

**Тулина
Анна Сергеевна**

СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

3.1.3. – Оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального Медико-биологического агентства»

Научный руководитель:

Карнеева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной и научной работе ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России

Официальный оппоненты:

Овчинников Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Солдатский Юрий Львович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель оториноларингологической службы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2023 г. в _____

на заседании диссертационного совета 68.1.006.01. ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2 и на сайте www.otolar-centre.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Коробкин Артем Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Лечение острого риносинусита (ОРС) остаётся социально значимой проблемой до настоящего времени во всем мире, особенно в детской практике, в связи с высокой распространённостью данной патологии. Во многом это связано с изменившейся в последние годы эпидемиологией респираторных инфекций в мире, увеличением числа круглогодично циркулирующих вирусов [Крюков А.И. и соавт. 2017; Гуров А.В. и соавт. 2022].

В педиатрической практике ОРС наиболее частая патология, которая составляет до 80% случаев среди всех заболеваний верхних дыхательных путей. Последнее объясняется анатомо – физиологическими особенностями детского возраста.

Однако, по данным ВОЗ в последние десятилетия увеличилось число пациентов детского возраста, часто и длительно болеющих острыми респираторными заболеваниями, входящих в группу “часто болеющих детей” (ЧБД), для которых характерно сочетание рецидивирующего назофарингита и риносинусита с хроническим аденоидитом и гипертрофией глоточной миндалины [Крюков А.И. и соавторы, 2018; Русецкий Ю.Ю. 2019, Dickson R.P., et al. 2015].

В последние годы глобальной проблемой здравоохранения во всем мире является нарастающая резистентность к антибактериальным препаратам, что требует обоснованного подхода к назначению системных антибиотиков для лечения пациентов острой патологии ВДП. Однако, в амбулаторной практике терапия ОРС зачастую начинается с назначения системных антибиотиков. Бесконтрольное применение системных и местных антибактериальных препаратов при острой патологии ВДП способствует развитию дисбиоза, персистирующего воспаления слизистой оболочки, что приводит к развитию рецидивирующих ринофарингитов, риносинуситов, тонзиллитов и формированию хронической патологии ЛОР – органов у детей [Гаращенко Т.И., 2020; Яковлев С.В., 2022; Ting J. Y. 2020].

Частое, неадекватное и бесконтрольное применение альфа – адреномиметиков при ОРВИ для снятия назальной обструкции у детей приводит не только к вазомоторным расстройствам, но и пагубно влияет на мерцательный респираторный эпителий, способствуя затяжному течению заболевания [Заплатников А.Л. 2012, Карпова Е.П. 2018, Mehuys E. et al].

Таким образом, в условиях изменившейся эпидемиологической ситуации, глобальной антибиотикорезистентности, увеличения числа часто болеющих детей, роста случаев рецидивирующих заболеваний ВДП, существует необходимость разработки новых лечебных алгоритмов стартовой терапии при острых синуситах у детей, способствующих профилактике осложнений, рецидивирующего и хронического течения заболевания.

Цель исследования: Повышение эффективности лечения острого риносинусита у часто болеющих детей путём оптимизации стартовой терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность противоотёчного действия гипертонического раствора в монотерапии начальной стадии острого риносинусита у детей.
2. Провести сравнительную оценку противоотёчного действия и определить безопасность влияния на слизистую оболочку полости носа гипертонического раствора морской воды и интраназального деконгестанта в терапии начальной стадии острого риносинусита у детей.
3. Разработать и оценить клиническую эффективность метода стартовой терапии острого риносинусита, включающего местное применение гипертонического раствора морской воды и применение комплексного гомеопатического препарата биорегуляторной направленности.
4. Оценить отдалённые результаты лечения острого риносинусита у детей с применением разработанной методики стартовой терапии.

Научная новизна исследования:

Впервые для повышения эффективности лечения детей с острым риносинуситом в начальной стадии заболевания применена монотерапия гипертоническим раствором и доказано его противоотёчное действие.

Впервые проведена сравнительная динамическая оценка воздействия на слизистую оболочку полости носа топического деконгестанта и гипертонического раствора морской воды. Доказан стабильный и более длительный противоотёчный эффект гипертонического раствора морской воды, с отсутствием негативного воздействия на мукоцилиарный эпителий слизистой оболочки полости носа.

