терапии респираторных заболеваний верхних дыхательных путей в условиях коморбидного аллергического заболевания.

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

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

Практическая ценность

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

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

3. Показано, что базисная терапия некоторых иммуноопосредованных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита, значительно уменьшает выраженность клинических проявлений аллергического ринита как коморбидного заболевания, что затрудняет его диагностику.

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

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

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

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

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

Внедрение результатов исследования

Тема диссертации входила в план научных исследований ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Настоящая работа явилась результатом внедрения современных подходов по лечению пациентов с коморбидными заболеваниями в практику работы ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2», ГУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3» и 89 различных медицинских организаций Волгоградской области, имеющих в своем составе амбулаторно-поликлинические подразделения. Основные моменты диссертации используются при чтении лекционного курса и проведения практических занятий со студентами ВолгГМУ, применяются при подготовке клинических ординаторов и аспирантов, обучающихся на кафедре терапии и эндокринологии ФУВ и кафедре иммунологии и аллергологии ВолгГМУ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует п.1. «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем

многообразии их проявлений и сочетаний», п.3. «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов», п.5. «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов» паспорта специальности 1.3.18 «внутренние болезни».

Апробация работы

Основные положения работы доложены на научной конференции молодых ученых Волгоградского государственного медицинского университета (апрель 2004), IV научно-практической конференции врачей-аллергологов и терапевтов "Актуальные вопросы аллергологии" (сентябрь 2014), V научно-практической конференции врачей-аллергологов и терапевтов "Актуальные вопросы аллергологии" (октябрь 2015), научно-практической конференции «Проблемы респираторной медицины» (октябрь 2016), научно-практической конференции врачей-аллергологов «Актуальные вопросы аллергологии» (ноябрь 2016), научно-практической конференции для аллергологов, терапевтов, педиатров: "Новые возможности в лечении аллергических заболеваний" (апрель 2017), научно-практической конференции для врачей аллергологов-иммунологов "Актуальные вопросы аллергологии" (май 2017), научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины и аллергологии» (апрель 2017), междисциплинарной научно-практической конференции "Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии " (октябрь 2017); II междисциплинарной школе «Аллергология и иммунология сегодня – проблемы и перспективы» (июнь 2018), X областной научно-практической конференции врачей аллергологов-иммунологов (в рамках специализированной межрегиональной выставки «Медицина и здравоохранение 2018», октябрь 2018), мультидисциплинарной школе «Аллергология и иммунология сегодня» (март 2019), научно-практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии» (октябрь 2019), V Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (октябрь 2020), научно-практической конференции «Пульмонология-сегодня и завтра» (ноябрь 2020).

Публикации

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

Структура и объем работы

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа была проведена по нескольким основным направлениям с комплексной междисциплинарной оценкой доказательных, клинических и иммунопатологических аспектов проблемы, связанной с особенностями диагностики и лечения пациентов с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями в клинике внутренних болезней, что позволило существенно повысить качество оказания медицинской помощи коморбидным пациентам.

Собственный клинический материал, позволяющий внести в научный оборот новый фактический материал, был накоплен с использованием больших массивов диагностических данных в условиях проведения централизации и современного оснащения клиничко-лабораторной службы крупного региона Российской Федерации.

Основную группу клинических наблюдений составили 982 взрослых пациента в возрасте от 18 до 65 лет с различными терапевтическими заболеваниями. Все эти пациенты за период с 2015 по 2019 гг. обращались к врачу-терапевту ГУЗ «Консультативно - диагностическая поликлиника №2». Посещение врача-терапевта было обусловлено необходимостью проведения предварительного общетерапевтического обследования перед посещением «узкого» врача – специалиста (врача аллерголога-иммунолога, врача эндокринолога и т.д.).

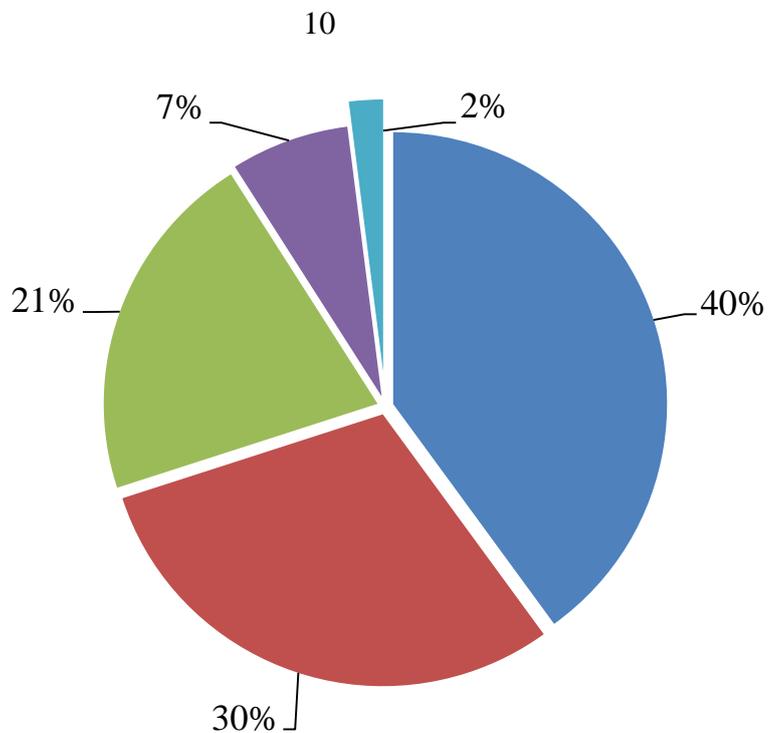
В процессе обследования обратившихся пациентов формировались группы больных с наиболее часто встречающейся основной терапевтической патологией, ассоциированной с вовлечением в патогенез заболевания системы иммунитета. Так, наиболее часто к врачу-терапевту обращались пациенты с заболеваниями щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, ревматической патологией, хроническими назофарингитами. Распределение больных по характеру основной терапевтической патологии представлено на рисунке 1 (стр. 11).

Средний возраст больных в диссертационном исследовании составил $33 \pm 5,3$ лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,6. Среди больных преобладали женщины - 61 % (n=602), мужчин было 39 % (n=380).

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

Изучение всей популяции пациентов (n=982) показало, что интермиттирующий вариант течения коморбидного заболевания - аллергического ринита- (симптомы заболевания проявляются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) характерен для двух третей больных (67 %, n=658 из 982), а персистирующий (симптомы аллергического ринита беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в течение года) – был отмечен в 33 % наблюдений (n=324 из 982). При оценке тяжести течения аллергического ринита было выявлено, что легкая степень имела место в 2 % (n=21 из 982) наблюдений, течение средней тяжести – в 60 % (n= 589 из 982), тяжелое течение в 38 % (n=372 из 982) случаях.

Для оценки выраженности симптомов использовалась трехбальная шкала оценки назальных симптомов ринита (TNSS – total nasal symptom score), а также столбальная визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где наименьшему значению соответствовали минимальные проявления заболевания, наибольшему – максимальные.



- Хронические рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей 40 % (n=397)
- Патология щитовидной железы 30 % (n=291)
- Заболевания верхних отделов ЖКТ 21 % (n=202)
- Ревматоидный артрит 7 % (n=70)
- Другие заболевания 2% (n=22)

Рисунок 1. Характер основной терапевтической патологии у больных, включенных в исследование.

Диагностику и лечение основных заболеваний проводили согласно утвержденным национальным рекомендациям. В ходе диагностических и лечебных мероприятий (включая АСИТ) по поводу аллергического ринита также следовали национальным клиническим рекомендациям.

В качестве обязательного аллергологического исследования всем больным были выполнены кожные скарификационные аллергические пробы. С целью уточнения наличия/отсутствия аллергического воспаления слизистой носа всем пациентам проводили исследование мазка со слизистой носа на наличие эозинофилов (риноцитометрия или мазок на эозинофилы).

Лабораторная диагностика включала общеклинические и специфические методы исследования. Для исследования системы иммунитета использовались лабораторные методики, позволяющие оценить состояние клеточного и гуморального иммунитета (проточная цитометрия, методы иммуноферментного анализа).

Оценка уровня эозинофильного катионного протеина, показателей тиреоидного статуса была проведена иммунохимическим методом на автоматической иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE 2000/IMMULITE2000хрi фирмы Siemens.

Выявление ДНК вирусов, в частности вируса Эпштейн-Барр осуществляли с использованием ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) либо ПЦР с детекцией методом электрофоретического разделения ДНК.

При постановке диагноза ревматоидного артрита в ходе лабораторного обследования у больных определяли ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному

пептиду, общий анализ крови с оценкой скорости оседания эритроцитов, уровни С-реактивного белка и ревматоидного фактора.

Больным с патологией щитовидной железы выполняли её ультразвуковое исследование. Исследование выполняли врачи ультразвуковой диагностики на аппарате LOGIQ™ 200, General Electric в В- и М-режимах. При этом оценивали экзогенность тканей щитовидной железы, суммарный объем щитовидной железы, наличие либо отсутствие структурных изменений, в том числе узловых образований. В случае наличия изменений структуры классификацию узловых образований осуществляли по Ti-RADS.

У пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в ходе обследования была использована эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией на НР (исследования выполнялись врачами-эндоскопистами на базе различных учреждений здравоохранения г. Волгограда). Для выявления хеликобактерной инфекции (НР), в ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2», проводили уреазный дыхательный тест и определяли уровень антител в крови методом иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE 2000.

Для подтверждения диагноза ревматоидного артрита, а также для установления его стадии и оценки степени прогрессирования деструкции суставов, были использованы обзорные рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп, которые у этой группы больных выполняли ежегодно. Для прогнозирования прогрессирования деструкции суставов у ряда больных были использованы магнитно-резонансная томография суставов, а также УЗИ кисти и крупных суставов.

По характеру проводимой терапии по поводу основной модели-заболевания при коморбидной иммуноопосредованной патологии (аллергический ринит) больные были разделены на две когорты. В первой (39 %, n=384 из 982) лечение проводили с использованием алергенспецифической терапии (АСИТ), во второй (61 %, n=598 из 982) – больные получали базовую терапию. При этом стратификационный характер распределения несколько не снижает надежности и внешней валидности исследования, поскольку отражает общую картину подходов в лечении респираторного аллергоза в Волгоградской области, где преимущественная часть больных, после купирования острых явлений заболевания, получает только базисную терапию и симптоматическое лечение. Кроме того, пациенты в этих когортах также были сопоставимы по полу и возрасту, характеру и тяжести течения коморбидных заболеваний.

В когорте больных получающих АСИТ, у всех больных (n=380) был использован инъекционный способ введения аллергена, в соответствии с круглогодичным протоколом применения, что связано с климатогеографическими особенностями Волгоградского региона и длительным периодом пыления трав и деревьев. Основу базисной терапии составили топические (интраназальные) глюкокортикостероиды в сочетании с блокаторами H1-рецепторов второго поколения, антигистаминными препаратами со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток и блокаторы рецепторов лейкотриенов в соответствующих дозировках.

Период наблюдений за больными варьировал от четырех месяцев до трех лет, составляя в среднем $1,2 \pm 0,8$ года. Процент выбывших участников исследования составил 3,5 % (n=35 из 982), что считается незначительным, и не приводит к рискам систематической ошибки, связанной с исключением из исследования.

Для оценки степени выраженности полипатии был использован индекс коморбидности Чарлсон (Charlson et al, 1987).

