

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК

:616.514ПК:А

61 К39/395,

А61 Р 37/02

Каримов Наркозы Кабдрахманович

**ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
РИНИТА У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ И
ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

7М10102-«Медицина»

**Диссертация на присуждение академической степени
магистра медицинских наук**

**Научный руководитель: профессор д.м.н. Розенсон Рафаил
Иосифович**

**Научный консультант: профессор д.м.н. Моренко Марина
Алексеевна**

Официальный оппонент: профессор д.м.н. Галич Борис Викторович

Нур-Султан 2021

Приложение 5

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. Обзор литературы.....	10
1.1 Особенности сезонного аллергического ринита в Республике Казахстан.....	10
1.1.1 Медикаментозные риниты, как осложнение хронических аллергических ринитов.....	13
1.1.2 Физиотерапевтические методы лечения аллергических ринитов.....	19
2. Дизайн исследования.....	22
3. Материалы и методы исследования.....	23
3.1 Общая характеристика лиц, вовлеченных в исследование. Критерии диагностики сезонного аллергического и медикаментозного ринитов.....	
3.2 Методы обследования пациентов, вошедших в исследование.....	
3.2.1. Аллергологические методы обследования.....	
3.2.2. Иммунологические методы обследования.....	
3.3 Характеристика проводимых методов лечения больных сезонным аллергическим ринитом	
3.3.1 Методика применения базисной терапии у больных сезонным аллергическим ринитом, осложненным медикаментозным ринитом (флутиказона пропионат, олопатадин, левоцетиризин).....	

Нормативные ссылки

1. Хельсинская декларация. Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей в качестве субъекта. (Принята Хельсинки 1964 г., пересмотрена Токио, 1975 г., Венеция 1983 г., Гонконг, 1989 г.)
2. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (ETSN 1644.04.97)
3. О внесении изменений и дополнения в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 31 июля 2012 года № 513 «Об утверждении Инструкции по внедрению технологий высокоспециализированной медицинской помощи»
4. Руководство по проведению добросовестных клинических исследований. Русская версия. 06.01.97
5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 апреля 2018 года №142 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований, а также требований к доклиническим и клиническим базам»

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В магистерской диссертации использованы следующие термины с соответствующими определениями:

- **Аллергия**- реакция иммунной системы, которая вызывается аллергенами, связана с Ig E.
- **Аллерген**-вещество, обычно белок, которое вызывает Ig E связанный ответ с клиническими симптомами.
- **Аллергический ринит** - воспалительное заболевание, проявляющееся комплексом симптомов в виде насморка с заложенностью носа, чиханием, зудом, ринореей, отёком слизистой оболочки носа.
- **Антиген** - любое вещество, которое может стимулировать продукцию антител в организме и специфически взаимодействовать с ними.
- **Антитело** - также известное как иммуноглобулин Ig, представляет собой большой Y-образный белок, вырабатываемый в основном плазматическими клетками, который используется иммунной системой для нейтрализации патогенных микроорганизмов, таких как патогенные бактерии и вирусы.
- **Атопический дерматит** - также известный как атопическая экзема, является типом воспаления кожи (дерматит), который приводит к зудящей, красной, отечной и потрескавшейся коже. Хотя это состояние может возникнуть в любом возрасте, оно обычно начинается в детстве с изменением степени тяжести с годами.
- **IgE** - иммуноглобулин с молекулярной массой около 190000, который обычно существует в форме мономера и составляет примерно 0,0005% от общего содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Примечание: Ig E высокоаффинно связывается с рецепторами FcεR1, в основном экспрессируемыми на тучных клетках и базофилах, низкоаффинно – с рецепторами FcεR2, экспрессируемыми на ряде других клеток. IgE опосредует продукцию и высвобождение вазоактивных медиаторов после связывания с аллергеном.

- **Total nasal symptom scores (TNSS)-**

общая оценка назальных симптомов

- **Гистамин** - является органическим азотистым соединением, участвующим в местных иммунных реакциях, а также регулирующим физиологическую функцию в кишечнике и действующим в качестве нейротрансмиттера для головного, спинного мозга и матки. Гистамин участвует в воспалительной реакции и играет центральную роль в качестве медиатора зуда. Как часть иммунного ответа на чужеродные патогены, гистамин вырабатывается базофилами и тучными клетками, обнаруженными в соседних соединительных тканях. Гистамин увеличивает проницаемость капилляров для лейкоцитов и некоторых белков, что позволяет им вовлекать патогены в инфицированные ткани.

- **Медикаментозный ринит** — это хроническое воспаление носа, вызванное обильным и частым применением лекарственных веществ группы вазоконстрикторов (сосудосуживающие препараты или деконгестанты).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АР – аллергический ринит

АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

ГКС — глюкокортикостероиды

МР – медикаментозный ринит

ИнГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КП – кожные проявления

РКС – риноконъюнктивальный синдром

САР – сезонный аллергический ринит

Н1АГ – Н1 антигистаминные препараты

ЕААСИ– Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

RQLQ – опросник для оценки качества жизни больных с ринитом (Rhinitis Quality of Life Questionnaire)

GA2EN – Европейское сообщество по аллергии и астме

TNSS – общая оценка назальных симптомов (Total Nasal Symptom Score)

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия частота сезонного аллергического ринита (САР) в Республике Казахстан постепенно нарастала, и по некоторым данным, достигла 15-20% в разных регионах страны. Отсутствие системы диспансерного наблюдения в государственном масштабе является причиной того что многие больные с САР не выявляются своевременно, занимаются самолечением или обращаются к специалистам альтернативной медицины, получая вместо советов по элиминации, ингаляционных глюкокортикостероидов (ИнГКС) и антигистаминной терапии лечение биодобавками, иглорефлексотерапию, гомеопатию, а иногда даже системное введение пролонгированных глюкокортикостероидов (ГКС) в виде кенолога или дипроспана. Для облегчения состояния ряд больных начинают пользоваться длительно действующими ингаляционными сосудосуживающими препаратами что во многих случаях осложняется формированием медикаментозного ринита (МР), существенно утяжеляя состояние пациентов.

Методы лечения МР в литературе включают в себя отмену сосудосуживающих препаратов и назначение ИнГКС. Однако, во многих случаях такое лечение является не эффективным. Все вышеизложенное послужило основанием для выбора нами направления собственных исследований.

Цель: повышение эффективности лечения больных медикаментозным ринитом, осложнившим клиническое течение поллиноза, путем сочетанного применения ИнГКС и лазерного облучения инфракрасного спектра.

Задачи:

- 1) Сравнить клинические особенности и тяжесть течения САР у детей и взрослых в доковидный и интраковидный периоды (2019 и 2020 годы).
- 2) Сравнить частоту формирования медикаментозного ринита при поллинозе у взрослых и детей в 2019 и 2020 годах.
- 3) Разработать метод лечения больных медикаментозным ринитом

путем сочетанного применения ИнГКС и ринофототерапии.

4) Провести сравнение эффективности сочетанного применения ИнГКС и ринофототерапии и изолированного ИнГКС у больных медикаментозным ринитом осложняющим течение поллиноза.

Научная новизна

1) Впервые установлена частота формирования МР у больных САР в Республике Казахстан.

2) Впервые предложено сочетанное применение ИнГКС и ринофототерапии больным МР.

3) Впервые установлено преимущество сочетанного применения ИнГКС и ринофототерапии по степени тяжести и по показателям качества жизни.

Практическая значимость

Установлено что назначение назального лазера инфракрасного облучения с периодичностью 3 раза в неделю по 300 секунд на 2 недели, повышает качество жизни больных поллинозом осложненным МР по сравнению с изолированным применением ИнГКС.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ОСОБЕННОСТИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

После достаточно бурного нарастания частоты аллергических ринитов, которая выросла с 3-5% в 60-70 годах прошлого века до 20-30% к началу 21 века, этот рост относительно стабилизировался на отметке 20-40% в разных странах мира [1,2]. Согласно последним определениям международных консенсусных документов, аллергический ринит-это заболевание слизистой оболочки полости носа, в основе которого лежит опосредованное причинно-значимым аллергеном аллергическое воспаление, которое в клинической практике проявляется следующими четырьмя обязательными симптомами: ринореей, непроходимостью носовых ходов(назальной обструкции), зудом в полости носа и чиханием [3,4]. В динамике наблюдения с различной частотой может возникать anosmia [5,6].

Особенностью сезонного аллергического ринита является именно то, что симптомы заболевания проявляются в одно и тоже время года [7,8]. Это связано с повторяющимися в данном климатическом регионе сроками цветения аллергенных растений, а иногда и с сопутствующими сроками вегетации спор плесневых грибов [9]. Именно поэтому отмечаются настолько выраженные особенности сезонного аллергического ринита в зависимости от климато-географических особенностей региона[10-11].

В течение последних двух лет, особенно в 2020 году, было опубликовано значительное число национальных согласительных документов в виде протоколов и стандартов лечения(guidelines) во многих странах мира [3,12]. В подавляющем большинстве этих документов классификация аллергического ринита основана на учете основополагающих моментов: длительности проявлений, их тяжести, снижения качества жизни больного [13]. В связи с этим в настоящее время принято выделять по длительности проявлений интермиттирующий и персистирующий аллергические риниты, а по

выраженности симптомов и по степени ухудшения качества жизни - риниты легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Кроме того, в большинстве последних консенсусных документов выделяют еще и эпизодические аллергические риниты, частота которых определяется фактом контакта с причинным фактором, а интервалы между проявлениями могут составлять десятилетия [3,14]. Например, такие закономерности могут иметь место, если отмечается сенсбилизация на редко встречающееся животное вроде шиншиллы [15].

По данным исследований, проведенных в Республике Казахстан, наиболее высокая распространенность сезонного аллергического ринита отмечается в южных регионах страны, в которых не только преобладают среднетяжёлые и тяжёлые формы заболевания, но и отмечаются достаточно частые сочетания аллергического ринита с пыльцевой бронхиальной астмой [16-18].

Вместе с тем, в каждом регионе имеются и свои особенности. Так, по мнению отдельных исследователей, проводивших работы по изучению сезонного аллергического ринита в Восточном Казахстане, на их течение в этом регионе оказывали влияние не только климато-географические особенности, но и преобладание вредных факторов бериллиевого, титано-магниевого и цинкового производства, а также высокоразвитая химическая промышленность и птицеводство [19,20].

Аналогичным образом, на особенности аллергических заболеваний в Семипалатинском регионе существенное влияние оказывало и продолжает оказывать проведение неоднократных испытаний ядерного оружия в непосредственной близости от мест проживания сотен тысяч жителей данной местности [21].

В Республике Казахстан отмечается четкое разделение сезона цветения аллергенных растений на три периода. Однако, в связи с огромными территориями страны, включая не только ее протяженность почти на 3000 км с запада на восток и почти 2000 км с юга на север, в каждом регионе

отмечаются свои сроки цветения. Так, если в Южно-Казахстанской области сезон цветения деревьев начинается в конце марта или в начале апреля, то в северных регионах это начало может сдвинуться на конец апреля – начало мая [18]. Напротив, если в северных регионах нашей страны окончание сезона цветения приходится, как правило, на середину сентября, то в южных оно может затягиваться и до конца октября [17].

При этом в Республике Казахстан первый период поллинии отчётливо "древесный", с преобладанием берёзы, тополя, клёна, ольхи, лещины в северных регионах, и с добавлением карагача, дуба и ещё нескольких видов деревьев в южных регионах. Второй период цветения аллергенных растений связан с цветением злаковых трав [19]. На большей части территории страны он отмечается с конца мая до середины июля - начала августа. В это время цветут ежа сборная, тимофеевка, овсяница, пырей, культурные злаки [17].

Вместе с тем, в нашей стране наиболее выраженным и неблагоприятным для пациентов является третий период поллинии, который начинается с середины июля и может продлиться до конца октября и даже начала ноября в некоторых южных регионах [20,21]. Он связан в основном с цветением различных видов полыней, число которых, по некоторым наиболее современным данным, может достигать до 200 разновидностей [22]. Таким образом, именно полынная сенсibilизация, как правило, в сочетании с сенсibilизацией к другим сорным травам, является в нашей стране преобладающей среди всех видов сенсibilизации. Чрезвычайно высокая степень сенсibilизации к пыльцевым аллергенам, отмечающаяся у больных сезонным аллергическим ринитом в нашей стране, нередко достигает при титровании 10^{-11} и 10^{-12} степени по сравнению 10^{-6} - 10^{-7} степени во многих регионах Российской Федерации [23].