Впервые предложена схема стартовой терапии детей с ОРС с включением гипертонического раствора и комплексного гомеопатического препарата, и обоснована длительность терапии, способствующая сокращению сроков выздоровления, профилактике бактериальных осложнений и рецидивирующего течения заболевания у часто болеющих детей.

Практическая значимость работы:

Включение в схему лечения начальной стадии ОРС гипертонического раствора морской воды, как альтернативу интраназальным деконгестантам, даёт возможность

достаточно быстро снять назальную обструкцию, избежать негативного воздействия на слизистую оболочку полости носа.

Гипертонический раствор морской воды с доказанным противоотёчным действием может безопасно использоваться у соматически отягощённых пациентов при наличии противопоказаний к применению интраназальных деконгестантов, а также у пациентов детского возраста.

Включение в схему лечения детей с ОРС гомеопатического препарата Циннабсин, обладающего противовоспалительными, противоотёчным, муколитическим, антибактериальным действием, даёт возможность ускорить выздоровление, избежать бактериальных осложнений и уменьшить число рецидивов заболевания у часто болеющих детей.

Разработанные практические рекомендации по лечению острого риносинусита у детей в начальной стадии заболевания могут быть применены в практике врача-оториноларинголога, педиатра, терапевта, аллерголога и инфекциониста.

Теоретическая значимость работы:

Получены новые знания о противоотёчных свойствах гипертонического раствора морской воды, применяемого интраназально, в качестве альтернативы альфа 2 адреномиметикам.

При применении гипертонического раствора морской воды в лечении пациентов с назальной обструкцией острого воспалительного генеза к третьим суткам терапии отмечается увеличение суммарного объемного воздушного потока, снижение суммарного внутриносового сопротивления, ускорение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, что говорит о восстановлении работы слизистой оболочки полости носа.

Включение в схему лечения пациентов с ОРС интраназального гипертонического раствора морской воды и комплексного гомеопатического препарата с доказанным противомикробным, муколитическим и противовоспалительным действием способствует профилактике затяжного, рецидивирующего течения заболевания и формированию хронической патологии.

Внедрение полученных результатов в практику:

Результаты исследований внедрены в практическую работу оториноларингологического отделения ГУЗ г. Москвы Детской городской поликлиники №91, педиатрического отделения ГБУЗ ГП №175 ДЗМ, педиатрического отделения ГБУЗ г. Москвы ДГП №12, поликлинического отделения ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

Методология и методы исследования.

Исследование проведено на базе ФГБУ НМИЦО ФМБА России. Всем детям проводилось стандартное клиническое обследование, собирался анамнез, отмечалось количество эпизодов ОРС за последний год, проводился осмотр ЛОР – органов. Было проведено исследование степени назальной обструкции с помощью передней активной риноманометрии (ПАРМ), риногигрометрии, а также оценивали мукоцилиарный транспорт (МЦТ) с помощью сахаринового теста и частоты биения ресничек (ЧБР) в мазках отпечатках со слизистой оболочки полости носа (СОПН).

Выраженность клинических симптомов ОРС оценивали по 10-ти балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0- минимальное проявление признака, 10- максимальное его проявление.

Апробация работы:

Материалы диссертации доложены на Московской научно-практической конференции “Оториноларингология: традиции и современность; Преображенские чтения”, 17-18 ноября, 2020 года; XVIII Московской научно-практической конференции “Оториноларингология: традиция и современность”, 11 ноября 2020 года; XX съезде оториноларингологов России с международным участием, 6-9 сентября, 2021 год; VII Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием, 6 октября 2021 года; XI Петербургском форуме оториноларингологов России, 26-28 апреля 2022 года. Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Ученого Совета ФГБУ НМИЦО ФМБА России 03.10.2022, № протокола 5/2022.

Публикации:

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, 6 из них – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Личный вклад автора:

Автором на основании литературных данных изучено современное состояние вопроса острой воспалительной патологии ВДП у детей. Автор самостоятельно составил план исследования, сформулировал задачи, разработал алгоритм консервативного лечения ОРС у ЧБД. Все этапы исследования, сбор и анализ диссертационного материала, включая проведение диагностических методик, выполнено автором лично.