Количественная оценка при помощи общепризнанного валидизированного инструмента для оценки качества нерандомизированных исследований в виде шкалы Ньюкасл-Оттава -

The Newcastle-Ottawa Scale, (Wells GA et al., Deeks JJ et al. 2003) показала, что суммарное количество баллов диссертации составляет 8 баллов, что также указывает на достаточное методологическое качество диссертации.

Статистические расчеты позволили избежать ошибки первого рода (когда альфа риск превышает 0,05 %) и ложноположительных выводов, так как различие в показателях считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

Характер распределения при анализе клинической составляющей работы оценивали на основе центральной предельной теоремы. При изучении лабораторных показателей рассчитывали критерий Шапиро-Уилка (до 60 лабораторных измерений) или критерий Колмогорова-Смирнова (при выборке более 60 измерений).

При нормальном распределении количественных переменных двух связанных выборок был использован t – критерий Стьюдента для связанных выборок. При нормальном распределении количественных переменных двух несвязанных выборок был использован t – критерий Стьюдента для несвязанных выборок. В случаях ненормального распределения количественных переменных двух несвязанных выборок или порядковых данных был применен U -критерий Манна-Уитни. При непараметрическом распределении количественных переменных двух связанных выборок был использован T -критерий Вилкоксона. При сравнении трех количественных несвязанных выборок и их ненормальном распределении применяли H - критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок и сопоставления двух несвязанных выборок по частоте встречаемости оцениваемого эффекта был использован точный тест Фишера (F - критерий), связанных выборок – χ^2 МакНемара, рассчитываемые на основании таблиц сопряженности 2×2 .

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

Определение мощности диссертационного исследования (исходя из количества участников и нормограммы Altman (1982), показало, что она превышает 80. Соответственно β – риск в исследовании составил менее 20 %, что минимизирует ошибку второго рода и снижает вероятность ложноотрицательных выводов.

Методологической основой для проведенного в рамках представленной диссертационной работы вторичного научного исследования по изучению доказательных аспектов и определения модели иммуноопосредованной коморбидности послужили рекомендации по написанию систематического обзора, предоставленными экспертами Кохрановского сообщества под редакцией Higgins et al. (2019), доступные на сайте Библиотеки Кохрана <http://training.cochrane.org/handbook>

При этом уровни достоверности доказательств (УДД) определяли согласно приложению № 2, приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Согласно этой иерархии доказательности, наиболее достоверные сведения могут быть получены в ходе исследований, соответствующих первому и второму уровню достоверности доказательств, к

которым относятся отдельные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), соответствующие УДД 2 и обобщающие их мета-анализы (УДД 1).

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

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

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

Ключевыми словами для поиска на русском и английском языках были «аллергический ринит» и «рандомизированное исследование» или «метаанализ» или «систематический обзор», а также «allergic rhinitis» и «randomized trial» или «metaanalysis» или «systematic review».

Основные результаты собственных исследований **Результаты вторичного научного исследования в рамках** **систематического анализа доказательной базы**

Использование методологии доказательной медицины, с целенаправленным выявлением наиболее достоверных сведений в рамках вторичного научного исследования (систематического обзора) позволило выявить около 1500 рандомизированных исследований (2015 – 2019 гг.) с заявленным первым уровнем доказательности (по Оксфордской иерархии, Howick, 2009).

При этом было отмечено, что результаты большинства отобранных РКИ уже были обобщены в систематических анализах, и что оценку доказательной базы целесообразно проводить путем обобщения уже опубликованных систематических обзоров и мета-анализов.

Всего было отобрано 40 систематических обзора (СО) РКИ, соответствующих наивысшему - I уровню доказательности (рисунок 2, стр. 14).

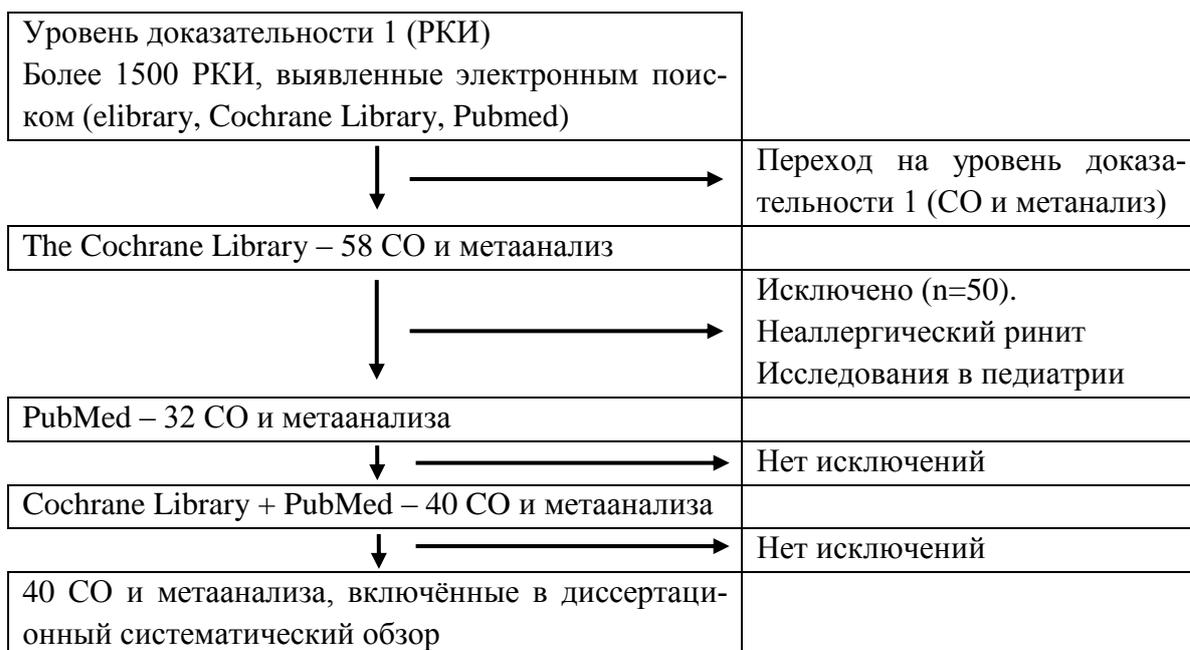


Рисунок 2. Блок-схема отбора доказательной базы на этапах диссертационного систематического анализа.

Применительно к теме диссертационного исследования при выборе заболевания-модели иммуноопосредованной патологии как причины обращения к врачу-терапевту было доказано, что существует явное противоречие между распространенностью аллергического ринита (достигает 40 % - 50 %), высокой частотой его сочетания с самыми различными, в том числе и иммуноопосредованными заболеваниями, и практически полным отсутствием исследований в этом направлении. Также отмечено, что ни один из систематических обзоров и мета-анализов не был направлен на изучение аллергического ринита как коморбидной составляющей иммуноопосредованных заболеваний.

Кроме того, одним из моментов, снижающим достоверность некоторых из уже опубликованных в научных работах выводах и практических рекомендациях по лечению аллергического ринита, является большая гетерогенность результатов отдельных РКИ, что не позволило нам выполнить математическое обобщение результатов первичных РКИ посредством кумулятивного метаанализа.

В рамках диссертационного исследования, при анализе отобранных метаанализов с помощью механизмов критического анализа было отмечено, что определенная их часть содержит результаты не только РКИ, но также данные когортных и случай-контроль исследований. Поэтому, согласно ещё одному из механизмов доказательной медицины, используемому автором данной диссертационной работы (Уровню достоверности доказательности), выводы этих исследований не могут соответствовать 1 уровню и должны быть понижены до 2 уровня, что соответственно снижает уровень надежности практических рекомендаций по лечению аллергического ринита.

Также необходимо отметить ещё один очень важный с точки зрения доказательной медицины аспект, связанный с валидностью анализируемых в этой подглаве литературных источников. Качество и достоверность доказательных исследований во многом определяется общим количеством включенных наблюдений, или так называемым информационным размером систематического анализа. Примерно половина научных работ, представленных в the

Cochrane Library и в PubMed, и отобранных автором диссертационного исследования для определения модели коморбидности, имеют явно недостаточный недублируемый размер выборки пациентов. Связано это с тем, что авторами не был выполнен расчет необходимой выборки пациентов перед началом работы над метаанализом. В то же время, согласно Brok et al. (2009), для проведения адекватного обобщения результатов различных РКИ необходимо набрать как минимум 1591 пациента. Исходя из этого, нельзя исключить, что некоторые выводы, сделанные в систематических обзорах по тематике аллергического ринита, могут быть ложноотрицательными, и имеющиеся в действительности различия между различными методами лечения не определены в ходе математических расчетов при метаанализе, что связано с высокой вероятностью ошибки второго рода (b риск в таких научных работах превышает критический уровень 20 %).

Таким образом, проведенный в диссертационном исследовании систематический обзор указывает на нерешенность проблемы коморбидных иммуноопосредованных заболеваний у пациентов с внутренними болезнями в рамках доказательной медицины, и является весомым аргументом при выборе направлении дальнейших исследований в области коморбидных заболеваний.

Особенности популяции больных. При оценке собственного материала и распределения всех больных диссертационного исследования, исходя из индекса коморбидности Чарлсон (1987), показало, что почти две трети пациентов (71 %, n=699 из 982), несмотря на наличие коморбидной патологии, имели индекс коморбидности 0 баллов. Эта противоречивая ситуация обусловлена тем, что большая часть участников исследования была представлена лицами молодого возраста (средний возраст составил $33 \pm 5,3$ лет), которые не страдали заболеваниями, учитываемыми при расчете индексов коморбидности и влияющими на прогноз десятилетней выживаемости. У пятой части пациентов (22 %, n=214 из 982) индекс составил 1 балл (больные с ревматоидным артритом и группа больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки). У самой малочисленной группы больных (7 %, n=69 из 982) индекс коморбидности составил 2 балла (пациенты с ревматоидным артритом, которым дополнительный балл засчитывался, исходя из их возраста).

Таким образом, было выявлено, что коморбидные заболевания имеют более широкое распространение применительно к группе пациентов молодого и зрелого возраста, чем предполагалось ранее, и на что указывает большинство ранее опубликованных исследований. Поэтому с учетом возрастных особенностей коморбидных иммуноопосредованных заболеваний при их оценке необходимо не только прогнозировать риск летальности и инвалидизации, на что направлены многие из существующих индексов коморбидности, но и как можно раньше начинать диагностику и лечение синтропных заболеваний у пациентов молодого возраста, поскольку дальнейшая реализация клинических фенотипов делает возможным переход коморбидности на более «тяжелый» уровень.

Подтверждением недооцененности так называемой коморбидности «молодых» и недостаточным привлечением внимания врачей первичного контакта к этой проблеме могут служить полученные нами сведения о том, что у 23 % (n=225 из 982) больных, главным образом у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, составляющие иммуноопосредованной коморбидности представлены запущенными, тяжелыми формами этих нозологий, а также запоздалой диагностикой самого факта наличия коморбидности практически у всех пациентов с различным сочетанием иммуноопосредованных заболеваний. Об остроте проблемы также свидетельствует отмеченные у 10,5 % (n=104 из 982) больных диссертационного иссле-

дования (группа пациентов с хеликобактер-ассоциированной крапивницей и заболеваниями щитовидной железы) ухудшения прогноза выздоровления, за счет развития фенотипов новых нозологий в процессе диагностики и лечения уже имеющих иммуноопосредованных коморбидных заболеваний.