Такая высокая степень сенсibilизации является причинным фактором тяжёлых форм сезонного аллергического ринита, сочетающихся с пыльцевой астмой и экстрареспираторными проявлениями, включая крапивницу, ангионевротический отек, и вплоть до пыльцевой анафилаксии [24].

Несмотря на появление все более эффективных видов современного лечения аллергических ринитов, даже они при тяжёлых формах течения этого заболевания неспособны достаточно эффективно контролировать все симптомы [25]. Из-за этого некоторые пациенты обращаются к альтернативным методам лечения вроде гомеопатии, иглорефлексотерапии, гирудотерапии и так далее [26]. Некоторые прибегают к системному применению пролонгированных глюкокортикостероидов вроде дипроспана, что неизбежно приводит к целому ряду неблагоприятных побочных эффектов [27].

Вместе с тем, не так уже редко больные с сезонным аллергическим ринитом просто длительно используют сосудосуживающие препараты, что во многих случаях приводит к формированию осложнений в виде медикаментозного ринита [28].

1.2. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ РИНИТЫ, КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ

Согласно современным представлениям, медикаментозный ринит - это химическое повреждение слизистой оболочки полости носа, развивающееся, как правило, при использовании более 4 раз в день при длительности более 3 недель (по инструкции, не дольше 5-7 дней) [29].

С патологоанатомической точки зрения подобное применение, достигающее некоторых пациентов полутора или даже 2 месяцев, может быть причиной возникновения плоскоклеточной метаплазии, железистой гиперплазии, а также расширения кровеносных сосудов слизистой [30]. При этом формируется так называемый «порочный сосудистый круг», суть которого заключается в том, что через несколько часов как бы положительного эффекта от местного применения альфа-адреномиметиков у пациентов развивается реактивная гиперемия [31]. Такое явление избыточного кровоснабжения патологически изменённой слизистой в ещё большей степени способствует развитию реактивной гиперемии, а это, в свою очередь, является

побудительным мотивом для всё более частого применения сосудосуживающих препаратов [32]. Так и происходит замыкание порочного круга.

Согласно современному определению, медикаментозный ринит (rhinitis medicamentosa)- это лекарственно обусловленная неаллергическая форма ринита, при которой слизистая полости носа повреждена вследствие либо избыточного, либо неправильного использования назальных деконгестантов[33].

В настоящее время эти препараты- назальные деконгестанты- используются в клинической медицине уже в течение 134 лет, так как первый описанный препарат был изолирован из травы ma huang ещё в 1887 году[32]. В последующем его идентифицировали, как эфедрин, и стали применять в виде ингаляции, капель и мазей[33]. Первое описание побочных эффектов применения эфедрина состоялось 90 лет назад [31]. Ещё через 13 лет, в 1994 году, появилось понятие «синдрома рикошета» впервые описанного Файнбергом у больных, длительно принявших сосудосуживающие капли в нос, а затем решивших отказаться от их применения[32]. Ещё через два года, в 1946 году, это состояние получило современное название- медикаментозный ринит[33]. Затем, в течение долгих десятилетий научная медицинская литература представлена при описании этого состояния лишь изложением отдельных истории болезней, либо описанием отмеченных при этом гистологических изменений [34]. Интересно также то, что если первоначально «синдром рикошета» был связан лишь с описанием случаев ухудшения после длительного применения сосудосуживающих капель, то в последующем описано аналогичное проявление уже при использовании пероральных антагонистов β - адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, оральных контрацептивов и некоторых антигипертензивных препаратов[35-36].

Сложность выделения основного «повинного механизма» явилась причиной того, что уже в 1952 году появилась необходимость разработать первые критерии диагностики медикаментозного ринита[37]. Тогда они

включали в себя следующие три компонента: 1) анамнестические сведения о длительном использовании сосудосуживающих капель; 2) постоянная заложенность носа; 3) недостаточное сокращение слизистой при применении сосудосуживающих средств во время обследования пациентов[32].

Один из наиболее важных вопросов при изучении медикаментозного ринита касался сроков его возникновения. Так, одни авторы описывали развитие медикаментозного ринита уже через 3-10 дней после применения местных симпатомиметиков[37], в то время как другие исследователи отрицали появление этого состояния вплоть до 14 недель от начала их использования[36].

До сих пор достаточно точно не известно, с какой частотой развивается МР, и при этом разброс показателей может достигать десятков и более раз. Так, по данным P.Grafetal[35], встречаемость медикаментозных ринитов в США колебалась от 6,7% до 8,5%. Кроме того, в Греции всего лишь за 3 года наблюдения, с 2003 го по 2006 –й годы, был отмечен рост частоты МР с 2,3% до 8,5%[37]. Авторы, изучавшие распространенность МР среди пациентов, больных круглогодичным аллергическим ринитом, отмечали его наличие в 9% случаев [38].

Патогенез МР является предметом пристального внимания как специалистов аллергологов, так и оториноларингологов уже в течение нескольких десятилетий[39]. Авторы углубленно занимавшиеся исследованием МР, подчеркивали, что это очень различающаяся по этиологическим факторам группа состояний, имеющая сходные патогенетические механизмы, а также клинические проявления[32]. Вместе с тем, общепринятого в мировой практике определения МР, и каких-либо стандартов его лечения пока не опубликовано.

В настоящее время весьма достоверно установлено, что, вне какой-либо зависимости от этиологического фактора, обусловившего возникновение МР, одним из наиболее важных механизмов его патогенеза являются вазомоторные изменения в слизистой оболочке полости носа, обусловленные нарушениями регуляции его микрососудов [33]. С патологоанатомической

точки зрения причиной подобных изменений являются наличие особенностей строения микрососудистой сети, по сути состоящей из плотной субэпителиальной сети капилляров с «окошками» в виде фенестр между клетками эндотелия [34]. Благодаря такой структурной организации реализуются механизмы регуляций и переноса питательных веществ, а также увлажнение и очищение вдыхаемого воздуха [35].

При переполнениях кровью емкостных сосудов слизистой объем носовых раковин увеличивается, а просвет носовых ходов, соответственно, уменьшается [30]. Суть любого неинфекционного ринита включая медикаментозный ринит, состоит из периодическом и/или достаточно стойком расширении сосудов слизистой оболочки полости носа, пропитывании ее жидкостью из посткапиллярных венул, что получило название экстравазации [32]. Все это сначала приводит к отеку слизистой оболочки, а далее - к усилению секреции подслизистых желез. Как бы то ни было, до сих пор в клинической повседневной практике для устранения неприятных ощущений, возникающих при этом, используются главным образом сосудосуживающие препараты.

В исследовании авторов, посвященных изучению поводов для назначения назальных деконгестантов длительным курсом, в основном назывались острые и подострые инфекции верхних дыхательных путей, а также аллергические риниты, вазомоторные риниты (в настоящее время переименованные в «идиопатические»), назальный полипоз, анатомические аномалии в виде шипов или искривлений носовой перегородки, травматические повреждения, гормональные причины, а также комбинация вышеперечисленных факторов [37].

Ученые заинтересовались тем, какие лекарственные формы с большей частотой обуславливают возникновение МР- спреи или капли. Проведенное исследование на достаточно репрезентативном материале позволило установить, что частота использования спреев в 2,5 раза превышала таковую в виде капель-65,4% против 25,4%, однако, ряд больных(9,2%) использовали обе формы одновременно [36].

Одним из важных в клинической практике вопросов является минимальная длительность применения сосудосуживающих препаратов, достаточная для возникновения медикаментозного ринита. Исследования показали, что, как правило, при применении короткодействующих сосудосуживающих капель вроде нафазолина минимальный срок формирования МР составил около одного месяца, у 2/3 больных (66,2% в исследовании[37]) он достигал одного года, а средняя продолжительность применения препаратов в этом исследовании у больных от начала регулярного применения сосудосуживающих препаратов до обращения за врачебной помощью достигала 21,4 месяцев[28]. Вместе с тем, с тех пор, как в оториноларингологическую и аллергологическую практику вошли препараты с пролонгированным сосудосуживающим эффектом, длительность периода от назначения капель до развития явных признаков медикаментозного ринита достоверно уменьшилась[31].

Исследования показали существование факторов, усугубляющих формирование МР. В числе этих факторов перечисляются курение, неблагоприятные климатические факторы, домашние и производственные вредности, длительное пребывание в запыленной обстановке, особенно вблизи от чердачных или подвальных помещений [32].

Одним из наиболее сложных вопросов в клинической практике является лечение МР[33]. Большинство исследователей подчеркивали, что в практическом плане наиболее важным является прекращение использования назальных деконгестантов[37]. Именно этот обрыв порочного круга убирает самый важный патогенетический компонент МР в виде хронической стимуляции неспецифических воспалительных процессов слизистой оболочки полости носа и обеспечивает уменьшение тем самым выраженности проявления ринита[33]. Вместе с тем, только этим лечение ограничиваться не может, так как неизбежно возобновление сначала заложенности носа, а затем, как следствие, повторное использование сосудосуживающих препаратов [39].

Поэтому и развивается синдром рикашета, более известный в

англоязычной медицинской литературе, как «rebound-syndrome», заключающийся в усилении назальной обструкции после уменьшения либо дозы, либо частоты применения сосудосуживающих препаратов[40]. Наиболее вероятным механизмом этого феномена считают снижение чувствительности альфа-адренорецепторов к эндогенному норадреналину и к лекарственным средствам сосудосуживающего действия. Побочные эффекты связаны уже с метаболическими процессами, заключающимися в использовании сосудосуживающих веществ, определяющих процессы компенсаторной вазодилатации. А все перечисленное, помимо уже указанных процессов в виде гиперсекреции слизи и отека с заложенностью, сопровождается нарушением мукоцилиарного клиренса и повышенной чувствительностью к воздействию инфекционных агентов[35].

Именно подобная повышенная чувствительность больных, которые уже имели проявления МР и как бы избавились от него, даже к однократному повторному применению сосудосуживающих препаратов, является фактором особенного риска возобновления, то есть рецидива, МР[36].

Наиболее общепринятым препаратами для лечения МР являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) [41]. Ученые установили, что в эксперименте на животных удавалось добиться рефрактерности к сосудосуживающим препаратам благодаря применению ИнГКС[42]. Такие же результаты были получены и в клинике благодаря применению ИнГКС у больных с МР, что позволило добиться у них после отмены сосудосуживающих капель более быстрого, по сравнению с плацебо, снижения отека слизистой оболочки полости носа [40]. В связи с этим было выдвинуто общепринятое в клинической практике в настоящее время положение о том, что применение ИнГКС является одним из наиболее эффективных методов лечения больных МР, воздействовавшим на ключевые механизмы воспалительного процесса, послужившего основой для назначения сосудосуживающих препаратов. Вместе с тем, ИнГКС, как и все стероидные гормональные препараты, обладают целым спектром неблагоприятных отрицательных эффектов, от снижения скорости

мукоцелиарного клиренса и до угнетения оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников» при длительном их применении в больших дозах. Поэтому большое значение следует предавать поиску альтернативных методов лечения медикаментозного ринита, осложняющего течение хронических аллергических заболеваний полости носа, а также поиску методов снижения применяемых доз ИнГКС[40-42].

1.3. ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РИНИТОВ.

Применение физиотерапевтических методов лечения аллергических ринитов и их осложнений обусловлено следующими основными важными моментами:

1) не все больные соглашаются на применение назальных ингаляционных глюкокортикостероидов из-за так называемой "стероидофобии";

2) существует целый ряд профессий, в которых требуется повышенная концентрация внимания. Вместе с тем, используемая при лечении аллергического ринита комбинация ИнГКС и антигистаминных препаратов, даже самых последних препаратов 2 поколения, не позволяет применять их в случаях вовлечения в профессиональное делопроизводство. Это особенно справедливо в отношении пилотов гражданской и военной авиации, водителей пассажирского автотранспорта, операторов сложных станков и строительных механизмов;

3) есть пациенты с индивидуально низкой чувствительностью как к интраназальным глюкокортикостероидами, так и к антигистаминным препаратам, и даже к их сочетанию[43].

Применение методов физиотерапии призвано хотя бы частично разрешить вышеуказанные проблемы, так как после физиотерапевтических процедур у пациентов не возникает ни чувства опасности от применения

стероидов, ни побочных эффектов в виде сонливости и рассеянного внимания[44].