Соответствие диссертации паспорту специальности:

Диссертация соответствует специальности 3.1.3 – Оториноларингология, а именно пунктам 1,3 паспорта специальности 3.1.3. – Оториноларингология. Совершенствование

методов лечения ЛОР-заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения, сокращению сроков временной нетрудоспособности.

Объём и структура диссертации:

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 162 страницах компьютерного текста и двух приложений, иллюстрирована 20 рисунками и 25 таблицами. Список литературы содержит 153 источника.

Степень достоверности и обработки результатов работы:

Достоверность результатов проспективного, рандомизированного, сравнительного исследования подтверждается большим количеством обследуемых, стандартизацией оценки результатов и применением единых критериев. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными (150 пациентов), наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации (с использованием программы MS Excel, для проведения статистического анализа использовались языки программирования R v.4.0.3 (RStudio, Free Version 1.3.1093 – © 2009-2020 RStudio, Inc.) и Python 3.8.3 (Anaconda Individual Edition, version 1.7.2, Anaconda, Inc.), а также Statistica 6.0 (InstallShield Software Corporation, 1984-2001, США, № BXXR006B092218FAN11).

Связь работы с научными программами и планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательскими программами ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Доказано, что гипертонический раствор морской воды обладает противоотёчным действием и может быть использован в монотерапии, как альтернатива интраназальным деконгестантам для снятия назальной обструкции в начальной стадии ОРС у детей
2. Гипертонический раствор морской воды обладает стойким противоотёчным действием, восстанавливает работу слизистой оболочки полости носа, нормализуя мукоцилиарный транспорт.
3. Предложенный метод стартовой терапии ОРС с использованием гипертонического раствора морской воды и комплексного гомеопатического препарата, может быть включен в схему лечения острого риносинусита у детей, для уменьшения длительности острого заболевания, предотвращения бактериальных осложнений ОРС, затянувшегося и рецидивирующего характера течения заболевания.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения поставленных задач нами было обследовано и пролечено 150 часто болеющих детей с ОРС легкой и средней степени тяжести с 2019 по 2022 гг. Из них 68 девочек и 82 мальчика в возрасте от 6 до 13 лет (средний возраст составил 10,0 (8,0; 11,0) лет). Распределение по возрастным группам составило: 6–8 лет – 56 больных (37,33 %); 8–13 лет – 94 пациента (62,67%).

Обязательным являлось наличие формы информированного согласия родителей/представителей пациента на участие в исследовании.

Все пациенты были разделены на три группы по 50 детей в каждой.

Группу 1 (контрольную) составили 50 пациентов, которые получали в качестве монотерапии интраназальный деконгестант на основе 0,1% ксилометазолина.

Группа 2 включала в себя 50 пациентов, получающих интраназально гипертонический раствор морской воды.

Группу 3 составили 50 пациентов, получавшие комплексную терапию, включающую местное применение гипертонического раствора морской воды и сублингвальный прием комплексного гомеопатического препарата Циннабсин (Рег. № П N013317/01) в течение 28 дней. Выбор лекарственного средства связан с его доказанным противовоспалительным, секретолитическим, противомикробным, иммуномодулирующим действием. Циннабсин применялся в зарегистрированных, рекомендуемых возрастных дозах. Мишенью для органотропного действия препарата являются слизистые оболочки полости носа и околоносовых пазух.

Сравнительный анализ эффективности терапии проводился между группами 2 и 1, 3 и 1. Отдалённые результаты терапии оценивались при сравнении группы 3 и группы 2.

Пациенты в трёх группах исследования были идентичны по возрасту, жалобам, тяжести клинических проявлений ОРС, группы не имели достоверных различий и коррелировались между собой.

Для оценки динамики терапии у пациентов группы 1 и группы 2 проведен сравнительный анализ результатов, полученных при исследовании дыхательной функции и транспортной функции СОПН (таблица 1).