Оценка влияния тиреоидного статуса на характер иммунопатологических реакций и иммунопатологические изменения как следствие аллергенспецифической терапии

В общей когорте больных из 982 пациентов, которые вошли в диссертационное исследование, у 30 % (n=291) пациентов имели место заболевания щитовидной железы. Нозологические формы были представлены аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом и диффузным токсическим зобом (рисунок 3, стр.18).



Рисунок 3. Нозологические формы тиреоидной патологии.

Пациенты с заболеваниями щитовидной железы были несколько старше пациентов остальных подгрупп. Средний возраст больных в диссертационном исследовании составил $33 \pm 5,3$ лет, а в подгруппе с патологией щитовидной железы средний возраст составил $41 \pm 4,6$ лет. Кроме того, основную массу больных этой подгруппы – 78% - составили женщины (n = 227 из 291).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с различной патологией щитовидной железы представлена в таблице №1.

Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов с тиреоидной патологией

Клиническая характеристика	Узловой зоб, n=87	Диффузно-токсический Зоб, n=35	АИТ без нарушения функции, n=86	АИТ с нарушением функции, n=83
Основные жалобы	- дискомфорт в области шеи (32%, n=28) - затруднение при глотании (10%, n=9)	- дискомфорт в области шеи (30%, n=10) - сердцебиение (25%, n=9) - нарушение вегетативной регуляции (52%, n=18)	- дискомфорт в области шеи (5%, n=4)	- астенические жалобы - слабость, усталость (67%, n=56) - прибавка в весе (25%, n=21) - сухость кожи (33%, n=27) - заложенность носа (50%, n=42)
Данные осмотра	- пальпаторно гиперплазия щитовидной железы I-II (ВОЗ) либо наличие узлового образования (39%, n=34)	- пальпаторно гиперплазия щитовидной железы I-II (ВОЗ) (30%, n=10)	- без особенностей	- избыток массы тела либо ожирение (36%, n=30) - выраженная сухость кожи (43%, n=36) - нарушение носового дыхания (45%, n=37)
Данные лабораторного обследования	- уровни тиреоидных гормонов соответствуют референсным значениям (99%, n=86)	- дисбаланс тиреоидных гормонов (депрессия ТТГ, повышение св.Т4) (22%, n=8) - повышение уровня антител к тиреоидным фракциям (80%, n=28) - повышение уровня Ат к рецептору ТТГ (25%, n=9)	- уровни тиреоидных гормонов соответствуют референсным значениям (100%, n=86) - повышение уровня антител к тиреоидным фракциям (93%, n=80)	- дисбаланс тиреоидных гормонов (повышение ТТГ, снижение своб.Т4) (86%, n=71) - повышение уровня антител к тиреоидным фракциям (94%, n=78)
Данные УЗИ	- увеличение тиреоидного объема (22%, n=19) - наличие солидных обра-	- увеличение тиреоидного объема (45%, n=16) - усиление кровотока (20%,	- увеличение тиреоидного объема (8%, n=7) - уменьшение тиреоидного	увеличение тиреоидного объема (12%, n=10) - уменьшение тиреоидного объема - наличие гипо-и

	зований (100%, n=87) - TiRADS 2-4	n=7) - неоднородность структуры (20%, n=7) - TiRADS 1-2	объёма (10%, n=9) - наличие гипо- и гиперэхогенных включений (82%, n=71) - наличие тяжёлой фиброза (12%, n=10) - TiRADS 1-2	гиперэхогенных включений (89%, n=74) - наличие тяжёлой фиброза (26%, n=22) - TiRADS 1-2
Данные иммунного статуса (углубленное обследование)	- без особенностей	- изменения иммунного статуса (36%, n=13)	- изменения иммунного статуса (18%, n=15)	- изменения иммунного статуса (28%, n=23)
Медикаментозное лечение	- не проводилось	- не проводилось (состояние ремиссии после лечения тиреостатиками и препаратами левотироксина) (55%, n=19) - лечение тиреостатиками (17%, n=6) - лечение тиреостатиками в сочетании с препаратами левотироксина (28%, n=10)	- не проводилось	- лечение препаратами тиреоидных гормонов (медикаментозная компенсация/ субкомпенсация) (96%, n=80)
Медикаментозное лечение коморбидного АР	- базисная терапия - АСИТ	- базисная терапия	- базисная терапия - АСИТ	- базисная терапия - АСИТ

Как видно у таблицы, спектр жалоб, данные лабораторного обследования, УЗИ-картина зависели от характера патологии. При этом у большинства пациентов (кроме пациентов с узловым зобом) отмечалось наличие изменений иммунного статуса, что свидетельствует об иммунопатологической направленности патологических процессов при тиреоидной патологии. Таким образом, большую часть пациентов исследуемой группы составили больные с иммуноопосредованными заболеваниями щитовидной железы, при которых одним из основных патогенетических механизмов является вовлечение в патологический процесс иммунной системы.

Нами была проведена оценка тиреоидного статуса (показателей, характеризующих функциональную активность щитовидной железы (ТТГ, свободные Т3 и Т4) и наличие антител к тиреоидным фракциям), а также определены корреляции изменений этих показателей с изменениями гуморального звена иммунитета (уровни Ig A, Ig M, Ig G крови) и уровнем лейкоцитов крови и СОЭ. Для интерпретации степени корреляции между показателями, характеризующими функцию щитовидной железы, и состоянием гуморального иммунитета, были использованы коэффициент корреляции Спирмена и шкала Чеддока.

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

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

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

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

Имеющиеся различия в исходных значениях ТТГ, Т3, Т4 перед началом патогенетической терапии аллергического ринита у лиц молодого и зрелого возраста были незначительными и статистически недостоверными. Более значимыми и статистически достоверными были различия по уровню антител к тиреоглобулину. У пациентов молодого возраста значение АТ к ТГ составило 1,1 (0,7-1,4) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 4,5 (3,7-5,0) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$), у пациентов молодого возраста значение АТ к ТПО составило 5,6 (4,6-6,3) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 8,4 (7,2-8,9) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$). Выявленные изменения проиллюстрированы в таблице №2.

Таблица №2

Значимость различий изменений тиреоидного статуса
в разных возрастных группах

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

* –U критерий Манн-Уитни

Динамические изменения значений ТТГ, свободных Т3, Т4 и уровня антител к тиреоглобулину и к ТПО в ходе проведения первого курса аллергенспецифической терапии представлены в таблице №3.

Таблица №3

Значимость различий изменений тиреоидного статуса
после первого курса АСИТ

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

*Т – критерий Вилкоксона

Так, исходный уровень ТТГ варьировал в пределах 0,8 – 1,6 мкМЕ/мл, составляя в среднем 1,1 мкМЕ/мл. После проведения курса аллергенспецифической терапии этот показатель в среднем составил 1,2 мкМЕ/мл (0,96 – 2,3 мкМЕ/мл). Выявленные незначительные различия укладывались в пределы референсных значений, но были статистически значимыми (Т-критерий 8, p <0,05). Значение свободного Т3 в сыворотке крови до начала проведения патогенетического лечения составило 2,9 пг/мл (разброс значений от 2,6 до 3,0 пг/мл), после проведения АСИТ его значение увеличилось в пределах референсного и составило 3,2 пг/мл (интервал от 2,8 до 3,3 пг/мл). Исходный уровень свободного Т4 сыворотки крови колебался в границах от 0,97 до 1,2 нг/дл, составляя в среднем 1,0 нг/дл. На фоне проведения АСИТ этот показатель (уменьшился на 0,2 единицы до 0,8 нг/дл (варьировал в пределах от 0,67 – 0,98 нг/дл). Уровень антител к тиреоглобулину также претерпевал изменения при проведении АСИТ. До начала лечения этот показатель составил 2,7 МЕ/мл (колебания в пределах 0,9 – 20 МЕ/мл), после лечения его значение увеличилось до 12,1 МЕ/мл (варьировал от 8,5 до 54,7 МЕ/мл). Аналогичные изменения наблюдались со стороны антител к тиреоидной пероксидазе – до лечения показатель составил 8,5, а после лечения – 24,6 МЕ/мл. Выявленные изменения оказались значимыми (p<0,05).

Кроме того, нами были изучены изменения тиреоидного статуса в зависимости от количества аллергенов, вводимых пациенту в ходе АСИТ. В случае применения трех этиологи-

чески значимых аллергенов было отмечено статистически достоверное (Н-критерий – 9,3, $p < 0,05$) увеличение уровня антител к тиреоглобулину до 29,1 (20-57). Также необходимо отметить, что примерно у трети больных (36 % $n = 27$ из 76) этот показатель стал превышать верхнюю границу нормы. Аналогичные изменения были отмечены и по отношению уровня антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови.

С учетом вышеизложенного, с целью предупреждения развития и прогрессирования патологии щитовидной железы при применении иммуноопосредованных методов лечения аллергических заболеваний необходимо мониторировать тиреоидный статус пациентов с заболеваниями щитовидной железы в процессе проведения АСИТ, использовать минимально возможное количество этиологически значимых аллергенов для лечения. В случае наличия тенденции повышения маркеров аутоиммунитета (Ат к ТГ, Ат к ТПО) либо увеличения уровня ТТГ рекомендовано заменить АСИТ базисной терапией коморбидного аллергического ринита.

Обоснование оптимальных схем лечения при сочетании различных видов иммуноопосредованной патологии у терапевтических больных

Больные с ревматоидным артритом составили незначительную часть в рассматриваемой в данном диссертационном исследовании популяции больных с коморбидной аллергической патологией (7 % $n = 70$ из 982). Как и в случае с другим аутоиммунным заболеванием, рассмотренным в предыдущей главе (аутоиммунный тиреоидит), большинство пациентов в этой подгруппе составляли женщины (97 % $n = 68$ из 70), в то время как среди всех участников диссертационного исследования этот показатель составил 67 % ($n = 602$ из 982). При этом возраст пациентов с ревматоидным артритом превышал средний возраст пациентов в диссертационном исследовании. У больных с ревматоидным артритом этот возраст составил $42 \pm 7,6$ лет, в то время как средний возраст когорты больных в диссертационном исследовании составил $33 \pm 5,3$ лет. Преобладающими функциональными классами ревматоидного артрита были I - ый (47 % $n = 33$ из 70) и II – ой (53% $n = 37$ из 70), с низкой – 83 % ($n = 58$ из 70) или средней 17% ($n = 12$ из 70) степенями активности. Клинико-лабораторная клинической группы пациентов с РА представлена в таблице №4.