Физиотерапевтические методы, используемые для лечения АР, делятся на множество групп, но в настоящее время чаще всего это различного вида солевые ингаляции, а также методы фототерапевтического воздействия[43].

В настоящее время существует целая группа фототерапевтических приборов и методов их применения. Было установлено, что при проведении фототерапии у ряда пациентов удавалось достичь уменьшения выраженности симптомов АР, а также повышения качества жизни заболевших[45].

Идея применить фототерапевтические методы лечения изначально пришла из дерматологической практики[46]. В течение тысячелетий, начиная с работ древнегреческих врачей, было известно, что пребывание в определенной местности в течение некоторого периода времени способствовало излечению кожных болезней или облегчению их течения[47]. В последние столетия этот подход развился в целую науку-бальнеологию, задачей которой является подбор наиболее подходящих для данного больного курортов и методов курортотерапии[48]. Затем было установлено, что при воздействии ультрафиолетового облучения даже искусственного происхождения возможно облегчение симптомов у больных с аллергическими заболеваниями кожи и псориаза[49,50].

В дальнейшем этот же подход был использован не только для лечения заболеваний кожи, но и в попытке облегчить состояние у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости носа.

В связи с этим венгерскими учеными был использован метод физиотерапевтического воздействия в виде ультрафиолетового облучения слизистой оболочки полости носа у больных АР[51]. Авторам удалось доказать наличие у УФО способности понижать интенсивность аллергического воспаления за счет стимуляции противовоспалительных процессов и иммунодепрессивных воздействий [52]. Дальнейшие исследования показали эффективность этого подхода как при немедленном типе аллергической

реакции, так и при клеточно-опосредованных аллергиях[53].

Было установлено, что при применении инфракрасного облучения у больных с АР в 72% случаях наступала клиническое улучшение, что в 70% случаев совпадало с нормализацией эндоскопической картины против 24 и 3% в группе плацебо[54].

Метод фототерапевтического воздействия на материале больных АР был неоднократно модифицирован, как в плане изучения активности различной длины волны светового спектра- от инфракрасного до ультрафиолетового. Кроме того, изучались также показания и противопоказания к его применению, и совершенствовались схемы назначения облучения[55].

Вместе с тем, в доступной литературе нет данных по использованию фототерапии у больных МР, осложнившим течение САР. Это и послужило основанием для выбора нами направления собственных исследований.

ГЛАВА 3 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное простое рандомизированное клиническое исследование

Распределение

Обследование

Анализ

ГЛАВА 3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика лиц, состоявших под нашим наблюдением, составило 183 пациента с поллинозом. Контрольную группу составили 28 здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Обследование пациентов проводилось в 2 этапа. На первом этапе были обследованы все 183 пациента, вошедшие в основную группу. При этом больные заполняли специально разработанную анкету больного поллинозом, а затем проводилось стандартное общеклиническое обследование, включавшее в себя расспрос, осмотр, физикальные методы, переднюю риноскопию. Всем больным проводили лабораторные исследования, которые состояли из ОАК и ОАМ, цитологического исследования назального секрета, анализа кала на яйца гельминтов, серологического обследования на наличие ВИЧ инфекции и проведение реакции Вассермана.

Критерии включения состояли из:

- 1) Возраст детей от 5 до 15 лет, условно взрослых - от 16 до 59 лет;
- 2) Наличие клинических проявлений поллиноза во время сезона цветения аллергенных растений;
- 3) Наличие положительных кожных проб «от +++» с пыльцевыми аллергенами;
- 4) Отсутствие ранее проводимых курсов АСИТ

Критерии исключения включали в себя:

- 1) Обострение инфекционных хронических заболеваний;
- 2) Выявление факта острого инфекционного заболевания за месяц до исследования;
- 3) Любая фармакотерапия в течение последних 2 месяцев;
- 4) Хронический риносинусит, не связанный с поллинозом.

Из 183 больных, находившихся под нашим наблюдением, 68 были отобраны случайным методом (рандомно) либо в группу обследования, либо в контрольную группу плацебо. Из обеих групп по мере продвижения

исследования какие-то лица выбывали, либо вследствие заболеваний (в прошлом году, во время вспышки пандемии, ряд лиц заболели COVID-19), или диагноз был изменен по мере уточнения (N=7).

Оставшиеся пациенты, 30 в опытной и 31 в контрольной группе, были однородны по составу(таблица 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных групп.

Пациенты	Группа лечения (N=30 ринофототерапия+ ИнКГС)	Группа сравнения(N=31 только ИнКГС)	P
Средний возраст	34,3±2,7	35,1±2,4	>0,05
количество мужчин	13 (43,3%)	14 (45,1%)	>0,05
количество женщин	17 (56,6%)	17 (54,8%)	>0,05

Как видно из представленных данных, при сравнении обеих обследованных групп не было достоверных различий по изученным параметрам. Так, средний возраст, в группе лечения составил 34,3±2,7 года, а в группе сравнения 35,1±2,4 года ($p>0,05$). Возрастной состав обследованных также достоверно не различался: в группе сравнения было 45,1% мужчин против 54,8% женщин ($p>0,05$), и в группе лечения 43,3% мужчин против 56,6% женщин($p>0,05$).

Процедуру лечения инфракрасным светом осуществляли с помощью аппарата BIONASE (China), но аппарат по сути является копией венгерского



аппарата

Renolite [].

Рисунок 1 – Аппарат ринофототерапии Bionase

Общепринятый протокол лечения был разработан 2005 году группой Korecketal. Излучаемый аппаратом источник света состоит примерно из 70% волн видимого спектра, 25% -UVA и менее 5% -UV-B. Длительность одного сеанса облучения составила 270 секунд, причем этот параметр задан производителем. Курс облучения состоял из трех последовательных процедур в неделю, либо в понедельник, среду и пятницу, либо во вторник, четверг и в субботу, на протяжении двух недель.

Группа сравнения получала тот же самый курс облучения, но включение аппарата не производилось. Как уже указывалось, достаточно редким в нашей практике было наличие фотосенсебелизации, вследствие чего симптомы не только не уменьшались, а даже усиливались.

Так как в основном обследование проводилось на материале больных с сезонным аллергическим ринитом, с полынной сенсibiliзацией, в основном сезон составил от 45 до 60 дней, с конца июля до середины сентября, что совпадает с пиковыми значениями сенсibiliзации к полыни [18]. Больные вели дневник самоконтроля, в которой каждый симптом оценивался

индивидуально по баллам. При этом, за «0» балл принимали отсутствие симптомов, за «1» балл - легкие, «2» балла - умеренные, и за «3» балла – выраженные проявления. Первые 4 симптома - заложенность носа, зуд в носу, выделения и чихание, составили TNSS- суммарный балл назальных проявлений, Total Nasal Symptom Score. Дополнительно по такому же принципу оценивали интенсивность глазной симптоматики и зуда в области твердого неба.

Оценка качества жизни больных АР

Оценку качества жизни больных АР проводили с использованием Казахстанского варианта опросника RQLQ. Используемая анкета состояла из 28 пунктов и охватывала симптомы по 7 разделам, включая сон, носовые симптомы, глазные симптомы, проблемы в деятельности (то есть способность к профессиональной трудовой деятельности), активность состояния эмоциональной сферы. Заканчивается опросник симптомами, не относящимися к проявлениям сенной лихорадки.

В ходе заполнения опросника пациенты оценивали каждый пункт по шкале от 0 до 6 баллов, где самый высокий балл («6») означал и наличие более выраженных изменений. После этого для каждого из разделов рассчитывали средний показатель; соответственно, чем выше указанная оценка, тем хуже качество жизни[]. Оценка качества жизни больных поллинозом с помощью RQLQ–опросника в настоящее время признано общемировым универсальным инструментом для проведения как научных, так и для клинических исследований[2].

Проведение риноцитограммы

Риноцитограмма- это лабораторное микроскопическое исследование слизи, полученной из носа обследуемых. Суть метода состоит в том, что во

время воспаления слизистой носа в составе слизи повышается количество разного вида лейкоцитов:

- нейтрофилов- при бактериальной инфекции;
- лимфоцитов и моноцитов- при вирусной инфекции;
- эозинофилов- при аллергических реакциях.

Биопрепаратом для исследования служил мазок из полости носа. В лаборатории (в нашей практике –«Олимп») мазок с образцом назального секрета обследуемого больного окрашивали краской Романовского по методу Гимзы, затем рассчитывали клетки по их процентному соотношению.

Определение уровня иммуноглобулина Е в сыворотке периферической крови

Определение общего и специфических IgE проводилось на автоматическом ИХЛ-анализаторе «Phadia 250» для диагностики заболеваний аллергического генеза.



Рисунок 2 - Автоматический анализатор Phadia 250

Кровь пациента брали из вены в обычную пробирку. Фиксировали время взятия и отделяли сыворотку от форменных элементов. Для проведения одного теста использовали 5 мкл сыворотки крови. Результаты оценивались по классовой системе оценки (класс 1: от 0,35 до <0,7 кЕ / л, класс 2: от 0,70 до <0,35 кЕ / л, класс 3: от 3,50 до <17,5 кЕ / л, класс 4 составляет от 17,5 до <50 кЕ / л, а класс 5 - от 50 до <100 кЕ / л, класс 6: от ≥ 100 кЕ / л). Результаты были признаны положительными для значений 0,35 кЕ / л или более. Во время

исследования в клинико-диагностической лаборатории «Олимп» по показаниям были определены такие показатели крови как: количество форменных элементов крови, цветной показатель, лейкоцитарная формула, СОЭ.

Статистическая обработка

Результаты, полученные во время исследования были статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.4 и MicrosoftExcel 2019. Результаты исследования обрабатывали параметрическими и непараметрическими методами. При сравнении различия между группами лечения на разных этапах оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (Поправка Холма Бонферрони). Связь считалась статистически значимой при $p \leq 0,05$.

4.Медикаментозный ринит у больных поллинозом, методы его лечения

4.1. Особенности поллиноза у больных в сравнении в 2019-м и в 2020-м годах

Известно, что поллиноз- это заболевание, клиническое течение которого в основном определяется факторами сезонности и количественным содержанием пылевых зерен в окружающем воздухе. Это, в свою очередь, зависит во многом от погодных условия данного года[20]. Ученые, проводившие аэрополинологические исследования в одном и том же регионе в течение целых десятилетий, сообщали о том, что различия в содержании разных видов пыльцы в зависимости от погодных факторов могут достигать порядка нескольких раз[10]. Вместе с тем, в мировой практике впервые аллергологи оказались в такой ситуации, когда вследствие локдауна, во-

первых, и обязательного соблюдения масочного режима - во вторых, у большинства больных возможный период пребывания на открытом воздухе и контакта с пылью оказалось резко сниженным. Поэтому представляло значительный интерес проведение сравнения течения поллиноза в «доковидный период» (лето 2019 года), и в разгар ограничительных мероприятий (май-сентябрь 2020 года).

На территории Казахстана, согласно исследованиям отечественных ученых, принято выделять 3 типа пика максимального содержания в воздухе пыльцевых зерен:

1. «Древесный» пик, с конца апреля до начала июня, обусловленный преимущественно цветением деревьев- березы, клена, тополя, а в некоторых регионах страны-дуба, орешника, карагача;

2. «Злаковый» пик, с конца мая до конца июля, обусловленный преимущественно цветением злаковых трав- тимофеевки, ежи, овсяницы, мятлика и других;

3. «Сорниковый» пик, обусловленный цветением многообразных видов полыни, которых, по последним данным, уже насчитывается около 200 разновидностей[16], а также амброзия, пырейя, конопли, лебеды.

Основные климатические условия Центрального Казахстана, в котором находится город Нурсултан, включают в себя ветреную погоду и очень быстрые смены температурных паттернов в весенне-летне-осеннее время[16]. В последние годы в связи с очень быстрым озеленением вокруг города значительно повысился уровень техногенного загрязнения, вплоть до смоговых «погодных аномалий»[16]. Все вышесказанное приводит к еще более выраженной гиперсенсебеллизации населения, в том числе и пыльцевыми факторами.

Следующая особенность нашего региона заключается в том, что в целом ряде случаев у одного и того же больного причинно-значимыми факторами могли оказаться сразу две-три группы пыльцевых аллергенов, вследствие чего у ряда больных клинические проявления поллиноза продолжались с середины

апреля до конца сентября[10].