Таблица 1 – Диагностический алгоритм проведения исследований в группе 1 и группе 2

Время исследования (Визит)	Включение	Через 15±5 мин	Через 1±10 час	Через 24±4 часа	Через 48±4 часа	Через 7 суток
Жалобы пациента, ВАШ	X	X	X	X	X	X
Риноскопия	X	X	X	X	X	X
Передняя активная риноманометрия	X	X	X	X	X	X
Сахаринный тест	X	-	-	X	X	X
ЧБР	X	-	-	X	X	X
Контроль нежелательных явлений (НЯ)	-	X	X	X	X	X

Оценка эффективности терапии проводилась в группах сравнения по результатам субъективных и объективных показателей на 7 сутки, на 28 сутки, на 12 неделе. Данные катamnестического анамнеза оценивались через 12 недель наблюдения.

Выраженность клинических проявлений ОРС при включении в исследование не имела статистической межгрупповой разницы, и соответствовала легкой и средней степени тяжести ОРС ($p \geq 0,05$).

Анализ результатов эффективности терапии у пациентов группы 1 и группы 2 по шкале ВАШ выявил положительную статистически значимую динамику клинических проявлений ОРС ($p \leq 0,05$) (рисунок 1,2).

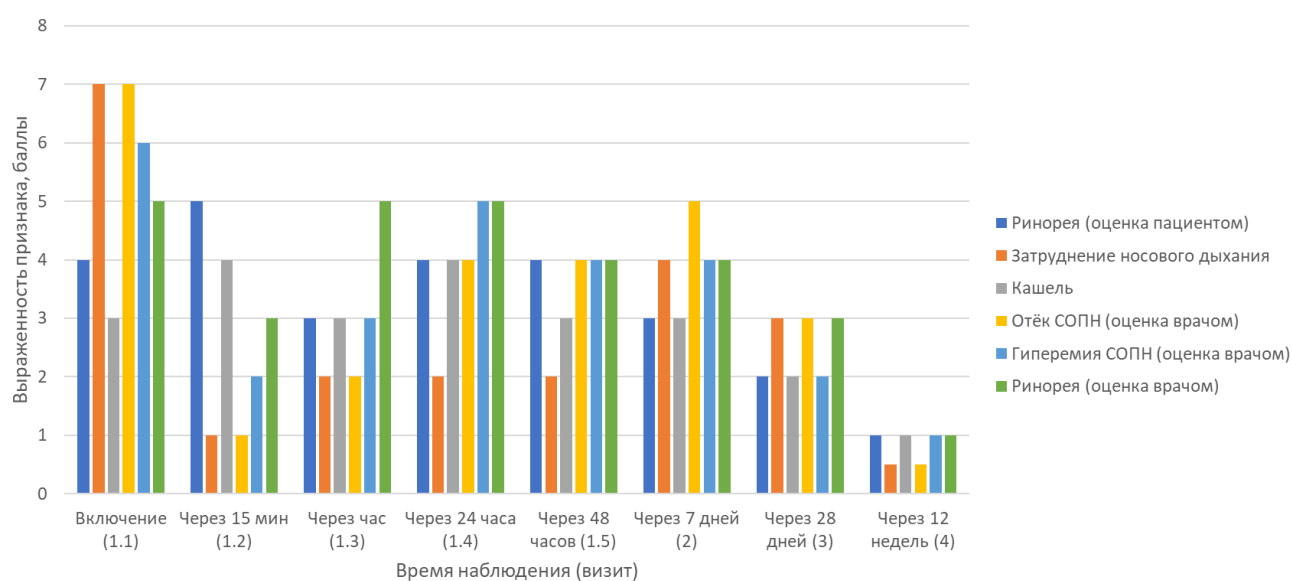


Рисунок 1. Динамика выраженности клинических показателей заболевания (медианы) у пациентов группы 1, получавших интраназальный деконгестант