Таблица №4

Клинико-лабораторная характеристика клинической группы коморбидных пациентов с ревматоидным артритом

Клиническая характеристика	Ревматоидный артрит, $n = 70$
Основные жалобы	- утренняя скованность (32%, $n = 22$) - боли в суставах (10%, $n = 7$) - отечность (припухлость) суставов (40%, $n = 28$) - длительный субфебрилитет (10%, $n = 7$)
Данные осмотра	- деформация суставов (17%, $n = 12$) - болезненность при пальпации (10%, $n = 7$)
Внесуставные проявления РА	- кожные проявления (гипотрофия, сухость кожи) (7%, $n = 5$) - ревматоидные узелки (11%, $n = 8$) - невропатия (15%, $n = 10$)

Данные лабораторного обследования	- изменение острофазовых показателей – СОЭ и СРБ (94%, n=66) - повышение РФ (69%, n=48) - повышение АЦЦП (60%, n=42)
Данные лучевых методов исследования	- околосуставной остеопороз (22%, n=15) - эрозивное поражение суставных поверхностей (100%, n=70) - сужение суставных щелей (42%, n=29)
Критерии диагностики по диагностической шкале ACR/EULAR 2010	- 6 баллов – 26%, n=18 - 7 баллов – 14%, n=10 - 8 баллов – 30%, n=21 - 9 баллов – 24%, n=17 -10 баллов – 6%, n=4
Активность РА	- низкая активность (83%, n=58) - умеренная активность (17%, n=12)
Функциональная активность	- I класс (47%, n=33); II класс (53%, n=37)
Данные иммунного статуса (углубленное обследование)	- изменения иммунного статуса (повышение ИРИ, повышение IgG) (97%, n =68)
Медикаментозное лечение РА	- иммуносупрессивная терапия (метотрексат, ГКС) (100%, n=70)
Медикаментозное лечение коморбидного АР	- топические кортикостероиды (мометазона фуруат) (42%, n=29) - антигистаминные препараты (цетиризин) (64%, n=45) - барьерные средства (превалин) (10%, n=7) АСИТ не проводилась

В группе пациентов с ревматоидным артритом крайне важно было проведение дифференциальной диагностики ринита - как внесуставного проявления РА и как самостоятельного заболевания. Значимым методом диагностики в этом случае являлось проведение риноскопии с оценкой риноцитогаммы. Наличие эозинофилии в риноцитогамме в сочетании с явным увеличением эозинофилии после воздействия аллергена являлось диагностическим маркером аллергического ринита как самостоятельного коморбидного иммуноопосредованного заболевания.

В этой подгруппе пациентов не было пациентов с тяжёлым аллергическим ринитом. Отсутствие пациентов с тяжелым ринитом, а также сравнительно высокую частоту встречаемости легкого варианта аллергического ринита (30 % , n=21 из 70) именно у больных этой подгруппы мы связываем с особенностями терапии ревматоидного артрита – назначением иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, патогенетическое лечение основного заболевания (ревматоидного артрита) с применением системных глюкокортикостероидов и иных иммуносупрессивных лекарственных препаратов может служить примером «позитивной» узловой hub-терапии (воздействие на одно заболевание улучшает течение другого патологического состояния).

Особенность терапии аллергического ринита при данном типе иммуноопосредованной коморбидности заключалась в том, что этим пациентам была противопоказана патогенетическая аллергенспецифическая терапия из-за аутоиммунного характера основного заболевания.

Вместе с тем, назначение пациентам базисной терапии аллергического ринита, заключавшейся в комбинации топических кортикостероидов, антигистаминных препаратов, барьерных средств было достаточно эффективным. Оценка результатов лечения и динамического наблюдения за больными в течение года показала, что на фоне базисной терапии АР в этой группе снизилось количество больных, у которых клиническая картина укладывается в средне-тяжелый вариант течения аллергического ринита с 70 % (n=49 из 70) до 52 % (n=34 из 65) и возросло количество пациентов с легким вариантом течения заболевания с 30 % (n=21 из 70) до 48 % (n=31 из 65) (X^2 МакНемара – 4,050, $p < 0,05$). Кроме того, количество обращений за медицинской помощью по поводу аллергического ринита снизилось с $3,4 \pm 1,1$ до $0,9 \pm 0,3$ (t-критерий для связанных выборок – 2,2, $p < 0,05$). Также мы отметили значимое уменьшение показателя, рассчитанного по шкале TNSS, по сравнению с показателем до лечения.

Таблица №5

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

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

* X^2 – хи квадрат Мак-Немара

В процессе проведения диссертационной работы под наблюдением находились 202 пациента с заболеваниями ЖКТ (хроническим гастритом/гастродуоденитом) и коморбидным аллергическим ринитом, примерно пятая часть участников диссертационного исследования (21 %, n=202 из 982). Известно, что развитие хронического заболевания, ассоциированного с присутствием инфекционного агента (в рассматриваемой группе инфекционным агентом является *helicobacter pillory*), часто приводит к проявлениям гиперреактивности системы иммунитета. Одним из проявлением гиперреактивности иммунной системы могут явиться системные кожные проявления, в том числе крапивница. У 71 пациента из данной группы (35%) отмечалось наличие системных кожных проявлений по типу крапивницы, что явилось противопоказанием для назначения методов лечения, оказывающих стимулирующее воздействие на иммунную систему (АСИТ).

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

У пациентов этой подгруппы в ходе дообследования была выявлена взаимосвязь между наличием поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта хеликобактерной инфек-

цией и клиническими проявлениями поражения кожи, что позволило предположить диагноз так называемой хеликобактер-ассоциированной крапивницы. Вместе с тем, до обращения пациентов в ГУЗ «КДП №2» углубленного обследования, оценивающего в том числе и аллерго-статус, данной группе пациентов не проводилось, и наличие у данных пациентов аллергических заболеваний не уточнялось, пациенты не обращались ранее к врачам-специалистам по поводу аллергических заболеваний. Таким образом, крапивница могла быть связана как с наличием инфекционного агента, так и с атопическим статусом пациента. Нельзя исключить, что клинические проявления кожной гиперреактивности явились следствием дисрегуляции иммунной системы по атопическому типу, и они получили развитие на фоне наличия коморбидного аллергического заболевания – аллергического ринита.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов данной подгруппы представлена в таблице №6.

Таблица №6

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

Клиническая характеристика	Заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с <i>Helicobacter pylori</i> , с кожными проявлениями, n=70	Заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с <i>Helicobacter pylori</i> , без кожных проявлений, n=35
Основные жалобы	- чувство тяжести в эпигастрии (69%, n=49) - изжога (35%, n=25) - отрыжка воздухом (35%, n=25) - боли в эпигастрии (16%, n=12)	- чувство тяжести в эпигастрии (60%, n=21) - изжога (28%, n=17) - отрыжка воздухом (32%, n=11) - боли в эпигастрии (16%, n=6)
Данные осмотра	- при пальпации дискомфорт и болезненность в эпигастрии (64%, n=45)	- при пальпации дискомфорт и болезненность в эпигастрии (53%, n=19)
Внегастральные проявления, ассоциированные с <i>helicobacter</i>	- кожные проявления (острая крапивница) (69%, n=49) - кожные проявления (хроническая крапивница) (31%, n=22)	
Данные лабораторного обследования	- выявление специфических антител к <i>helicobacter pylori</i> (100%, n=71) - положительный уреазный дыхательный тест (82%, n=58)	- выявление специфических антител к <i>helicobacter pylori</i> (100%, n=35) - положительный уреазный дыхательный тест (80%, n=28)
Данные эндоскопических методов исследования	- эрозивное поражение желудка и 12 п. кишки (95%, n=68) - язвенные дефекты слизистой желудка и 12 п. кишки (5%, n=4) - рубцовая деформация луковицы 12 п. кишки (28%, n=20)	- эрозивное поражение желудка и 12 п. кишки (92%, n=32) - язвенные дефекты слизистой желудка и 12 п. кишки (8%, n=3) - рубцовая деформация луковицы 12 п. кишки (20%, n=7)

Анамнез заболевания	- обострения в анамнезе (52%, n=37)	- обострения в анамнезе (55%, n=19)
Данные иммунного статуса	- изменения иммунного статуса (повышение IgG) (30%, n=21)	- изменения иммунного статуса (повышение IgG) (22%, n=8)
Медикаментозное лечение заболеваний ЖКТ	- эрадикационная терапия – омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки (100%, n=71)	- эрадикационная терапия – омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки (100%, n=35)
Медикаментозное лечение коморбидного АР	- топические кортикостероиды (мометазона фуруат) - антигистаминные препараты (цетиризин) - барьерные средства (превалин) АСИТ не проводилась	- топические кортикостероиды (мометазона фуруат) - антигистаминные препараты (цетиризин) - барьерные средства (превалин)

В данной группе пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью преобладающим было средне-тяжелое течение АР - 90 % (n=64 из 71) с характерными жалобами на заложенность носа и ринорею, нарушающими сон и препятствующими нормальной работе, учебе и занятиям спортом. В общей когорте больных этот вариант течения был выявлен у 60 % (n= 589 из 982) пациентов. Тяжелое течение аллергического ринита было не характерно для этих пациентов и отмечено в 10 % (n=7 из 71) наблюдений, в общей популяции больных - в 38 % (n=372 из 982). Среднее значение по шкале TNSS значительно не отличалось от основной группы и составило $1,85 \pm 0,25$ против $2,3 \pm 0,42$.

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

Было проведено изучение особенностей влияния терапии заболевания ЖКТ, ассоциированного с *helicobacter pylori*, на течение иммуноопосредованной коморбидности.

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

По гастроэнтерологическому статусу было отмечено, что по завершении курса эрадикационной терапии пациенты в обеих группах больше не жаловались на диспептические рас-

стройства, болевой синдром также купировался. Дыхательный уреазный тест был отрицательным у 84 % (n=58 из 69) больных в основной группе и у 87 % (n=4 из 30) в группе сравнения. Однако антитела к *H.pylori* в сыворотке крови продолжали определяться у всех больных, что обусловлено особенностями формирования противoinфекционного иммунитета.

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

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

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

При оценке клинического статуса пациентов с аллергическим ринитом и оценке эффективности базисной терапии АР было отмечено, что использование комплексного лечения, направленного на эрадикацию *H. pylori*, позволяет улучшить состояние пациентов не только по гастроэнтерологическому статусу, но и добиться положительной тенденции в динамике аллергического ринита. Это может быть связано с тем, что эрадикация *helicobacter pylori* за счет уменьшения антигенной нагрузки способствует уменьшению гиперреактивности иммунной системы и, как следствие, более мягкому течению аллергического коморбидного заболевания.

Динамическое наблюдение за пациентами показало, что комплексная терапия коморбидных заболеваний способствовала значимому уменьшению тяжелых и увеличению легких форм коморбидного аллергического ринита, что нашло отражение в уменьшении среднего значения по шкале TNSS.

Кроме того, количество обращений за медицинской помощью с жалобами, характерными для аллергического ринита в основной группе снизилось с $4,2 \pm 1,8$ до $2,1 \pm 1,3$ (t-критерий для связанных выборок – 1,1, $p < 0,05$), и с $3,9 \pm 1,3$ до $2,2 \pm 0,9$ (t-критерий для связанных выборок – 2,0, $p < 0,05$) в группе сравнения.

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

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

X² – хи квадрат Макнемара

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

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

Синдром взаимного отягощения при респираторной иммуноопосредованной коморбидности

В рамках изучения особенностей течения и лечения хронических рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у пациентов с коморбидными реакциями гиперчувствительности и иммунопатологическими реакциями, была проведена работа, направленная на выявление частоты встречаемости респираторных вирусных инфекций в условиях иммуно-

опосредованной коморбидности (у пациентов с аллергическим ринитом) с оценкой их влияния на особенности течения аллергического заболевания.

Для этиологической диагностики хронических рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей вирусной этиологии использовали метод молекулярной диагностики, а именно, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Частота выявления коморбидных респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом отличалась от литературных данных по общей популяции и была следующей: из 100 пациентов у 52 не было выявлено вирусной персистенции, у 10 пациентов было выявлено инфицирование вирусом ВПГ I-II типа, у 35 – вирусом ВЭБ, у 3 пациентов – вирусом ЦМВ.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что наиболее частым этиологическим фактором рецидивирующих назофарингитов в условиях иммуноопосредованной коморбидности является вирус Эпштейн-Барр (рисунок 4, стр.30).