К сожалению в последние годы, помимо пыльцевых аллергенов, существенно повысилась роль спор грибов и их гифов, так как в теплое время года не только цветут аллергенные растения, но и отмечается период активного спорообразования, в особенности у высокоаллергенных грибов родов *Alternaria* и *Cladosporium*.

Таблица 2 Клинические проявления поллиноза у взрослых в городе Нурсултан 2019 г (n=102)

Группы больных	РКС		РКС+Б		РКС+К		РКС+К	
	Абс.	%	А	П	П+БА	Абс.	%	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины n=50	30	60	2	24	4	8,0	4	8,0
Женщины n=52	32	61,5	3	25,0	5	9,61	3	5,76
Всего	62	60,7	25	24,5	9	8,8	7	6,8

Как видно из представленных в таблице 2 данных, изолированный риноконъюнктивальный синдром встречался у жителей города Нурсултан в 2019 году с частотой $60,8 \pm 0,6\%$ случаев, достоверно не отличаясь по полу (соответственно у $60,0 \pm 0,9\%$ мужчин и $61,5 \pm 0,9\%$ женщин, $p > 0,05$). Следующей по частоте формы поллиноза в летнем сезоне 2019 года было сочетание риноконъюнктивального синдрома с бронхиальной астмой. Такое сочетание было выявлено у $24,5 \pm 0,9\%$ горожан, и также не было различий в частоте у мужчин и женщин ($24,0 \pm 1,2\%$ против $25,0 \pm 1,2\%$).

Гораздо реже мы выявляли сочетание риноконъюнктивального синдрома с

кожными проявлениями: в целом у $8,8 \pm 0,9\%$ и $8,0 \pm 1,3\%$ у мужчин и $9,6 \pm 1,3\%$ у женщин ($p > 0,1$).

Таблица 3 Клинические проявления поллиноза у взрослых в городе Нурсултан 2020 г (n=97)

Группы больных	РКС		РКС+БА		РКС+КП		РКС+КП+БА	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины n=47	40	85,1	5	10,63	1	2,1	1	2,1
Женщины n=50	41	82	6	12	2	4	1	4
Всего	81	83,5	11	11,34	3	3,09	2	2,07

Клинические проявления поллиноза у взрослых в городе
Нурсултан 2019 г

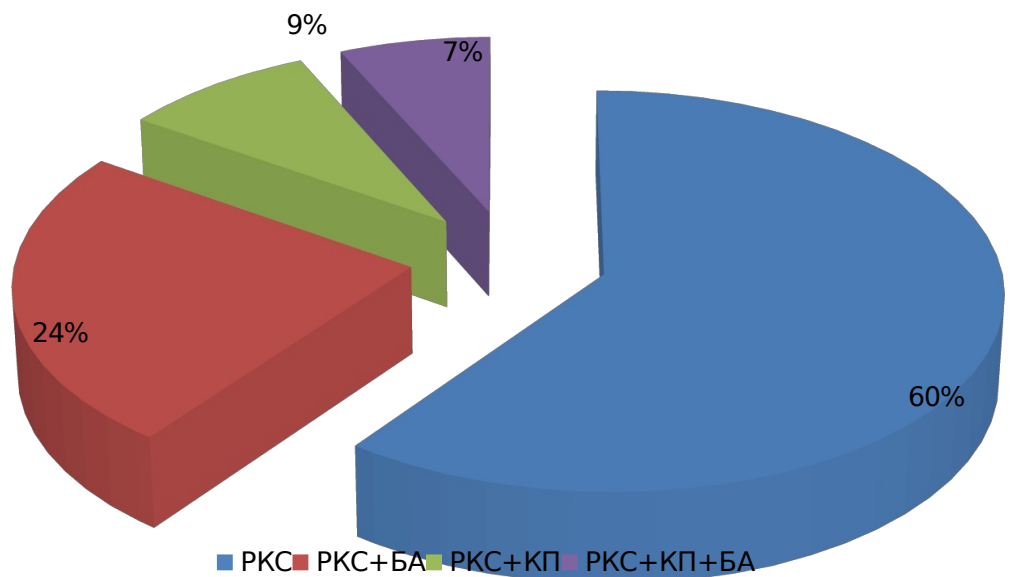


Рисунок 3- Клинические проявления поллиноза у взрослых в городе
Нурсултан в 2019 году

Клинические проявления поллиноза у взрослых в городе Нурсултан 2020 г

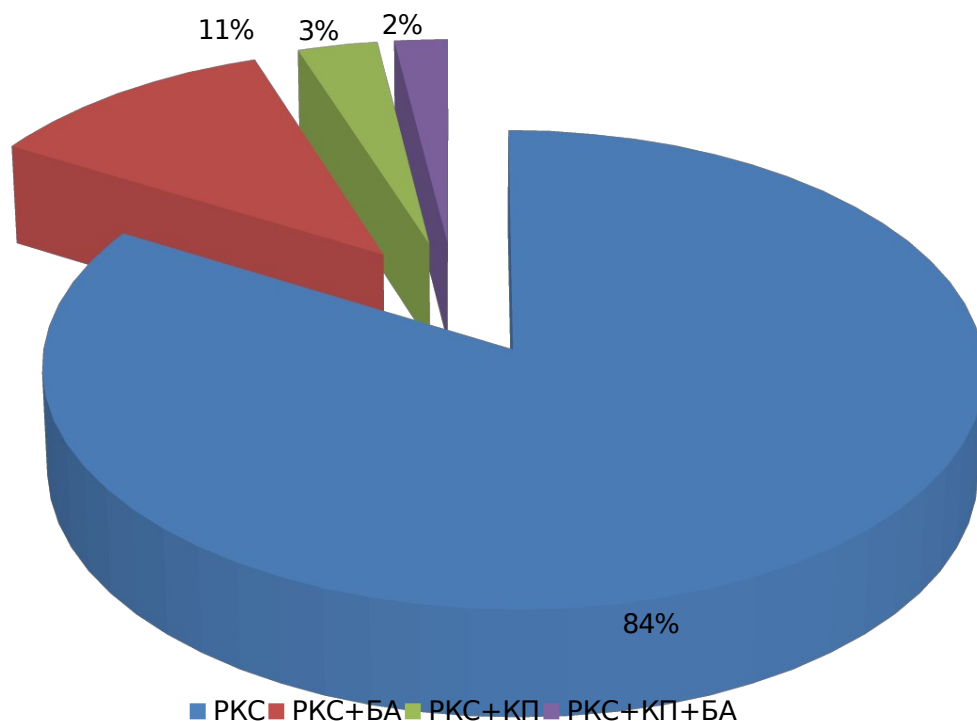


Рисунок 4 - Клинические проявления поллиноза у взрослых в городе Нурсултан 2020 году

Совсем иная картина клинических проявлениях поллиноза была нами отмечена в период локдауна 2020 года (таблица 3). В это время преобладающей формой поллиноза был также изолированный риноконъюнктивальный синдром который встречался однако гораздо чаще чем в предшествующем году $83,5 \pm 0,41\%$ случаев. У мужчин и у женщин разницы в встречаемости изолированного риноконъюнктивального синдрома не было, хотя у мужчин наблюдался несколько чаще $85,1 \pm 0,6\%$ против $82,0 \pm 0,6\%$ случаев. Гораздо реже чем в предшествующем году встречались сочетанные формы, соответственно риноконъюнктивальный синдром в сочетании с бронхиальной

астмой отмечался в 2,2 раза реже чем у больных 2019 году – $11,3 \pm 1,0\%$ случаев статистический не отличаясь по полу. Сочетание же риноконъюнктивального синдрома с кожным синдромом, а также, сочетание риноконъюнктивального синдрома с кожными проявлениями и астмой встречалось в прошлом году лишь в единичных случаях. Таким образом, нами было установлено что сочетанные формы ринита гораздо реже отмечались в период локдауна чем предшествующий до этого локдауна год. По видимому проведение мероприятия локдауна которое исключали продолжительное пребывание горожан на улице, а также, проведение масочного режима который также помимо устранения контакта с коронавирусом задерживал и частицы опыления способствовал более протеканию поллиноза 2020 году. Степень тяжести поллиноза у больных в 2019 году представлено в таблице 6.

Таблица 4 Клинические проявления поллиноза у детей в городе Нурсултан 2019 г (n=106)

Группы больных	РКС		РКС+БА		РКС+КП		РКС+КП+БА	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дети (от 5 до 15 лет)	64	60,38	29	27,36	7	6,6	6	5,66

Таблица 5 Клинические проявления поллиноза у детей в городе Нурсултан 2020 г (n=95)

Группы больных	РКС		РКС+БА		РКС+КП		РКС+КП+БА	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дети (от 5 до 15 лет)	77	81,05	12	12,63	2	2,1	4	4,22

Клинические проявления поллиноза у детей в городе Нурсултан
2019 г

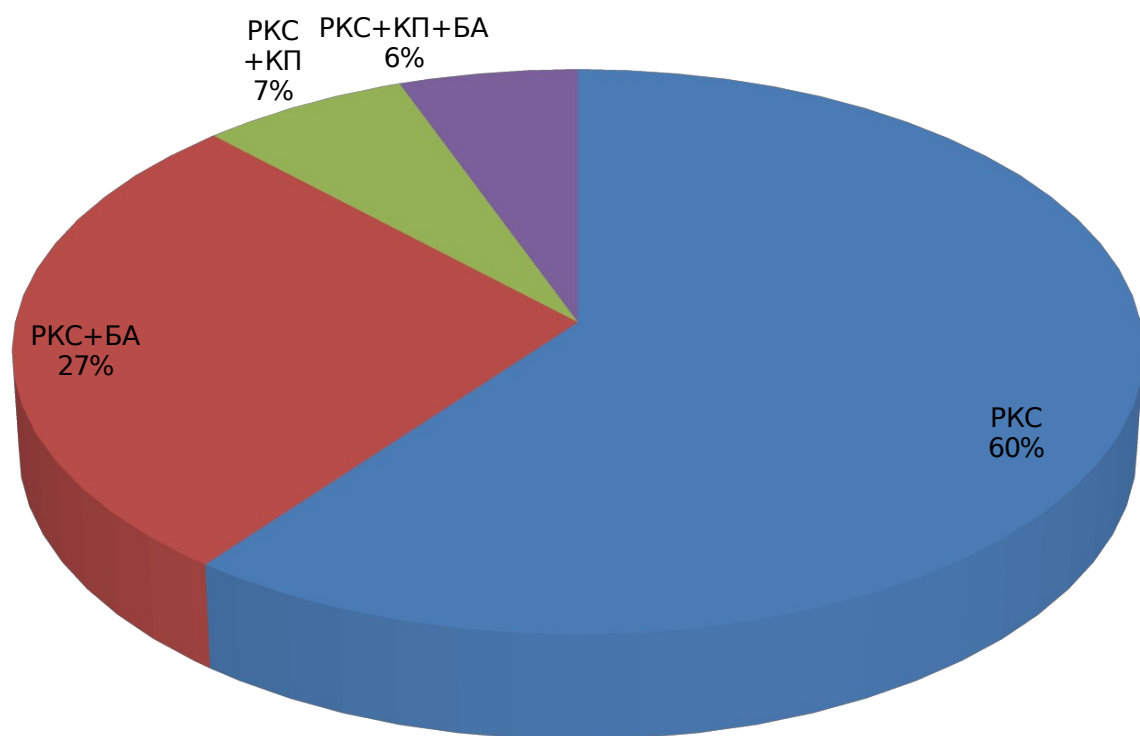


Рисунок 5 - Клинические проявления поллиноза у детей в городе Нурсултан 2019 году