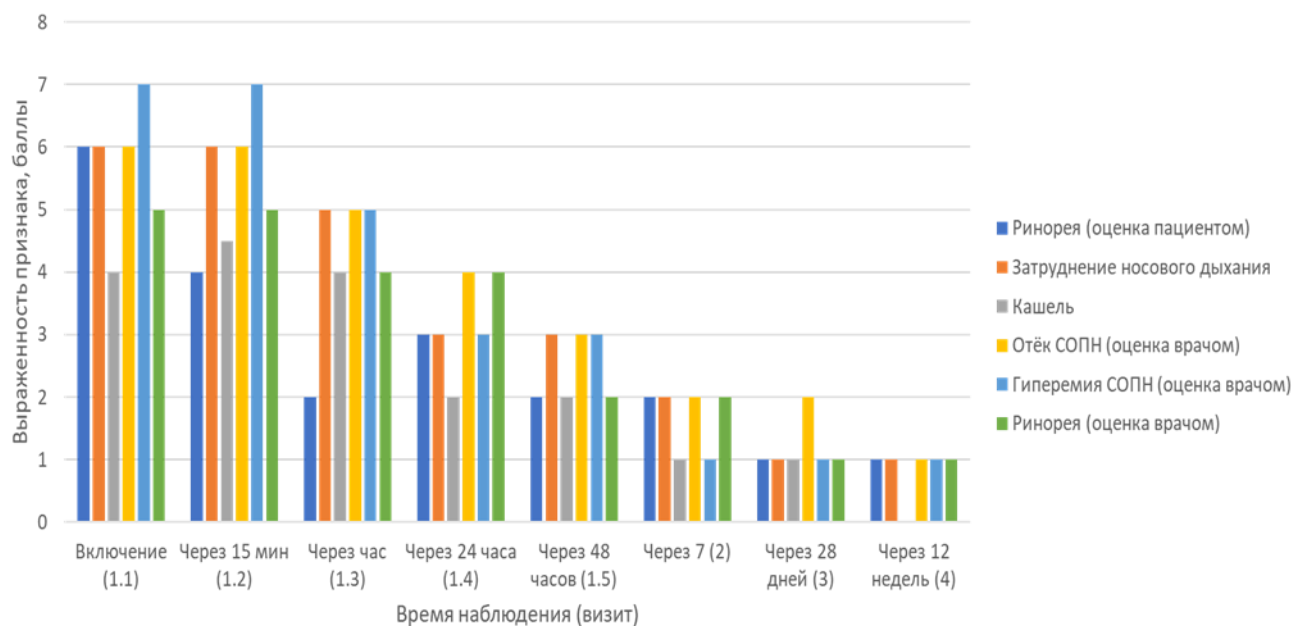


Рисунок 2. Динамика выраженности клинических показателей заболевания (медианы) у пациентов группы 2, получавших гипертонический раствор морской воды

Однако через 7 суток после начала лечения выявляется статистическая межгрупповая разница по клиническим проявлениям ОРС за счет их уменьшения в группе 2 (2 балла) и увеличения его в группе 1 (4 балла), что коррелирует с показателями ПАРМ и уменьшением жалоб пациентов ($p \leq 0,05$). При этом было выявлено, что эффект от терапии в группе 2 был более длительным и достоверно лучшим по сравнению с группой 1 ($p \leq 0,05$), что можно расценивать как вазомоторные расстройства на длительное действие топического деконгестанта.

При проведении ПАРМ у пациентов трёх групп на момент назначения терапии было отмечено снижение суммарного объемного потока (СОП), увеличение суммарного сопротивления (СС), что объективно свидетельствует о выраженной назальной обструкции.

Динамика клинических проявлений ОРС в группах сравнения на протяжении исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика клинических проявлений ОРС в группе 1 и группе 2 в ходе исследования