Рисунок 4. Частота встречаемости различных вирусных инфекций верхних дыхательных путей при наличии аллергического ринита (по данным ПЦР).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с рецидивирующим назофарингитом представлена в таблице №9

Таблица №9

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

Клиническая характеристика	Хронический рецидивирующий назофарингит, n=48
Основные жалобы	- чувство першения в горле (32%, n=15) - сухость в горле (10%, n=5) - сухой непродуктивный кашель/покашливание (85%,

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

В группе больных с сочетанной патологией клиническая симптоматика ринита предшествовала и некоторым образом нивелировала проявления клиники фарингита, в связи с чем одновременно с аллергическим ринитом наличие вирусной инфекции Эпштейн Барр было диагностировано только у трети больных, что приводило к задержке в назначении терапии по поводу вирусной инфекции и более длительному периоду лечения больных. При этом было установлено, что присутствие ВЭБ-инфекции усугубляло респираторный дискомфорт; в группе коморбидных пациентов наблюдалось более тяжелое течение аллергического ринита. Так, в группе коморбидных пациентов тяжелая форма аллергического ринита, при которой симптомы заболевания не позволяют пациентам нормально работать или учиться, наблюдалась в 59 % наблюдений (n=25 из 43), что достоверно чаще ($X^2=5,51$, $p<0,05$), чем в общей популя-

ции больных, страдающих аллергическим ринитом (как было выявлено в главе № 2, тяжелая форма аллергического ринита, среди всех участников диссертационного исследования отмечалась в 38 % (n=372 из 982 случаев).

У больных с положительным результатом ПЦР на вирус Эпштейн Барр и аллергическим ринитом, по данным кожных проб, имела место более выраженная реактивность по сравнению с пациентами, страдающими только аллергическим ринитом (рисунок 5).



Рисунок 5. Выраженность реактивности к аллергенам по результатам кожного тестирования (в «крестах»).

При оценке иммунного статуса были выявлены значимые изменения показателей клеточного иммунитета в группе коморбидных пациентов.

Таблица №10

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

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

Также мы наблюдали значимые различия уровней общего иммуноглобулина E и эозинофильного катионного протеина в группе пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью и с изолированным заболеванием (таблица №11).

Таблица №11

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

Показатель	Основная группа (АР +ВЭБ), Me [min; max]	Группа сравнения (АР) Me [min; max]
ЕСР, нг/мл	45,5 (23,1-67,2)	36,6 (18,3-54,3)
IgE, МЕ/мл	202,25 (138,7-293,7)	150,3 (95,3-267,3)

* различия значимы, $p < 0,05$

Таким образом, в исследовании было показано, что параметры иммунного статуса и маркеры аллергической реактивности значимо отличаются в группе пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью. Также было выявлено, что в группе коморбидных пациентов уровень эозинофилии крови остается стабильно высоким круглогодично.

В качестве hub-терапии у группы пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью, представленной сочетанием ВЭБ-ассоциированного назофарингита и аллергического ринита, применялся инозин пранобекс.

Оценка особенностей клинического течения в когортах больных, получавших лечение с инозином пранобексом и без него, продемонстрировала эффективность этого препарата.

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

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

Таблица №12

Изменения лабораторных показателей в процессе лечения инозином пранобексом при внутрикогортном сравнении (основная когорта).

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

* различия значимы, $p < 0,05$

Таблица №13

Изменения лабораторных показателей после лечения инозином пранобексом при межкогортном сравнении.

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

* различия значимы, $p < 0,05$

Таким образом, выявление у пациента специфических лабораторных изменений в сочетании с характерными особенностями клинической картины позволяет заподозрить наличие коморбидного состояния, а именно, сочетание аллергического ринита с назофарингитом, ассоциированным с вирусом Эпштейн-Барр, и служит основанием для назначения и проведения уточняющей диагностики и комплексного лечения коморбидного иммуноопосредованного состояния.

Рассмотрение и обсуждение полученных результатов с позиции континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний

Работа посвящена особенностям диагностики и лечения коморбидных иммуноопосредованных терапевтических заболеваний, изучению их взаимного влияния в условиях вовлечения в патологический процесс иммунной системы. В работе мы попытались систематизировать уже имеющиеся данные, а также предложить собственное видение проблемы иммуноопосредованной коморбидности в клинике внутренних болезней.

Согласно современным представлениям, к иммуноопосредованным заболеваниям относятся состояния, при которых ключевую роль в патогенезе играет вовлечение в патологический процесс иммунной системы – это иммунодефицитные состояния, аутоиммунные болезни, аллергические заболевания, болезни дисрегуляции иммунитета.

Реализация фенотипа отдельных коморбидных сочетаний происходит в условиях гено-средовых взаимодействий, под воздействием внешних или средовых (семейные и популяционные) факторов, а также стохастических или случайных факторов. Проявление фенотипа происходит это за счет соответствующих эпигенетических процессов (парамутации, геномный импринтинг, репрограммирование).

На патофизиологическом уровне при оценке континуума необходимо учитывать характер течения воспалительной (инфекционной и неинфекционной) реакции, работу системы комплимента, особенности фагоцитоза и других процессов, являющихся частью неспецифического видового иммунитета. Детальной оценки также требуют особенности реализации специфического иммунитета: иммунологические, аллергические процессы, обеспечивающие гуморальный (второй тип) иммунный и клеточный (CD4+Т-хелперы и CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты) ответы.

Взаимодействие на уровне описанных выше патологических процессов (эти взаимодействия отличаются для различных коморбидных сочетаний) приводит к клиническим проявлениям коморбидных заболеваний и в конечном итоге ограничивает общее пространство континуума иммуноопосредованных коморбидных заболеваний, встречающихся в клинике внутренних болезней. С учетом имеющихся литературных данных и собственных наблюдений оправданной представляется синтетическая модель (блок-схема), иллюстрирующая формирование пространства и уровней континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний (рисунок 6).

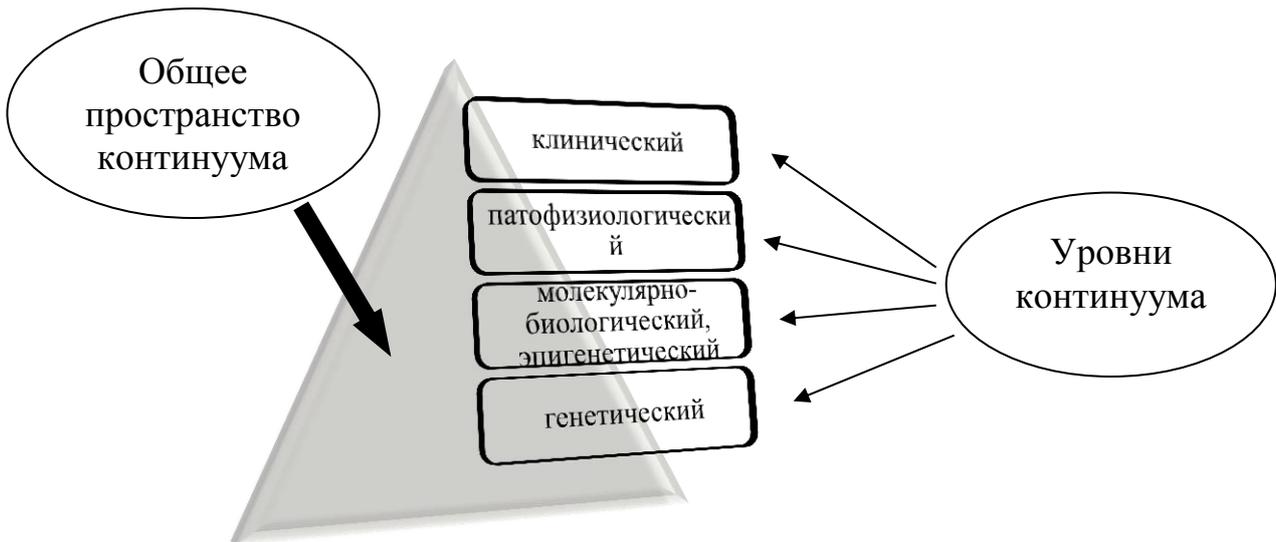


Рисунок 6. Пространство и уровни континуума коморбидных иммуноопосредованных заболеваний.

Проведенный анализ концепции континуума позволяет сформировать понятие о пространстве и уровнях континуума иммуноопосредованных заболеваний, что расширяет понятийную базу коморбидных иммуноопосредованных заболеваний за счет введения в глоссарий континуума понятий «пространство континуума» и «уровень континуума».

Пространство континуума представляет собой широту диапазона непрерывных последовательных патологических изменений от уровня генома до уровня клинических проявлений в условиях коморбидности.

Комплексные многофакторные синдромы в условиях иммуноопосредованной коморбидности и выбор узловой (HUB) терапии

Для дальнейшего анализа содержания понятия «континуум», применительно к иммуноопосредованным коморбидным заболеваниям, его пространства и уровней может быть использована модель так называемого комплексного многофакторного синдрома.

В нашем исследовании под комплексным многофакторным синдромом мы понимаем совокупность взаимодействующих различных патологических разнонаправленных признаков и факторов (главным образом патофизиологических и клинических) при коморбидных ситуациях в клинике внутренних болезней. Исходя из определения (комплексный многофакторный), эти синдромы охватывают целую группу различных признаков и факторов, и обусловлены множеством генетических, средовых и стохастических (случайных) причин.

Детальный анализ комплексных многофакторных синдромов клинического и патофизиологических уровней пространства континуума представляется особенно важным для врачей-клиницистов, поскольку позволяет не только определить ведущие механизмы развития коморбидности в конкретных клинических ситуациях, но и в дальнейшем обосновать пути улучшения результатов лечения пациентов с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями.

Так, оценка комплексного многофакторного синдрома на модели (специфический патологический процесс – множественный феномен) показала, что у больных с аутоиммунным тиреоидитом и аллергическим ринитом создаются все предпосылки для нахождения своего

рода равновесной точки, при которой разнонаправленные патологические изменения не приводят к реализации крайних клинических фенотипов тяжелых вариантов течения аллергического ринита и аутоиммунного тиреоидита (рисунок 7).

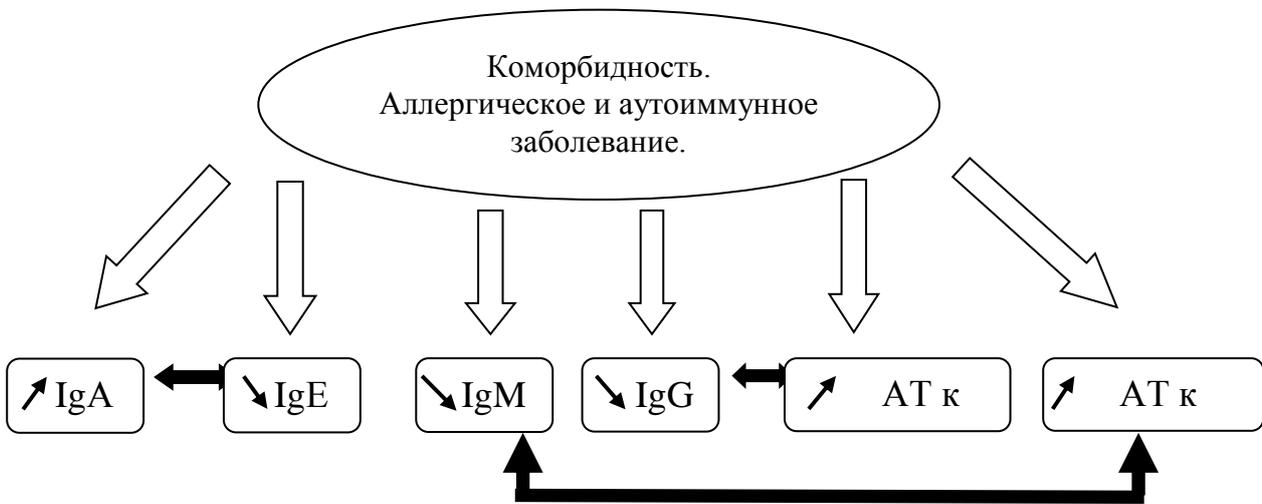


Рисунок 7. Узловые моменты синдрома взаимной нейтрализации (модель синдрома – «специфический патологический процесс – множественный феномен»).