Клинические проявления поллиноза у детей в городе Нур-султан 2020 г

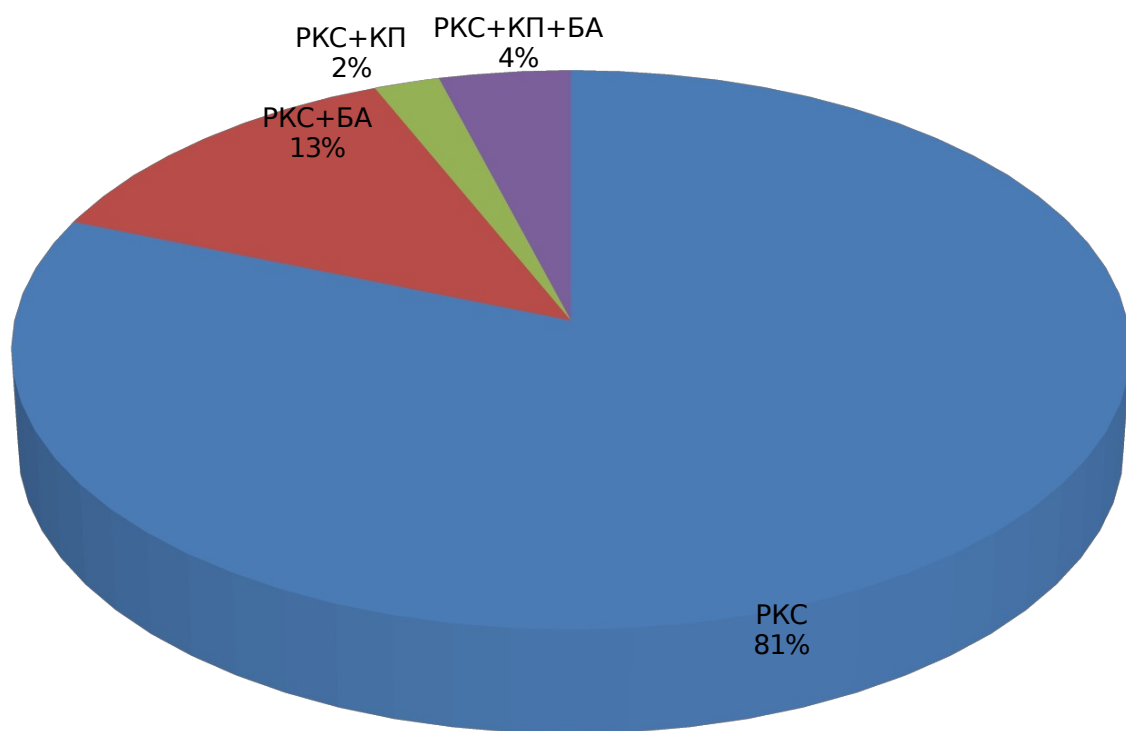


Рисунок 6 - Клинические проявления поллиноза у детей в городе Нурсултан 2020 году

У детей клинические проявления поллиноза подвергались тем же закономерностям что и у взрослых (таблица 4,5). Так, если в 2019 году изолированные риноконъюнктивный синдром у детей $60,4 \pm 0,6\%$ обследованных детей, то в 2020 году он встречался в 1,35 раза чаще, что составило $81,1 \pm 0,4\%$ случаев ($p < 0,01$). Напротив, сочетание риноконъюнктивного синдрома с астмой встречалось в 2019 году у $27,4 \pm 0,8\%$ обследованных, что было 2,2 раза чаще чем у больных в 2020 году ($12,6 \pm 1,0\%$ случаев). Вместе с тем, сочетание риноконъюнктивного синдрома с кожными

проявлениями, а также с астмой было в 3 и 1,3 раза соответственно более частым в 2019 году и отмечалось практически только в единичных случаях в период локдауна. При этом следует отметить что у детей эта закономерность была менее выражена чем у взрослых, возможно вследствие того что дети гораздо реже соблюдали локдаун настолько же тщательно как его соблюдали лица более старшего возраста.

Таблица 6 Степень тяжести проявления поллиноза у больных в 2019 г (n=102)

Группы больных	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Течение тяжелой степени тяжести	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины n=50	17	34	18	36	15	30
Женщины n=52	18	34,61	16	30,76	16	30,76
Всего	35	34,31	34	33,33	31	30,39

Как видно из представленных в таблице 6 данных легкое течение поллиноза было отмечено нами у $34,3 \pm 0,8\%$ больных, среднетяжелое у $33,3 \pm 0,8\%$ больных, тяжелое течение также $30,4 \pm 0,8\%$ больных. Достоверных отличий по степени тяжести проявления поллиноза в этом году отмечено не

было. Обращает внимание, то что, степень тяжести поллиноза практически распределялось равномерно по 1,3 случаев в легких, среднетяжелых и тяжелых случаях. Возможно это объясняется тем, что основные по частоте случаи наблюдались нами на приеме в поликлинике, а не по обращаемости в частном или каком-либо другом аллергологическом центре.

Таблица 7 Степень тяжести проявления поллиноза у больных в 2020 г (n=97)

Группы больных	Легкое течение		Среднетяжелое течение		Течение тяжелой степени тяжести	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины n=47	25	53,19	14	29,78	8	17,02
Женщины n=50	27	54	14	28	9	18
Всего	52	53,6	28	28,86	17	17,52

Степень тяжести проявления поллиноза в 2020 году была существенно более легкой по сравнению с предшествующим годом. Так, легкое течение отмечалось достоверно реже в 2019 году по сравнению с 2020 годом 53,6±0,7% случаев (p<0,01). При этом, если среднетяжелое течение в 2020 году было отмечено у 28,9±0,9% обследованных больных, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя 2019 года, то тяжелое течение было отмечено в 2020 году в 1,8 раза реже, при этом показатель составил лишь 17,5±0,9%

случаев ($p < 0,01$).

4.2. Частота формирования медикаментозного ринита при поллинозе у взрослых и детей в 2019 и 2020 годах

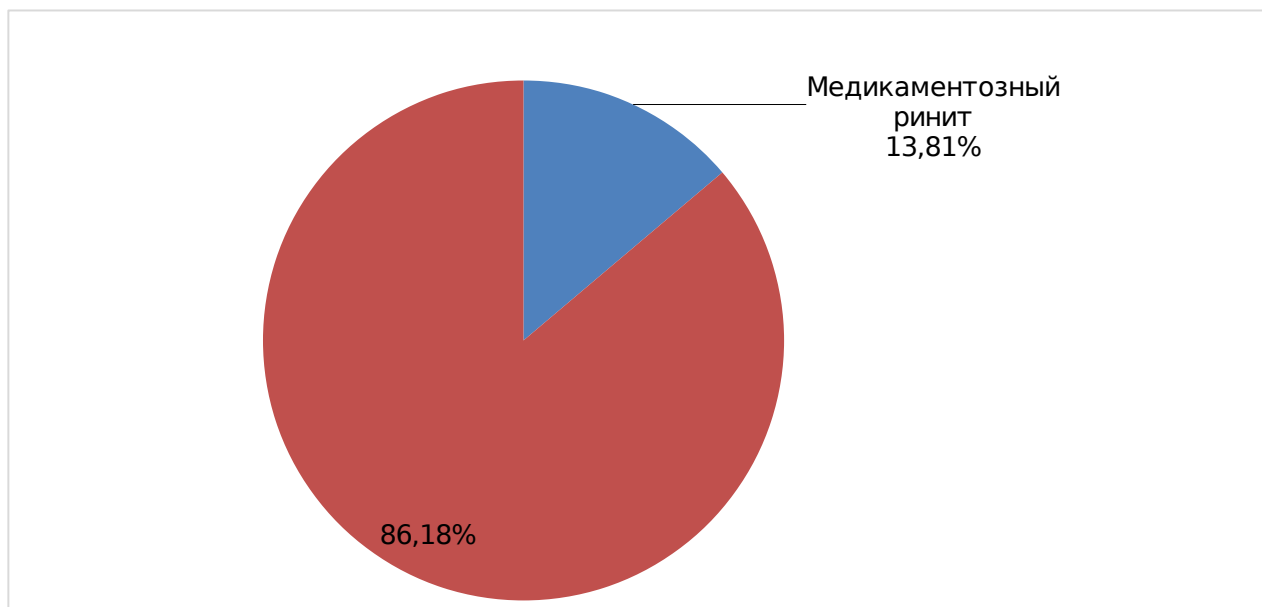


Рисунок 7 - Частота формирования медикаментозного ринита при поллинозе у детей в 2019 году

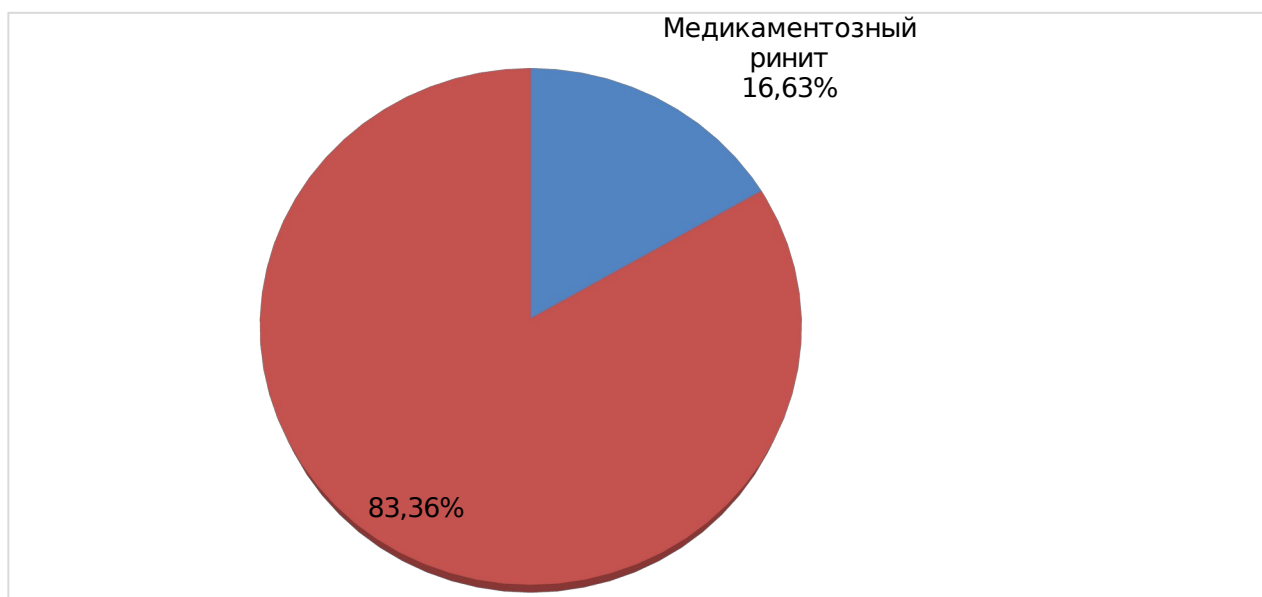


Рисунок 8 - Частота формирования медикаментозного ринита при поллинозе у взрослых в 2019 году

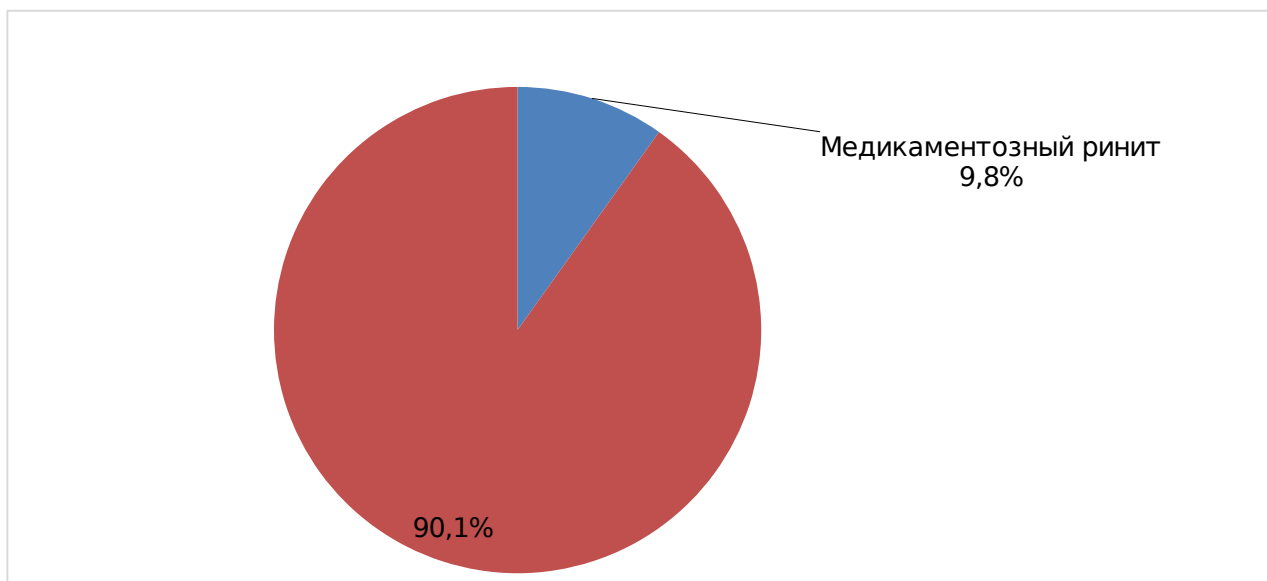


Рисунок 9 - Частота формирования медикаментозного ринита при поллинозе у детей в 2020 году.