Исследуемый показатель	Выраженность признака в различные сроки наблюдения, баллы Медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)											
	Через 15 мин Визит 1.3		Через 1 ч Визит 1.3		Через 24 ч Визит 1.4		Через 48 ч Визит 1.5		7-е сутки Визит 2		Через 28 дн. Визит 3	
	группы исследования											
	1 n=50	2 n=50	1 n=50	2 n=50	1 n=50	2 n=50	1 n=50	2 n=50	1 n=50	2 n=50	1 n=50	2 n=50
Затруднение носового дыхания	0,50 (0,00; 1,00)	6,00 (4,00; 8,00)	2,00 (1,00; 3,00)	5,50 (4,00; 7,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3,50 (2,00; 4,00)	5,00 (4,00; 6,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3,50 (2,50; 5,00)	2,00 (0,00; 4,00)	3,5 (3,00; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)
* (P) критерий Манна-Уитни	0,003		0,03		0,121		0,001		0,0081		0,378	
Ринорея	3,00 (2,00; 4,00)	0,50 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)	2,00 (0,00; 4,00)	4,00 (3,00; 5,00)	3,00 (1,00; 4,00)	4,00 (2,00; 5,00)	2,00 (1,00; 4,00)	4,00 (3,00; 5,00)	1,00 (0,00; 2,00)	3,5 (3,00; 4,00)	3,0 (2,00; 4,00)
* (P), критерий Манна-Уитни	0,0920		0,081		0,085		0,0011		0,0073		0,152	
Кашель	4,00 (3,00; 5,00)	3,00 (2,00; 4,00)	0,00 (0,00; 2,00)	0,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)	0,50 (0,00; 2,00)	3,50 (2,50; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)	1,00 (0,00; 2,00)
* (P), критерий Манна-Уитни	0,5572		0,6431		0,3968		0,7969		0,6383		0,005	
Гиперемия СОПН	2,00 (1,00; 3,00)	1,00 (0,00; 2,00)	3,00 (2,00; 4,00)	6,50 (5,00; 7,50)	4,00 (3,00; 5,00)	3,75 (3,00; 4,50)	6,00 (4,00; 7,00)	2,00 (0,00; 4,00)	4,00 (3,00; 5,00)	3,50 (2,00; 5,00)	3,50 (2,50; 4,50)	3,00 (2,00; 4,00)
* (P) критерий Манна-Уитни	0,5572		0,5572		0,4372		<0,0001		0,0005		0,692	

Как видно из приведённой таблицы через 15 минут и 1 час в показателях клинических проявлений ОРС отмечалось снижение признака в обеих группах. Через 15 минут в группе 1 средний показатель составил 3,00 балла, а в группе 2 – 0,50 балла ($p \leq 0,009$). Через 1 час не было выявлено статистических межгрупповых различий (1,00 и 2,00 балла, соответственно. $p=0,081$).

Так в группе 1 средние показатели СОП и СС были равны 233,3 см³/с и 1,31 Па/см³/с соответственно, а в группе 2 значения СОП составили 249,9 см³/с, а СС – 1,28 Па/см³/с. В группе 3 средний показатель СОП составлял 265,2 мл³/сек, а показатель СС был увеличен до 1,18 Па/мл³/сек. При оценке терапии по динамике показателей ПАРМ было выявлено снижение показателя СС и увеличение показателя СОП уже через 15 минут после начала лечения, однако было более выраженным в группе 1. Средний показатель СОП для группы 2 составил 268,7 см³/сек, для группы 1 - 446,0 см³/сек. Средние значения СС составили 1,25 Па/см³/сек и 0,88 Па/см³/сек в группе 1 и группе 2 соответственно ($p=0,0012$).

Полученные результаты подтверждают быстрое противоотёчное действие назального деконгестанта в первые часы терапии. Через 1 час положительная динамика в группах по исследуемым показателям сохранялась, но достоверно лучше у пациентов группы 1: увеличение СОП в группе 1 в среднем до 465,0 см³/сек, а в группе 2 – 375,9 см³/сек, снижение СС у пациентов группы 1 в пределах 0,72 Па/см³/сек, а в группе 2 до 1,09 Па/см³/сек. Однако уже через 24 часа исследуемые показатели были сопоставимы в группах сравнения (p=0,051).

Через 48 часов наблюдается достоверно более лучшая динамика у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1. Средний показатель СС в группе 2 составил 0,87 Па/см³/сек, а в группе 1 – 1,12 Па/см³/сек, а показатель СОП в группе 2 увеличился до 428,0 см³/сек, а у группы 1 составил всего 340,5 см³/сек (p≤0,01) (рисунки 3,4).