В целом, все эти комплексные многофакторные изменения в системе гуморального звена иммунитета у больных с заболеваниями щитовидной железы имеют разнонаправленный характер, который укладывается в рамки синдрома взаимной нейтрализации. Однако, этот общий дисбаланс системы иммунитета является достаточно хрупким, поскольку на этом фоне имеются все предпосылки для дальнейшего прогрессирования как респираторного аллергоза, так и патологических изменений в щитовидной железе.

Ряд популяционных исследований (Tirosh et al. 2006, Hajdarbegovic et al. 2014) достаточно убедительно и синхронно делают выводы о положительной корреляции между аллергическими заболеваниями (в том числе между аллергическим ринитом) и ревматоидным артритом. Аллергические заболевания рассматриваются как фактор риска возникновения аутоиммунной патологии, обсуждается вопрос взаимного отягощения патологических процессов.

Клинический полиморфизм коморбидных аутоиммунных и аллергических заболеваний обусловлен многофакторностью этих заболеваний, генетическими, молекулярно-биологическими и иммунопатологическими особенностями, что подтверждается различными противоположными результатами популяционных исследований.

На рисунке 8 представлена схема формирования многофакторного синдрома взаимного отягощения применительно к иммуноопосредованной коморбидности, представленной сочетанием ревматоидного артрита и аллергического ринита.

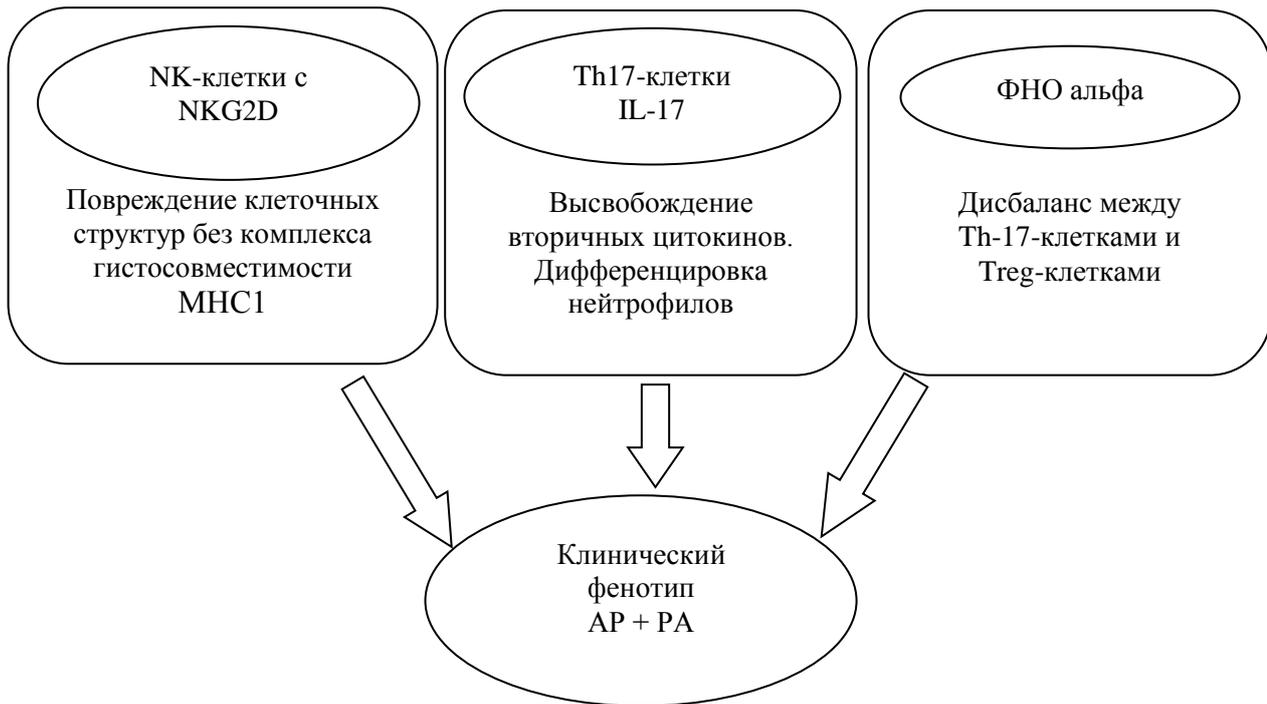


Рисунок 8. Общие элементы синдрома взаимного отягощения при аллергическом рините и ревматоидном артрите (модель синдрома - «множественные патологические процессы – специфический феномен»).

Как уже было показано выше, особенностью характерных для коморбидных заболеваний комплексных многофакторных синдромов является их взаимное влияние, приводящее к синдрому взаимного отягощения.

В условиях сочетания аллергического ринита и респираторных заболеваний верхних дыхательных путей формирование многофакторного синдрома реализуется по нескольким направлениям. Так, повреждение, обусловленное иммунопатологической аллергической реакцией I типа, нарушает эпителиальный барьер и адекватность первичного противовирусного ответа. С другой стороны, прямое повреждающее действие ВЭБ на клетки эпителия и В-лимфоциты активизирует и изменяет течение иммунопатологических реакций. Возрастает чувствительность к антигену и, в этих условиях, для запуска аллергической реакции I типа необходимо меньшее количество аллергена. Проведенная оценка основных комплексных многофакторных синдромов в их взаимосвязи с клиническими проявлениями при конкретных коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях позволяет предложить их рабочую классификацию, унифицирующую информацию о направленности влияния этих синдромов на течение коморбидных заболеваний. В основу предлагаемой рабочей классификации многофакторных синдромов коморбидных иммуноопосредованных заболеваний нами положен принцип дихотомии, в котором логическое разделение на классы строится на основании двух взаимоисключающих понятий (рисунок 9).



Рисунок 9. Классификация комплексных многофакторных синдромов при коморбидных иммуноопосредованных заболеваниях

Как показывает анализ комплексных многофакторных синдромов, при иммуноопосредованных коморбидных заболеваниях они могут реализоваться на всех уровнях пространства континуума (от уровня генома пациентов до уровня клинических проявлений).

При оценке синдромов также необходимо учитывать характер влияния и значимость проводимого лечения на течение коморбидных заболеваний, вплоть до возможности возникновения ятрогенной коморбидности. С точки зрения общего пространства континуума иммуноопосредованных коморбидных заболеваний, терапия этих заболеваний является одной из составляющих этого пространства, эффективность которой оценивается на клиническом уровне. Причем проводимое лечение также может привести как к экзогенному (медикаментозному) синдрому взаимного отягощения (у пациентов с патологией щитовидной железы и аллергическим ринитом), так и, у группы больных с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом, к экзогенному (медикаментозному) синдрому взаимной нейтрализации.

Небольшой, но значимой группой больных с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями, у которых можно оценить возможности узловой (HUB) терапии, являются пациенты с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом. Основным таргетным плеiotропным препаратом у этой группы больных был метотрексат. При обследовании этих боль-

ных было отмечено, что на фоне проводимой терапии метотрексатом у большинства пациентов имело место легкое течение аллергического ринита. Таким образом, терапия метотрексатом успешно решала и тактические «вторичные» задачи рациональной узловой терапии, заключающейся в коррекции сопутствующей патологии. При использовании в качестве узловой (HUB) терапии метотрексата у больных с ревматоидным артритом и аллергическим ринитом немедленная оперативная и тактическая (вторичная) цель достигается за счет реализации противовоспалительных механизмов, которые снижают выраженность повреждения тканей органов мишеней при этих коморбидных габолеваниях. То влияние, которое метотрексат оказывает на иммунопатологические процессы, позволяет также достигать первичной стратегической цели по улучшению общего прогноза течения заболеваний.



Рисунок 10. Плейотропное влияние узловой (HUB) терапии на течение коморбидных аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Как уже было показано, наиболее тяжелое течение аллергического ринита наблюдается у пациентов с респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей. Связано это с синдромом взаимного отягощения, который обусловлен тяжестью течения иммунопатологи-

ческой анафилактической реакции и создаваемыми при этом условиями для длительного нахождения ВЭБ в организме пациентов.

Применение в качестве узловой (HUB) терапии у пациентов с коморбидными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом инозина пранобекса является абсолютно оправданным. У группы больных, получавших узловую (HUB) терапию изопринозином, за 12 месячный период наблюдения статистически достоверно снизилось количество обращений за медицинской помощью как по поводу респираторных инфекций, так и по поводу аллергического ринита. Кроме того, использование изопринозина способствовало нормализации иммунного статуса, в плане выраженности аллергических реакций I типа (снизилось общее число лимфоцитов и понизилось количество IgE, циркулирующего в крови).

Одним из методов лечения, воздействующего на основные звенья патогенеза иммуноопосредованных аллергических заболеваний, который должен быть проанализирован с точки зрения возможностей узловой (HUB) терапии, является аллергенспецифическая терапия (АСИТ). АСИТ оказывает таргетное воздействие на течение иммунопатологических аллергических реакций и имеет узловую направленность. Клинико-иммунологические параллели при АСИТ были прослежены у больных, вошедших в диссертационное исследование. При этом у большинства пациентов была отмечена положительная динамика в характере течения аллергического ринита. Нами также было выявлено, что АСИТ как вариант узловой (HUB) терапии может приводить к нежелательным экзогенным (медикаментозным) синдромам и развитию тирогенной коморбидности, в частности аутоиммунного тиреоидита.

У больных с риском возникновения аутоиммунных заболеваний АСИТ следует проводить с особой осторожностью, а также следует учитывать количество этиологически значимых аллергенов, используемых для лечения.

Считаем, что пациенты с аллергическим ринитом, которым назначается АСИТ, изначально имеют как минимум один фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита в виде дисбаланса иммунной системы, обусловленного гиперпродукцией IgE. У выделенной нами группы пациентов, угрожаемых по развитию аутоиммунного тиреоидита (это пациенты зрелого возраста, как правило, женщины, старше 45 лет, у которых выявлено три и более причинно-значимых аллергенов), представляется абсолютно оправданным в ходе проведения АСИТ проводить детальную оценку тиреоидного статуса, а не ориентироваться только на отсутствие типичных клинических признаков синдромов тиреоидной дисфункции (тиреотоксикоз, гипотиреоз) и отсутствие отягощенного анамнеза по заболеваниям щитовидной железы.