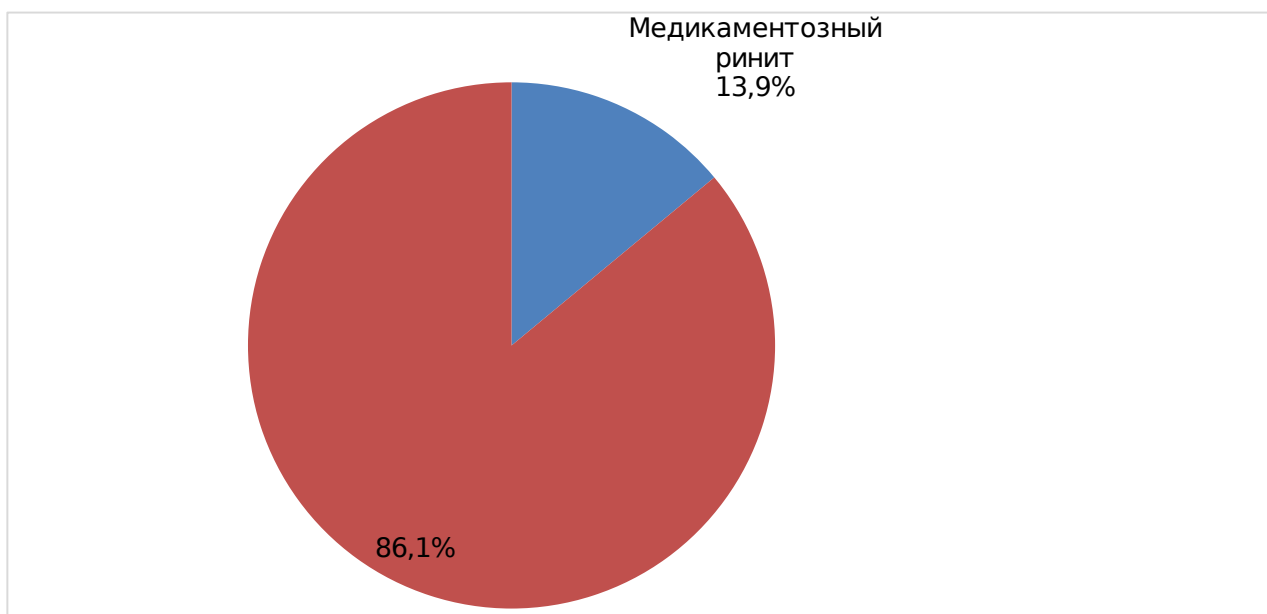


Рисунок 10 - Частота формирования медикаментозного ринита при поллинозе у взрослых в 2020 году.

На рисунке 7 представлена частота формирования медикаментозного ринита при поллинозе у детей в 2019 году. Как видно из представленных данных в этом году мы обследовали 152 больных детей с поллинозом и выявили наличие медикаментозного ринита у 21 из них что составило 13,8%.

Вместе с тем, у взрослых в том же году частота формирования медикаментозного ринита составила 16,6% то есть мы его выявили у 71 из 463 обследованных больных (рисунок 8). В следующем году частота формирования медикаментозного ринита у детей составила 9,8% при этом его выявили у 14 из 142 обследованных детей (рисунок 9). Частота формирования медикаментозного ринита 2020 году у взрослых составил 13,9% то есть мы выявили у 71 из 508 обследованных пациентов (рисунок 10).

Из представленных данных можно сделать два вывода:

1) Частота формирования медикаментозного ринита у детей в целом была ниже чем у взрослых. Если у взрослых в 2019 году составило 16,6% и в 2020 году 13,9%, то у детей 13,8% и 9,8% соответственно. Возможно одно из причин этого явилось то что у детей степень тяжести ринита в целом была меньше чем у взрослых лиц. Однако, возможно и другие закономерности.

2) У взрослых и у детей в 2020 году частота формирования МР значительно ниже чем в 2019 году, что возможно связано с тем что во первых – было случаев соблюдения режима локдауна с меньшим пребыванием больных на свежем воздухе, во вторых – обязательное соблюдение масочного режима что могло снизить интенсивность антигенной нагрузки. Для проверки данного предположения необходимо провести сравнение частоты формирования МР с текущим 2021 годом что является дальнейшим направлением наших проводимых исследований.

Таблица 8 - Сравнение по разделам оценки качества жизни (Опросник для оценки качества жизни при риноконъюнктивите) до и после лечения

Разделы RQLQ	Группы лечения	До лечения	После лечения	ра
Назальные симптомы	Группа 1	2.9 ± 0.9	1.7 ± 1.2	0.006
	Группа 2	2.9 ± 0.6	1.2 ± 0.9	< 0.001
	р ^b	0.753	0.060	
Сон	Группа 1	2.1 ± 1.1	1.5 ± 0.9	0.001
	Группа 2	2.1 ± 1.1	1.2 ± 0.7	< 0.001
	р ^b	0.044	0.149	
Практические проблемы	Группа 1	2.1 ± 1.2	1.6 ± 1.1	0.001
	Группа 2	2.2 ± 0.7	1.2 ± 0.8	< 0.001
	р ^b	0.600	0.080	
Глазные симптомы	Группа 1	2.0 ± 1.1	1.8 ± 1.0	0.625
	Группа 2	2.1 ± 1.1	1.2 ± 0.7	< 0.001
	р ^b	0.224	0.009	
Ограничение видов активности	Группа 1	1.7 ± 1.0	1.2 ± 0.9	0.007
	Группа 2	2.3 ± 0.9	1.1 ± 0.7	< 0.001
	р ^b	0.010	0.790	
Эмоциональное состояние	Группа 1	1.7 ± 1.1	1.1 ± 0.9	0.002
	Группа 2	2.3 ± 0.9	1.0 ± 0.8	< 0.001
	р ^b	0.018	0.576	
Общий балл RQLQ	Группа 1	2.2 ± 0.8	1.5 ± 0.8	< 0.001
	Группа 2	2.3 ± 0.7	1.2 ± 0.6	< 0.001
	р ^b	0.102	0.011	

Группа 1: ИнГКС; Группа 2: Ринофототерапия с ИнГКС

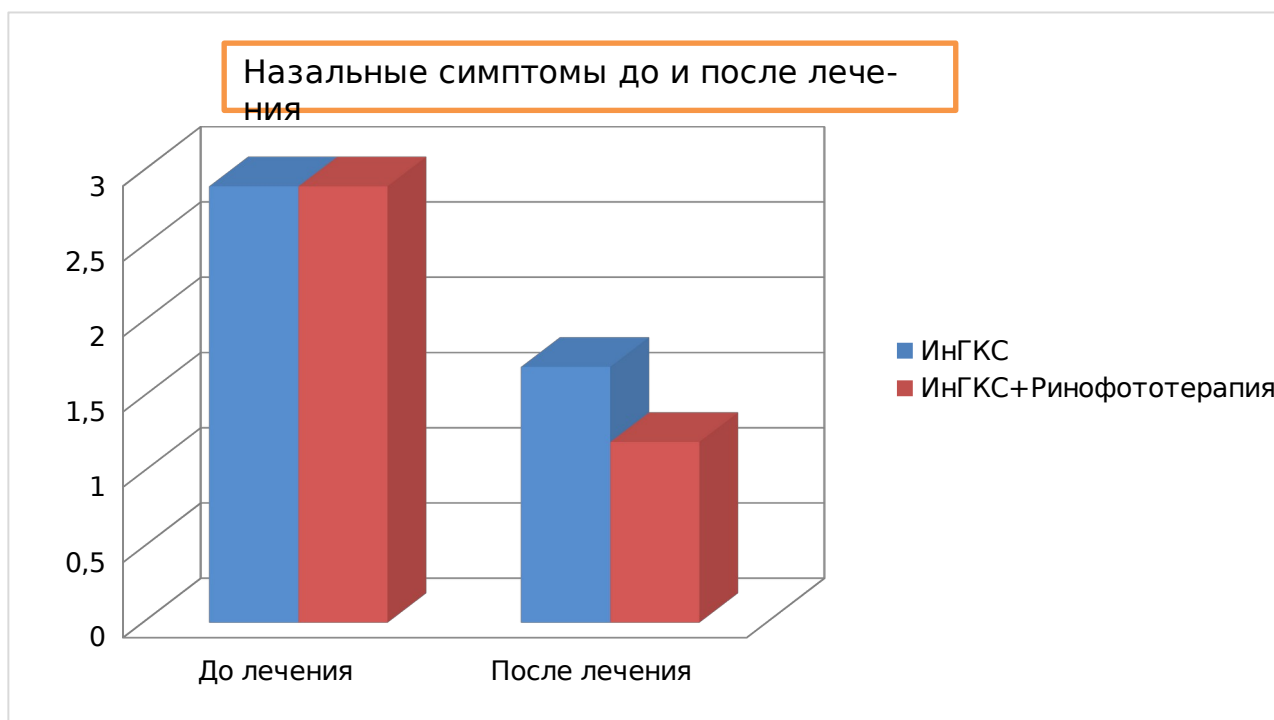


Рисунок 11 – Сравнение оценки общих назальных симптомов до и после лечения

На рисунке 11 представлено сравнение динамики назальных симптомов – заложенность носа, чихание, зуд в носу, ринорея в условных баллах выраженности указанных проявления. Как видно из этого рисунка до лечения статистический достоверных различий по выраженности назальных проявлении не было и в группе терапии ИнГКС+ринофототерапия 2.9 ± 0.9 и в группе ИнГКС 2.9 ± 0.6 . После лечения больных МР показатель условной выраженности назальных симптомов в группе ИнГКС составило 1.7 ± 1.2 что было на 41% ниже исходного. Напротив при сочетании применения ИнГКС+ринофототерапии показатель условной выраженности составил 1.2 ± 0.9 что было 58% меньше исходного показателя ($p < 0,05$). Между тем, показатель условной тяжести назальных симптомов у больных МР при

поллинозе после лечения оказался достоверно более низким в группе больных получивших лечение ИнГКС в сочетании с ринофототерапией (1.2 ± 0.9) против группы изолированного применения ИнГКС (1.7 ± 1.2). Это различие оказалось также статистически достоверным ($p < 0,05$).

Проведенное исследование убедительно доказало преимущество ринофототерапии в сочетании с ИнГКС по сравнению с изолированным назначением ИнГКС на материале обследованных больных.

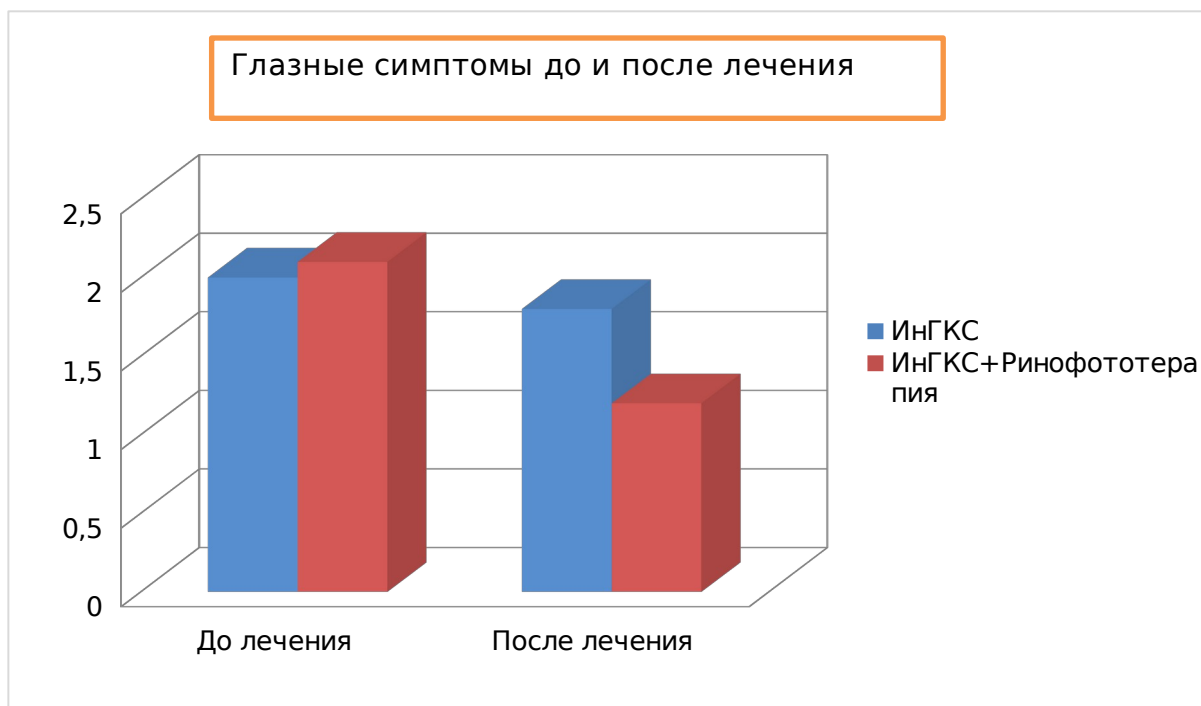


Рисунок 12 - Сравнение оценки общих глазных симптомов до и после лечения

На рисунке 12 показано сравнение общих глазных симптомов – в условных баллах выраженности указанных проявлении. Как видно из этого рисунка до лечения статистически достоверных различий по выраженности глазных проявлении не было и в группе терапии ИнГКС+ринофототерапия 2.1 ± 1.1 и в группе ИнГКС 2.0 ± 1.1 . После лечения больных МР показатель условной выраженности глазных симптомов в группе ИнГКС составил 1.8 ± 1.0 что было всего на 10% ниже начального. Напротив при сочетании применения ИнГКС+ринофототерапии показатель условной выраженности составил 1.2 ± 0.7 что было 43% меньше исходного показателя ($p < 0,05$). Между