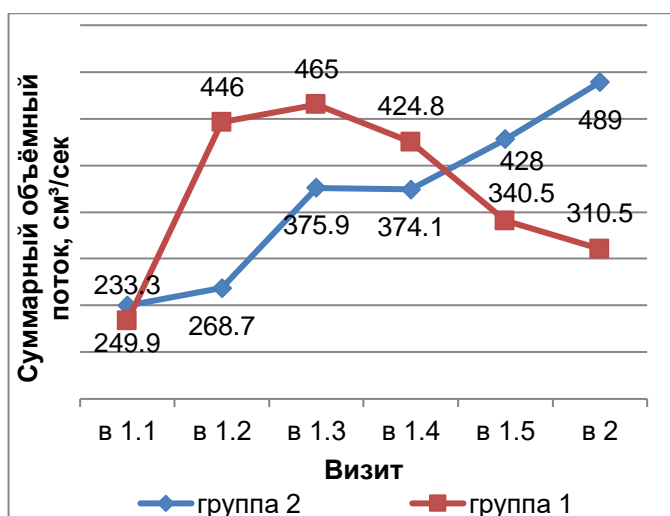


Рисунок 3. Динамика изменения показателя «Суммарный объёмный поток» на фоне лечения в группе 1 и группе 2

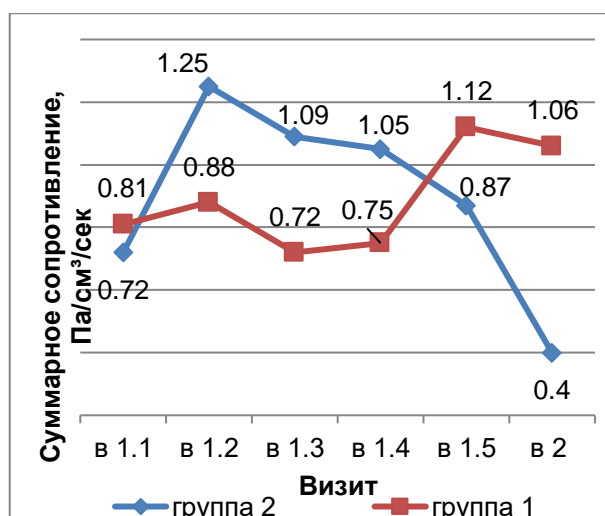


Рисунок 4. Динамика изменения показателя «Суммарное сопротивление» на фоне лечения в группе 1 и группе 2

К 7 суткам противоотечное действие гипертонического раствора морской воды у пациентов группы 2 было достоверно более выраженное, чем действие препарата ксилометазолин 0,1% в группе 1: средний показатель СОП снизился до 310,5 см³/сек, а для группы 2 увеличился до 489,4 см³/сек. При этом высокие цифры СС были зафиксированы для группы 1 – 1,06 сек/Па/мл³, для группы 2 этот показатель был в пределах нормы и составил 0,30 сек/Па/мл³ (p≤0,05). В связи с техническими сложностями выполнения ПАРМ у пациентов младшей возрастной группы оценка носового дыхания у этой категории пациентов проводилась на основании данных риногигрометрии, которая выполнялась с помощью зеркала Глятцеля. Лучшая динамика показателей ПАРМ у пациентов группы 2 соответствовала улучшению клинической симптоматики у детей в этой группе.

Анализ полученных данных показал, что при интраназальном применении деконгестанта происходило быстрое снятие отёка СОПН, а интраназальное применение гипертонического раствора морской воды вызывает противоотёчное действие постепенно, но стабильно и длительно его поддерживает при достоверно лучших показателях клинических проявлений ОРС.

При оценке показателей МЦТ при включении у всех пациентов группы 1 и группы 2 отмечено угнетение ЧБР мерцательного эпителия и увеличение времени сахаринового теста (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии

Исследуемый показатель	Выраженность признака в исследуемых группах на этапах исследования							
	Me (25%; 75%)							
	Включение		Через 24 ч		Через 48 ч		7 – е сутки	
	Визит 1.1		Визит 1.4		Визит 1.5		Визит 2	
группы исследования								
1	2	1	2	1	2	1	2	
n=50	n=50	n=50	n=50	n=50	n=50	n=50	n=50	
Сахаринный тест, мин	14,86 (14,40; 15,42)	14,94 (14,53; 15,46)	14,00 (13,52; 14,36)	13,41 (12,98; 13,93)	12,49 (12,08; 13,12)	9,66 (9,04; 10,21)	12,14 (11,69; 12,80)	7,78 (7,36; 8,53)
Статистические данные, р*	0,62		0,0017		0,0001		<0,0001	
ЧБР, Гц	Группы исследования							
	1	2	1	2	1	2	1	2
	n=23	n=26	n=23	n=26	n=23	n=26	n=23	n=26
	3,11 (2,98; 3,37)	3,19 (3,01; 3,64)	2,35 (2,05; 2,49)	3,66 (3,48; 3,85)	3,72 (3,48; 3,91)	4,84 (4,68; 5,00)	3,65 (3,40; 3,79)	6,93 (6,69; 7,06)
Статистические данные, р*	0,051		0,01		<0,001		<0,0001	