Такие больные требуют особого внимания, как со стороны врача-аллерголога, так и со стороны врача-эндокринолога, поскольку в процессе узлового патогенетического лечения аллергических заболеваний нельзя исключить вероятность снижения функции щитовидной железы с развитием гипотиреоза, который может потребовать целенаправленной коррекции. Предпочтительным является использование не более двух этиологически наиболее значимых аллергенов. При использовании трех и более аллергенов необходим целенаправленный динамический контроль состояния тиреоидного статуса и, при необходимости, уменьшение количества аллергенов, используемых для аллергенспецифической терапии. При выявлении достоверного увеличения уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе возможно завершение АСИТ и проведение дальнейшего лечения пациентов в рамках базисной терапии.

Выводы

1. Проведение аналитического научного исследования (систематического обзора) доказало возможность и целесообразность использования в качестве заболевания - модели коморбидной иммуноопосредованной патологии у пациентов терапевтического профиля аллергического ринита.

2. Основными особенностями, характеризующими сочетание у пациентов двух иммуноопосредованных заболеваний (аллергического ринита и тиреоидной патологии), явились подтвержденные корреляционные связи между уровнями неспецифических показателей активации иммунной системы (иммуноглобулины классов А,М,Г) и специфических показателей активации аутоиммунитета (антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе), а именно, положительная прямая корреляция высокой степени (0,87) между уровнем IgA и Ат к ТПО и отрицательная обратная связь (-0,5) между уровнем IgM и уровнем Ат к ТГ у пациентов с АИТ без нарушения функции, а также положительная прямая корреляция средней степени (0,61) между уровнем IgA и суммарным количеством иммуноглобулинов всех классов (IgA, IgM, IgG) и Ат к ТГ и отрицательная обратная связь (-0,63) между уровнем IgG и уровнем Ат к ТПО у пациентов с АИТ, гипотиреозом.

3. Среди пациентов с сочетанием двух иммуноопосредованных заболеваний (аллергического ринита и тиреоидной патологии) отмечено наличие значимых и статистически достоверных различий уровня антител к ТГ и ТПО в разных возрастных группах. У пациентов молодого возраста значение Ат к ТГ составило 1,1 (0,7-1,4) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 4,5 (3,7-5,0) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$); у пациентов молодого возраста значение Ат к ТПО составило 5,6 (4,6-6,3) МЕ/мл, у лиц зрелого возраста – 8,4 (7,2-8,9) МЕ/мл (U-критерий 0, $p < 0,05$).

4. Назначение пациентам с сочетанием двух иммуноопосредованных заболеваний (аллергического ринита и тиреоидной патологии) АСИТ может оказать значимое влияние на тиреоидный статус – отмечено влияние АСИТ на динамику ТТГ, а также на уровень Ат к ТГ и Ат к ТПО. Увеличение уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе находится в прямой зависимости от количества аллергенов, используемых для АСИТ. В случае применения трех этиологически значимых аллергенов было отмечено статистически достоверное (H-критерий – 9,3, $p < 0,05$) увеличение уровня антител к тиреоглобулину до 29,1 (20-57). Также необходимо отметить, что примерно у трети больных (36 % $n = 27$ из 76) этот показатель превышал верхнюю границу нормы.

5. Основной мерой профилактики прогрессирования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в условиях патогенетического лечения сопутствующей иммуноопосредованной патологии является снижение аллергенной нагрузки (использование не более двух аллергенов) и мониторинг параметров тиреоидного статуса.

6. При первичном обследовании больных, направляемых в специализированную клинику-диагностическую поликлинику смежными специалистами, проведение патогенетического лечения возможно у большинства пациентов (86 %, $n = 841$ из 982). Однако у 14 % больных ($n = 141$ из 982) с ревматоидным артритом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и крапивницей, ассоциированной с наличием хеликобактерной инфекции, определяются абсолютные противопоказания для проведения АСИТ в полном объеме, что ограничивает возможности лечения рамками базисной терапии.

7. Эффективность стандартной базисной фармакотерапии аллергического ринита с использованием топического кортикостероидного и системного антигистаминного препарата последнего поколения в условиях наличия противопоказаний для назначения АСИТ подтверждается уменьшением количества больных со средне-тяжёлым вариантом течения с 70 % (n=49 из 70) до 52 % (n=34 из 65) и возрастанием количества пациентов с легким вариантом течения заболевания с 30 % (n=21 из 70) до 48 % (n=31 из 65) ($p<0,05$), уменьшением значения по шкале TNSS с $1,1 \pm 0,12$ до $0,81 \pm 0,08$ ($t=2,01$, $p<0,05$), а также достоверным уменьшением количества обращений за медицинской помощью с жалобами на проявления аллергического ринита с $3,4 \pm 1,1$ до $0,9 \pm 0,3$ ($p<0,05$) в группе сравнения.

8. В группе пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью в виде сочетания ревматоидного артрита и аллергического ринита отмечается достоверно большее количество пациентов с легким течением ринита - 30 % (n=21 из 70) против 2 % (n=21 из 982) в группе сравнения ($X^2 136,41$, $p<0,05$). Данный факт может объясняться системным иммуносупрессивным действием препаратов, используемых в лечении ревматоидного артрита. Таким образом, назначение пациентам с иммуноопосредованной патологией базисной терапии основного заболевания улучшает течение аллергического ринита и может являться примером «позитивной» узловой Hub-терапии (воздействие на одно заболевание улучшает течение другого патологического состояния).

9. Фенотип пациента, страдающего коморбидной патологией, представленной сочетанием респираторного заболевания верхних дыхательных путей, ассоциированного с Эпштейн-Барр вирусной инфекцией, и аллергического ринита, клинически характеризуется достоверно более тяжёлым течением аллергического ринита (тяжелый ринит отмечен в 59% наблюдений (n=25 из 43) в группе коморбидных пациентов против 38% (n=372 из 982) в основной группе (различия значимы, $X^2 = 5,51$, $p<0,05$); более выраженной реактивностью кожи при проведении кожных специфических проб ($4 \pm 0,8$ «креста» против $2,1 \pm 0,3$ «креста» в контрольной группе), более значимыми изменениями лабораторных показателей, характеризующих иммунопатологическую направленность патологического процесса.

10. Основными лабораторными маркерами, характеризующими сочетание аллергического ринита и ринофарингита, ассоциированного с ВЭБ-инфекцией, являются достоверное увеличение количества лимфоцитов крови - 9890,9 кл/мкл против 4981 кл/мкл ($p<0,05$), преимущественно за счёт CD16+ и CD22+ с достоверным же увеличением количества CD22+-лимфоцитов - 1005 кл/мкл против 603 кл/мкл ($p<0,05$); круглогодичная эозинофилия в сочетании с существенным увеличением уровня ЕСР – до 45,5 против 36,6 нг/мл, $p<0,05$ и достоверное повышение уровня IgE общего - 202,25 против 150,3 МЕ/мл ($p<0,05$).

11. Курсовое назначение препарата инозин пранобекс, помимо непосредственного воздействия на этиологическую составляющую (элиминация ВЭБ, подтвержденная методом ПЦР) позволяет воздействовать на большинство вышеуказанных маркеров коморбидного патологического процесса. Так, после курса лечения наблюдается значимое уменьшение уровня лимфоцитов крови по сравнению с исходными значениями (3563,4 кл/мкл и 7535 кл/мкл соответственно, $p<0,05$), а также по сравнению с показателем уровня лимфоцитов в группе пациентов, не получавших лечение изопринозином (3563,4 кл/мкл против 5367, $p<0,05$); уменьшение уровня эозинофилии до 5,48, $p<0,05$, и уровня ЕСР - 28,8 нг/мл против 45,5 нг/мл до начала лечения, $p<0,05$; уменьшение уровня IgE в основной группе - 137,09 МЕ/мл против 178,15 МЕ/мл ($p<0,05$), а также по сравнению с показателем уровня IgE в группе пациентов, не полу-

чавших лечение изопринозином (137,09 МЕ/мл против 154,18 МЕ/мл, $p < 0,05$). Таким образом, применение в коррекции данного варианта коморбидности препарата с противовирусным и иммуномодулирующим действием можно расценивать как пример узловой (HUB) терапии.

12. В результате проведения исследования с использованием собственных данных в условиях иммуноопосредованной коморбидности описано формирование комплексных разнонаправленных многофакторных синдромов в широком диапазоне (от взаимного отягощения до взаимной нейтрализации).

13. В изучаемых группах больных показана возможность применения в качестве узловой HUB-терапии базисной терапии ревматоидного артрита в группе коморбидных пациентов с сочетанием РА и АР; комплексной эрадикационной терапии в группе пациентов с крапивницей, ассоциированной с заболеваниями ЖКТ; препаратов инозина пранобекса в группе пациентов с хроническими респираторными вирусными инфекциями.

Практические рекомендации

1. Коморбидный аллергический ринит у пациента с терапевтической патологией необходимо рассматривать как значимое коморбидное заболевание, клиническая картина которого может изменяться под воздействием лечения основного заболевания и лечение которого, в свою очередь, может оказывать существенное влияние на течение основного заболевания.

2. Необходимо обеспечить особое внимание со стороны врача терапевта, эндокринолога, аллерголога, при проведении АСИТ у больных с полисенсibilизацией к различным аллергенам и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы либо риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

3. При проведении аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом с поливалентной сенсibilизацией для профилактики аутоиммунного тиреоидита необходимо контролировать состояние тиреоидного статуса. При повышении уровня определенных показателей тиреоидного статуса, а именно, тиреотропного гормона, антител к тиреоидной пероксидазе, антител к тиреоглобулину выше референсных значений необходимо прекратить проведение аллергенспецифической терапии и использовать базисное лечение без патогенетического воздействия на звенья аллергической реакции.

4. При наличии даже незначительных респираторных жалоб у больных ревматоидным артритом необходимо исключать наличие коморбидного аллергического ринита, поскольку назначение базисной иммуносупрессивной терапии пациентам с ревматоидным артритом может маскировать проявления аллергического ринита. С целью дифференциальной диагностики между внесуставными проявлениями РА и самостоятельным коморбидным аллергическим заболеванием необходимо выполнять риноцитограмму.

5. Для улучшения результатов лечения больных с респираторными вирусными заболеваниями верхних дыхательных путей и аллергическим ринитом общепринятые схемы лечения заболевания целесообразно дополнять назначением комплексных препаратов с иммуномодулирующим и противовирусным механизмом действия (инозин пранобекс).

6. При лечении аллергического ринита в условиях иммуноопосредованной коморбидности предпочтительным методом терапии является АСИТ. Противопоказаниям к проведению патогенетического лечения определяются у пациентов с ревматоидным артритом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и крапивницей ассоциированной с хеликобактерной инфекцией.

7. Необходимо как можно раньше начинать диагностику и лечение синтропных заболеваний у пациентов молодого возраста, поскольку дальнейшая реализация клинических фенотипов этих комплексных синдромов делает возможным переход коморбидности на более «тяжелый» уровень.

8. При выборе лечебной тактики в условиях иммуноопосредованной коморбидности следует учитывать возможность как позитивного, так и негативного воздействия медикаментозной терапии на течение иммуноопосредованных коморбидных заболеваний.

Список публикаций

1. Изучение сочетаний различных нозологических форм у пациентов с заболеваниями щитовидной железы / А.А. Панина, Б.Ю. Гумилевский // В сборнике: Сборник трудов VI Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2011. - С.166.

2. Особенности иммунного статуса больных поллинозом в разные сезоны года / А.А. Панина, Б. Ю. Гумилевский // Аллергология и иммунология. - 2011. - Т. 12 - №2 - С. 3.