тем, показатель условной тяжести глазных симптомов у больных МР при поллинозе после лечения оказался достоверно более низким в группе больных получивших лечение ИнГКС в сочетании с ринофототерапией (1.8 ± 1.0) против группы изолированного применения ИнГКС ($1.2 \pm 0,7$). Это различие оказалось также статистически достоверным ($p < 0,05$).

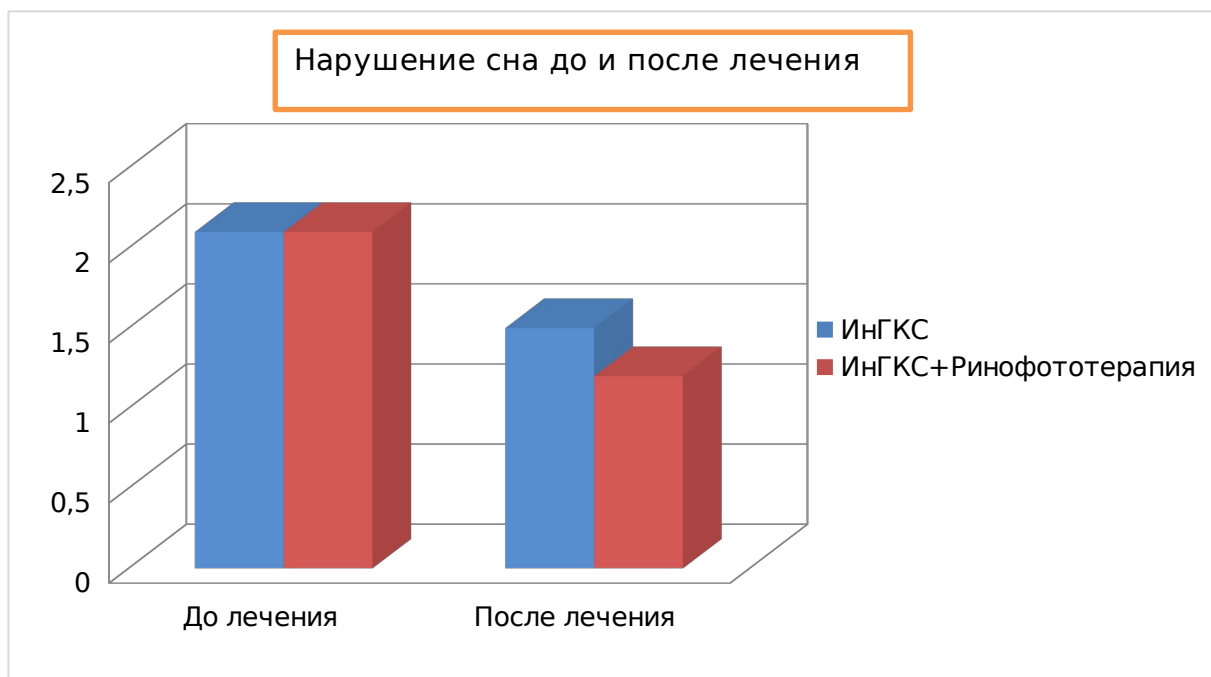


Рисунок 13 - Сравнение оценки нарушения сна до и после лечения

На рисунке 13 представлено сравнение динамики оценки нарушения сна в условных баллах выраженности указанных проявления. Как видно из этого рисунка до лечения статистически достоверных различий по оценке нарушения сна не было и в группе терапии ИнГКС+ринофототерапия 2.1 ± 1.1 и в группе ИнГКС 2.0 ± 1.1 . После лечения больных МР показатель условной выраженности нарушения сна в группе ИнГКС составил 1.8 ± 1.0 что было на 10% ниже исходного. Напротив при сочетании применения ИнГКС+ринофототерапии показатель условной выраженности составил 1.2 ± 0.7 что было 43% меньше исходного показателя ($p < 0,05$). Между тем, показатель условной тяжести нарушения сна у больных МР при поллинозе

после лечения оказался достоверно более низким в группе больных получивших лечение ИнГКС в сочетании с ринофототерапией (1.2 ± 0.7) против группы изолированного применения ИнГКС (1.8 ± 1.0). Это различие оказалось также статистически достоверным ($p < 0,05$).

Проведенное исследование еще раз убедительно доказало преимущество ринофототерапии в сочетании с ИнГКС по сравнению с изолированным назначением ИнГКС на материале обследованных больных.

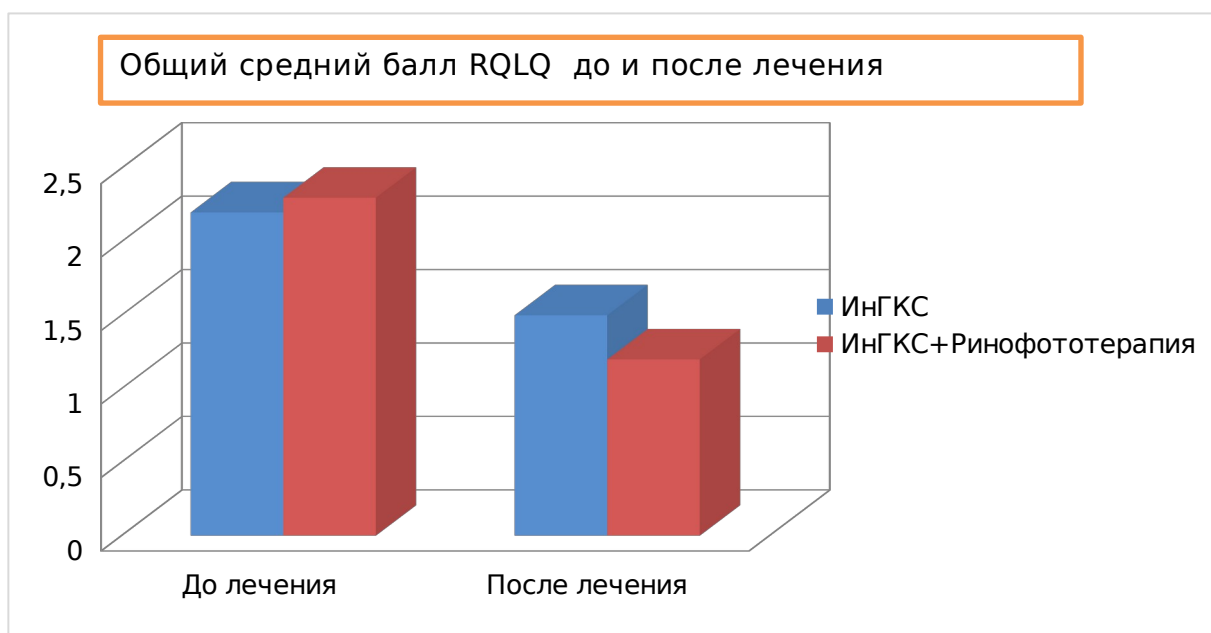


Рисунок 14 - Сравнение оценки показателей качества жизни до и после лечения

На рисунке 14 представлено сравнение динамики оценки качества жизни в условных баллах выраженности указанных проявлении. Как видно из этого рисунка до лечения статистически достоверных различий по оценке качества

жизни не было и в группе терапии ИнГКС+ринофототерапия 2.3 ± 0.7 и в группе ИнГКС 2.2 ± 0.8 . После лечения больных МР показатель условной выраженности качества жизни в группе ИнГКС составил 1.5 ± 0.8 что было на 32% ниже исходного. Напротив при сочетании применения ИнГКС+ринофототерапии показатель условной выраженности составил 1.2 ± 0.6 что было 48% меньше исходного показателя ($p < 0,05$). Между тем, показатель условной тяжести назальных симптомов у больных МР при поллинозе после лечения оказался достоверно более низким в группе больных получивших лечение ИнГКС в сочетании с ринофототерапией (2.3 ± 0.7) против группы изолированного применения ИнГКС (2.2 ± 0.8). Это различие оказалось также статистически достоверным ($p < 0,05$).

Таблица 9 - Сумма побочных эффектов

Побочные эффекты	No.(%) побочных эффектов	
	ИнГКС(n=31)	Ринофототерапия+ИнГКС (n=30)
Количество пациентов с жалобами на побочное действие $n \geq 1$	3 (10%)	3 (10%)
Чувство назального дискомфорта	1 (3,3%)	0 (0%)
Нарушение вкуса и обоняния	0 (0%)	0 (0%)
Носовое кровотечение	1 (3,3%)	2 (6,6%)
Сухость в носу	1 (3,3%)	1 (3,3%)

Из 61 пациента в популяции 15 (20%) испытали 1 или несколько нежелательных явлений(НЯ), возникших в связи с лечением . Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести и не считались связанными с лечением (таблица 9). Процент пациентов, сообщающих о НЯ, был в целом одинаковым при лечении в обеих группах. Наиболее частыми НЯ были носовое кровотечение (n = 3) и сухость носа (n=2); В исследовании не было зарегистрировано летальных исходов. Не было обнаружено клинически значимых результатов по жизненным показателям.

Заключение

Необходимость в проведении настоящего исследования вытекала из насущных проблем практической аллергологии и иммунологии и определялось недостаточной эффективностью лечения поллиноза у значимой подгруппы больных, которые до посещения аллерголога или оториноларинголога пытались лечиться самостоятельно. В таких случаях если частота применения назальных сосудосуживающих препаратов вместо положенных по инструкции 2 раза в день составило 3 и более, а длительность их применения вместо рекомендованных 3-5 дней превышало 7 и более, закономерно формировался медикаментозный ринит, что обязательно следует учитывать при проведении лечебных а затем и реабилитационных мероприятия. Проведенное нами исследование позволило установить, что частота формирования МР осложняющего течение поллиноза у наших больных составило в 2019 году 13,8% у детей и 16,6% у взрослых, вместе с тем в 2020 году 9,8% у детей и 13,9% у взрослых.

Приступая к выполнению данного испытания 2019 году, мы не могли предположить что через год течение САР будет происходить в условиях ковид пандемии, и появится возможность сравнить клинику этого заболевания в условиях, как бы «модельного эксперимента». Летом 2019 года люди как взрослые так и дети, находившиеся над нашим наблюдением вели обычный образ жизни и имели возможность гулять в любое время года, выезжать за город, не думая о соблюдении масочного режима.

Совершенно другая ситуация ожидала наших больных через год, в период цветения аллергенных растений 2020 года. Мы установили что

клиническое течение поллиноза в двух сравниваемых периодах существенно различались: у мужчин и у женщин разницы в встречаемости изолированного риноконъюнктивального синдрома не было, хотя у мужчин наблюдался несколько чаще $85,1\pm 0,6\%$ против $82,0\pm 0,6\%$ случаев. Гораздо реже чем в предшествующем году встречались сочетанные формы, соответственно риноконъюнктивальный синдром в сочетании с бронхиальной астмой отмечался в 2,2 раза реже чем у больных 2019 году – $11,3\pm 1,0\%$ случаев статистически не отличаясь по полу. Сочетание же риноконъюнктивального синдрома с кожным синдромом, а также, сочетание риноконъюнктивального синдрома с кожными проявлениями и астмой встречалось в прошлом году лишь в единичных случаях. У детей клинические проявления поллиноза подвергались тем же закономерностям что и у взрослых (таблица 4,5). Так, если в 2019 году изолированные риноконъюнктивальный синдром у детей $60,4\pm 0,6\%$ обследованных детей, то в 2020 году он встречался в 1,35 раза чаще, что составило $81,1\pm 0,4\%$ случаев ($p<0,01$). Напротив, сочетание риноконъюнктивального синдрома с астмой встречалось в 2019 году у $27,4\pm 0,8\%$ обследованных, что было 2,2 раза чаще чем у больных в 2020 году ($12,6\pm 1,0\%$ случаев). Вместе с тем, сочетание риноконъюнктивального синдрома с кожными проявлениями, а также с астмой было в 3 и 1,3 раза соответственно более частым в 2019 году и отмечалось практически только в единичных случаях в период локдауна.

Общепринятые подходы к лечению МР в настоящее время заключаются в отмене «повинного» сосудосуживающего препарата и в назначении эффективных, контролируемых доз ИнГКС.

Вместе с тем, известно что даже такой подход существенной части больных оказывался малоэффективным, в следствие чего было необходимо искать альтернативные методы лечения МР вплоть до назначения дексаметазона интраназально[]. Притом, в последние два десятилетия все с большей эффективностью и частотой при лечении АР применяется ринофототерапия, заключающаяся в применении лазера инфракрасного спектра

эндонозально[].

Сведения о применении ринофототерапии для лечения больных МР на фоне поллинозов доступной литературе мы не нашли.

Так как, назальные ГКС у больных АР является мероприятием с достоверностью «А» и входит в стандарт лечения больных АР в Республике Казахстан, мы не могли избежать подобного назначения на материале обследованных больных поэтому сравнение эффективности ринофототерапии проводилось на фоне обязательного применения ИнГКС. Исследования показали что сочетание ИнГКС и ринофототерапий снижало суммарную назальную симптоматику на 30%, а качество жизни повышало на 1,25 раз по сравнению с изолированным использованием ИнГКС $p < 0,05$

Таким образом статистические исследования подтвердили наши предположения о том что ринофототерапия может существенно повысить эффективность ИнГКС при лечении больных МР на фоне поллиноза.

Дальнейшие исследования в данном направлении мы планируем в плане изучения эффективности ИнГКС в более низких дозах чем рекомендуемые, в случае сочетания подобного назначения с ринофототерапией. Кроме того представляет существенный интерес после окончания сезона цветения в текущем году сравнить уже 3 последовательных сезона по частоте и степени тяжести САР и осложняющего его МР.

ВЫВОДЫ

1. САР в сезоне 2020 года на фоне соблюдения масочного режима и минимального пребывания больных на открытом воздухе проявлялся менее частым формированием сочетанных форм и относительно меньшей тяжестью течения.

2. И у взрослых и у детей частота формирования медикаментозного ринита при сравнении доковидной и интраковидной периодов была относительно более низкой 13,8% против 9,8% у детей и 16,6% против 13,9% у взрослых.

3. Разработан метод лечения медикаментозного ринита заключающегося в назначении ИнГКС в терапевтических дозах в сочетании с ринофототерапией инфракрасным спектром 300 секунд 3 раза в неделю курсом лечения в 2 недели.

4. Установлено что при сочетании применения ИнГКС и ринофототерапий суммарная назальная симптоматика сократилась на 30%, а качество жизни улучшилось 1,25 раз по сравнению с изолированным использованием ИнГКС $p < 0,05$

Практические рекомендации

1) В стандартный опросник по диагностике аллергического ринита, рекомендуется включение вопросов о виде применяемых сосудосуживающих препаратов, частоте их применения и длительности. Если частота применения пролонгированных сосудосуживающих препаратов превышает 3 раза в сутки и длительность составляет больше 7 дней то при наличии симптоматики «феномен отмены», заключающегося в усилении насморка и заложенности носа в отсутствие сосудосуживающих капель диагностируют медикаментозный ринит.

2) Для повышения эффективности лечения медикаментозного ринита рекомендуется сочетанное применение ИнГКС в терапевтической дозе и метода ринофототерапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Тригубенко Р.А. Оптимизация методов лечения аллергического ринита путем коррекции микробного пейзажа слизистой оболочки полости носа . – Автореферат дисс. канд мед наук.- М., 2021 -25 с.
2. Bernstein D.I. et al Allergic rhinitis: Mechanisms and treatment //Immunol. Allergy Clin. North Amer.- 2016.- Vol.36.- N.2.- P.261-278
3. Bousquet J. et al Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines of allergic rhinitis. J,AllergyClin. Immunol.2020; 145 (1): 70-80
4. Scadding G.K et al BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis Clin. Exp.Allergy 2017;47 (7): 856-889
5. Stuck B.A..Himmel T. Olfaction in allergic rhinitis: a systematic review. J.AllergyClin. Immunol. 2015; 136 (6); 1460-1470
6. Miwa T. et al Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction. AurisNasus Larynx.- 2019; 46 (5): 653-662
7. Антонова Т.Н. Интраназальная иммунотерапия аллергического ринита.- Автореферат дисс. канд мед. наук.- М., 2009.- 23 с.
8. Михраилова З.Т. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма при аллергическом рините.- Автореферат дисс. канд мед наук.- Махачкала, 2014.- 25 с.
9. D’AmatoG.Theeffectsofclimatechangeonrespiratoryallergyandasthma inducedbypollenandmoldallergens.Allergy. 2020; 75 (9); 2219-2228
10. Ерешко О.А. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии при поллинозе и перекрестной пищевой аллергии у детей – Автореферат дисс. канд. мед. наук.

11. Ediger D. et al Trends of sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis and asthma in the city of Bursa, South Marmare Sea Region of Turkey. Turk J.Med.Sci. 2020; 950 (2); 330-336
12. Cox L. Approach to patients with allergic rhinitis: testing and treatment //Med. Clin. North Am. 2020; 109 (1); 77-94
13. Brindisi G. et al Updates on children with allergic rhinitis and asthma during the Covid-19 outbreak. 2021; 24 (10-11); 2278-2281
14. Okubo K. et al Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. Allergol Int. 2017; 66 (2); 205-219
15. Mehta R. Allergy and asthma: allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. Fam, Phys. Essent. 2018; 472; 11-15
16. Мошкевич В.С. Поллиноз.-Алма-Ата, 2004.- 345 с
17. Митковская О.А., Асылбекова Г.Д. Аллергические нозологии. Диагностика и лечение.- Алматы, 2006.- 388 с
18. Испаева Ж.Б. Аллергические болезни пыльцевой сенсибилизации у детей Южного Казахстана.- Автореферат дисс. ... д-ра мед наук.- М., 1991.- 34 с
19. Сапарова Л.Т. Клинико-аллергологические особенности поллиноза у детей Северного Казахстана. Вестник КазНМУ, 2010.- №2.- С.26-29
20. Жаксылыкова Г.А. Респираторные аллергозы у детей Северо-Восточного региона Казахстана.- Автореферат дисс. ...д-ра мед. наук.- Алматы, 2005.- 34 с
21. Розенсон Р.И. Особенности иммунопатогенеза респираторных аллергозов у населения региона, подвергавшегося выпадению локальных радиоактивных осадков.- Автореферат дисс. ...д-ра мед. наук.- СПб, 1997.- 42 с
22. LuK. EtalPotentialgeographicaldistributionandchangesofArtemisiaOrdosicainChina. 2020; 31 (11); 3758-3766
23. Жумамбаева С.М. Особенности эпидемиологии, клиники и лечения поллиноза у детей и подростков в условиях различной по интенсивности антигенной нагрузки.- Аннотация PhD - Алматы, 2013.-6 с

24. Zhumambayeva S.M. et al Date of birth and hay fever risk in children and adolescents in Kazakhstan. *Int. J.Ped. Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (2); 214-217
25. Ермекова Р.К., Байтенов М.С. Аллергенные растения Казахстана.- Алма-Ата, 1988.- 158 с.
26. Беклемишев Н.Д., Ермекова Р.К., Мошкевич В.С. Поллинозы.- Алма-Ата, 1985.- 240 с
27. Volmer T. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side effects in severe asthma in adults. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4); 1800703
28. Ramey J.T., Bailen E., Lockett R.F. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006; 16 (3); 148-155
29. Paul A., Levi J., Brook C.D. Should excess topical decongestants use raise a red flag? *Ann OtolRhinol. Laryngol.* 2020; 129 (2); 164-169
30. Fowler J., Chin C., Massoud E. Rhinitis medicamentosa: a nationwide survey of Canadian otolaryngologists. *J.Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 48 (1); 70-78
31. Shana M. et al Management of rhinitis medicamentosa: a systematic review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 160 (3); 429-438
32. Кунельская Н.Л., Артемьев М.Е., Горовая Е.В. Медикаментозный ринит. *Росс. Мед. Журнал* 2013; 11; 558-562
33. Носуля Е.В. Медикаментозный ринит. *Вестник оториноларингологии* 2017; 88 (3); 84-90
34. Tarchalska B., Gotlib T., Sanolinski B. Rhinitis medicamentosa in cytological assessment of the nasal mucosa. *Pol MercurLekarski*; 2005; 19 (111); 288-290
35. Graf P. Rhinitis medicamentosa. *Treat Respir. Med.* 2005; 4 (1); 21-29
36. Lockett R.F. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J.All. Clin. Immunol.* 2006; 118 (5); 1017-1018
37. Mortuaire G. et al Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol.* 2013; 130 (3); 137-144

38. Caffier P.P. et al Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction. *Am J. Rhinol.* 2008; 22 (4); 433-439
39. Wahid N. Rhinitis medicamentosa. *Stat Pearls.* 2021. PMID:30855902
40. Ferguson B. et al A study of the effect of nasal steroid sprays in perennial allergic rhinitis patients with rhinitis medicamentosa. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 120 (3); 253-260
41. Hallen H., Enerdal J., Graf P. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin. Exp. All.* 1997; 27 (5); 552-558
42. Elway S., Abdel-Salaam S. Treatment of rhinitis medicamentosa with fluticasone propionate – an experimental study. 2001; 258 (3) : 116-119
43. Carson P. Severe rhinitis medicamentosa successfully treated with rhinolightendonasal UV phototherapy. *Iran Med. J.* 2019; 112 (2); 874-880
44. Brehmer D. Endonasal phototherapy with rhinolight for the treatment of allergic rhinitis. *Exp. Rev. Med. Devices.* 2010; 7 (1); 21-26
45. Kennedy R. et al Study on the effect of phototherapy for inhibition of symptoms associated with allergic rhinitis. *Eur. Ann. All. Clin. Immunol.* 2020; 52 (11); 66-73
46. Kang J. et al Effects and safety of intranasal phototherapy for allergic rhinitis: study protocol for allergic rhinitis. *Medicine.* 2020; 99 (3); e21183
47. Bella Z. et al Rhinophototherapy in persistent allergic rhinitis. *Eur. Archive of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017; 274; 1543-1550
48. Разумов А.Н., ред. Санаторно-курортное лечение (Национальное руководство).- М., 2021- 744 с
49. Мороз Г.А., Ежов В.Ф., Матвеева Н.В. Основы физиотерапии и курортологии.- Симферополь, 2015.- 244 с
50. Журавлева Л.Б. Курортное дело с основами курортологии.- Сочи, 2008.- 589 с

51. Kiricsi A. et al Open, prospective, multicenter study on postoperative intranasal phototherapy in nasal polyposis. *Ir. J. Med. Sci.* 2021, epub.doi.org/10.1007/s11845-021-02518-1
52. Leong S.C. Rhino phototherapy: gimmick or an emerging treatment option for allergic rhinitis? *Rhinology* 2011; 49 (5); 499-506
53. Yurttas V. et al Histopathological effects of intranasal phototherapy and nasal corticosteroids in allergic rhinitis in a rabbit model. *J.Photochem.* 2015; 149; 289-291
54. Garaczi E. Intranasal phototherapy is more effective than fexofenadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis: results of a pilot study. *PhotochemPhotobiol.* 2011; 87 (2); 474-477
55. Koreck P. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J. Allergy Clinical Immunology.* 2005; 115 (3); 541-547