3. Особенности гуморального иммунитета у больных с тиреоидной патологией / А.А. Панина, Э.Б. Белан, А.В. Триголосова // В сборнике: Материалы XI межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ. - 2013.- С.48.

4. **Исследование некоторых параметров иммунного и тиреоидного статуса больных поллинозом в период ремиссии / Б.Ю. Гумилевский, Э.Б. Белан, А.А. Панина, Е.Л. Рудобаба // Российский аллергологический журнал. - 2013. - №2. - Ч.2. - С.74.**

5. Корреляционные связи между некоторыми показателями тиреоидного и иммунного статуса пациентов с диффузным токсическим зобом / А.А. Панина // В сборнике: Сборник материалов VIII Национального конгресса терапевтов. - 2013. - С.222.

6. **Эффективность барьерных методов в лечении сезонного аллергического ринита / Э.Б. Белан, Е.Л. Рудобаба, А.А. Панина, Т.Л. Садчикова, П.П. Несмиянов // Доктор.Ру. - 2013. - № 4 (82). - С. 10-16.**

7. Изучение тиреоидного статуса пациентов, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию / А.А. Панина, Э.Б. Белан, С.И. Генералова // Аллергология и иммунология. - 2013. - Т. 14. - №3. -С.187

8. **Аллергенспецифическая иммунотерапия как фактор риска развития патологии щитовидной железы / А.А. Панина, Э.Б. Белан, С.И. Генералова, Е.Л. Рудобаба //Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - №2. - С.132.**

9. Влияние некоторых перинатальных инфекций на риск развития атопического дерматита у детей раннего возраста / Э.Б. Белан, Л.К. Гавриков, А.С. Касьянова, Т.Л. Садчикова,

А.А. Панина // В сборнике: Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы. Труды Международного форума. - 2014. - С. 35-36.

10. Влияние поливалентной аллергенспецифической иммунотерапии на развитие бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А.Панина, Е.Л. Рудобаба // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 3 (51). - С. 83-84.

11. Динамика показателей функции щитовидной железы в процессе проведения начального курса аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) / *А.А. Панина*, Э. Б. Белан, С.И. Генералова // В сборнике: «Человек и лекарство 2014», сборник материалов Конгресса, тезисы докладов. - 2014. - С.88

12. Исследование некоторых параметров противоиnфекционного иммунитета у больных узловым зобом / А.А. Панина, Э.Б. Белан, К.В. Березовская // Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - №3. - С.215.

13. Клинико-иммунологические особенности рецидивирующего назофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией, у детей / С.Н. Иванюк, Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, *А.А. Панина* // В сборнике: Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы. Труды Международного форума. - 2014. - С. 92-93.

14. Особенности персистенции Эпштейн-Барр-вирусной инфекции у пациентов со структурными изменениями щитовидной железы / *А.А. Панина*, Э. Б. Белан // В сборнике: Сборник трудов IX Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2014. - С.151.

15. Особенности гуморального противоиnфекционного иммунитета при узловом зобе / А.А. Панина, Э.Б. Белан // Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - №4. - С.298.

16. Пренатальные факторы риска атопического дерматита у детей в зависимости от наличия аллергических заболеваний у матери / Э.Б. Белан, А.С.Гавриков, А.А, Касьянова, А.А. Панина, М.В. Гутов, Т.Л. Садчикова // Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - № 1. - С. 41-42.

17. Превалин в лечении сезонного аллергического ринита Э.Б. Белан, Е.Л. Рудобаба, А.А. Панина, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова // Фарматека. – 2014. - № 6-2. - С. 8-11.

18. Пути развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, *А.А.Панина* // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 6. - № 67. - С. 75-79.

19. Роль динамики некоторых биомаркеров аллергического воспаления в прогнозе эффективности аллерген-специфической иммунотерапии / Т.Л. Садчикова, Э.Б. Белан, А.А. Панина, А.А. Желтова, Е.Л. Рудобаба // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 4 (52). - С. 65-67.

20. Частота определения специфических IgE к некоторым аллергенам у взрослых больных с пищевой непереносимостью / Г.А. Костандян, Э.Б.Белан, М.В. Леглер, *А.А. Панина* // В сборнике: Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы. Труды Международного форума. - 2014. - С. 112-113.

21. Изучение спектра сенсibilизации больных аллергическим ринитом по данным лабораторного исследования уровня специфического иммуноглобулина Е / *А.А. Панина* // *Терапия. Сборник трудов X Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2015. - №5. - С.121.*
22. Некоторые аспекты коморбидности пациентов с аллергическим ринитом / *А.А. Панина, Э.Б. Белан* // *Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17. - № 8. - С. 105.*
23. Оптимизация терапии рецидивирующего ринофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна-Барр, у детей / *Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, Ю.А. Малдаева, А.И. Садчикова* // *Фарматека. - 2015. - № 14 (307). - С. 63-66*
24. Особенности персистенции герпесвирусной инфекции у больных аллергическим ринитом / *А.А. Панина, Э.Б. Белан, Ю.Е. Скрипка* // В сборнике: «Человек и лекарство 2015», сборник материалов Конгресса, тезисы докладов. - 2015. - С.244.
25. Особенности иммунного статуса детей с рецидивирующим ринофарингитом, ассоциированным с вирусом эпштейн-барр / *Ю.А. Малдаева, Э.Б. Белан, А.А. Панина, Н.А.Морозова* // В сборнике: Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - С. 283-284.
26. Особенности иммунного статуса детей при ассоциации аллергического ринита и Эпштейн-Барр вирусной инфекции / *А.А. Желтова, Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, Е.В. Тибирькова, А.М. Доценко, А.А. Панина* // *Российский иммунологический журнал. - 2016. - Т. 10(19). - № 2-1. - С. 285-287.*
27. Распространенность аллергического ринита у дошкольников Волгограда / *Т.Л. Садчикова, Э.Б. Белан, А.А. Желтова, А.А. Панина, А.И. Садчикова* // *Российский аллергологический журнал. - 2016. - № 3-2. - С. 30-31.*
28. Рецидивирующий ринофарингит у детей: некоторые этиопатогенетические особенности и оптимизации терапии / *Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, А.А.Панина, А.И.Садчикова* // *Российский иммунологический журнал. - 2016. - Т. 10(19). - № 2-1. - С. 400-401.*
29. Фетоплацентарная недостаточность как фактор риска атопического дерматита у детей раннего возраста / *Э.Б. Белан, А.С. Касьянова, Т.Л. Садчикова, А.А.Панина, А.И.Садчикова* // *Российский аллергологический журнал. - 2016. - № S1. - С. 21-23.*
30. Частота выявления аллерген специфических IgE у взрослых с пищевой аллергией / *Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан, М.В. Леглер, Т.Л.Садчикова, А.А. Панина, С.А. Осипов* // *Российский аллергологический журнал. - 2016. - № S1. - С. 35-37.*
31. Динамика сывороточного уровня интерлейкина-8 и gantes на ранних сроках аллерген-специфической иммунотерапии при поливалентной сенсibilизации / *Э.Б.Белан, Т.Л.Садчикова, А.А.Панина, А.А.Желтова* // *Аллергология и иммунология. – 2016. – Т.17. - №4. – С.248.*

32. К возможности прогноза эффективности аллергенспецифической терапии / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, А.А. Панина, А.И. Садчикова // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т.17. - №2. – С.123.
33. Особенности иммунного статуса у детей раннего возраста с герпетическим ринофарингитом / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Желтова, А.А. Панина, Е.В. Тибирькова, Л.И. Инина // Российский аллергологический журнал, - 2017. – Т.14. - №5. - С.16-17.
34. Особенности формирования аутоиммунитета у больных с тиреоидной патологией / А.А. Панина, Э.Б. Белан // Научно-практическая ревматология. - 2017. – Т.55. - №52 - С.18.
35. Лабораторное обследование пациентов терапевтического профиля в условиях централизации терапевтической службы региона / А.А. Панина, А.А. Воронков // В сборнике: Сборник трудов XII Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2017. - С.103-104.
36. Состояние моноцитарно-макрофагального звена на ранних сроках аллергенспецифической иммунотерапии при поливалентной сенсibilизации / Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Желтова А.А., Панина А.А. // Аллергология и иммунология. - 2017. - Т. 18. - № 4. - С. 231-233.
37. Сравнительная эффективность методов диагностики аллергии к амоксициллину / Садчикова Т.Л., Белан Э.Б., Кляусов А.С., Давыдова Н.В., Панина А.А. // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т.12(21). - №4. – С.610-612.
38. Оценка особенностей течения аллергического ринита у больных ревматоидным артритом / Панина А.А., Рудобаба Е.Л. // Научно-практическая ревматология. - 2018. – Т.56. - №353. - С.29.
39. Влияние хеликобактерной инфекции на течение аллергических заболеваний / А.А. Панина // В сборнике: Сборник трудов XIII Национального конгресса терапевтов, Москва. - 2018. - С.104-105.
40. Прогноз эффективности аллерген-специфической иммунотерапии на основании динамики провоспалительных цитокинов на ранних этапах лечения / Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Тибирькова Е.В., Желтова А.А., Панина А.А., Кляусов А.С. // Российский аллергологический журнал. - 2019. - Т. 16. - № 1. - С. 32-34.
41. Синдром взаимного отягощения при персистирующей вирусной инфекции верхних дыхательных путей и аллергическом рините // Панина А.А., Белан Э.Б. // Российский аллергологический журнал. - 2019. - Т. 16. - № 5. - С. 120-122.
42. Взаимосвязь IL-10 с показателями гемограммы при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Панина А.А., Мязин Р.Г. // В сборнике: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2019 г. – 2019. - С.98.
43. Оценка частоты встречаемости хронических респираторных вирусных инфекций у больных аллергическим ринитом / Панина А.А., Белан Э.Б., Рудобаба Е.Л., Шушкова И.Г., Павловская В.Н. // В сборнике: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгрес-

са с международным участием «Боткинские чтения» под редакцией: академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимова Е.А. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С.208.

44. Особенности иммунного статуса пациентов с сочетанием аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Доценко А.М., Рудобаба Е.Л., Панина А.А., Мязин Р.Г. // Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. – 2020. - №1 (73). – С.55-58.

45. Особенности пыльцевой сенсибилизации при коморбидности сезонного аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., Панина А.А., Садчикова Т.Л., Кляусов А.С.// Российский аллергологический журнал. - 2020. - Т.17. - №3. – С.57-63.

46. Роль интерлейкина-6 как маркера системной воспалительной реакции / Панина А.А., Воронков А.А., Павловская В.Н., Шушкова И.Г. // Терапия. Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов, Москва – 2020. –№5. - С.62-63.

47. Оценка результатов лечения осложнений мочекаменной болезни у больных с COVID-19 / Панин С.И., Быков А.В., Доронин А.Б., Кузнецов А.А., Щелков С.В., Панина А.А., Морозов Е.А., Карпенко С.В. //Новости хирургии. - 2021. - Т. 29. - № 3. - С. 318-325.

48. Сопоставимость диагностических методов в оценке этиологической составляющей респираторной аллергии / Панина А.А., Белан Э.Б., Шушкова И.Г., Лютая Е.Д. // Вестник Волгоградского Государственного медицинского университета. – 2021. №3(79). – С.73-78.

Панина Анна Александровна

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

3.1.18. – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград - 2022

Подписано в печать _____

Формат 60X84/16. Тираж 100 экз.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 2,0

Тираж 120 экз. Заказ №

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл.Павших борцов,1.