*(P), критерий Манна- Уитни- статистическая значимость различий между группами 1 и 2

Из таблицы следует, что к 7 дню наблюдения отмечено улучшение МЦТ в группе 2, средний показатель ЧБР в группе 2 практически достиг нормального значения и составил 6,93 Гц, а в группе 1 оставался на низком уровне – 3,65 Гц ($p < 0,0001$).

В начале исследования в группе 1 отмечалось незначительное улучшение функции МЦТ: при включении среднее время сахаринного теста составило 14,86 мин., а через 24 часа – 14,00 мин, а в группе 2 время 14,94 мин. и 13,41 мин. соответственно ($p \leq 0,05$).

Межгрупповая статистическая разница по времени сахаринного теста наиболее отчетливо стала проявляться через 48 часов от начала терапии: в группе 1 средний показатель составил 12,49 мин., а в группе 2 – 9,66 мин. ($p = 0,0001$), что свидетельствует о медленном восстановлении МЦТ у пациентов в группе 1. Вероятнее всего это связано с

вазоконстрикторным действием интраназального деконгестанта и с наличием в нем консервантов.

Полученные результаты, говорящие о восстановлении работы мерцательного эпителия, отсутствие негативного влияния на МЦТ обосновывают целесообразность использования гипертонической натуральной стерильной морской воды на начальных этапах ОРС в качестве альтернативы интраназальным деконгестантам, которые имеют противопоказания и некоторые ограничения к применению у коморбидных пациентов и у часто болеющих пациентов детского возраста.

Интраназальное применение гипертонического раствора морской воды переносилось пациентами хорошо, жалоб на дискомфорт и болевые ощущения в полости носа не было. Частота НЯ у пациентов группы 2 была достоверно ниже, чем у пациентов группы 1 ($p \leq 0,05$).

В лечении пациентов группы 3 применялась предложенная нами схема стартовой терапии ОРС (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика выраженности симптомов воспаления СОПН в группе 1 и группе 3 в ходе терапии

Визиты	Исследуемые показатели в группах исследования					
	отёк слизистой оболочки полости носа, $M \pm SD$ (min-max) [$\pm 95\%$ CI], баллы		гиперемия слизистой оболочки полости носа, $M \pm SD$ (min-max) [$\pm 95\%$ CI], баллы		отделяемое в носовых ходах, $M \pm SD$ (min-max) [$\pm 95\%$ CI], баллы	
	Группы исследования					
	1, n=50	3, n=50	1, n=50	3, n=50	1, n=50	3, n=50
включение Визит 1.1	7,1 \pm 0,50 (6,0-8,0)	6,2 \pm 0,37 (5,0-7,0)	6,8 \pm 0,39 (6,0-8,0)	6,9 \pm 0,27 (6,0-8,0)	5,9 \pm 0,68 (5,0-7,0)	6,5 \pm 0,50 (6,0-7,0)
Статистические показатели (Diff С-Т, баллы)	U=3439; Z=-0,28; p=0,78		U=3078,5; Z=-1,42; p=0,155		U=3399,5; Z=0,4; p=0,686	
7 сутки Визит 2	5,2 \pm 0,77 (4,0-6,0)	3,0 \pm 0,70 (2,0-4,0)	4,0 \pm 0,76 (3,0-5,0)	2,5 \pm 0,25 (2,0-3,0)	4,0 \pm 0,48 (3,0-5,0)	3,2 \pm 0,37 (2,0-4,0)
Статистические показатели (Diff С-Т, баллы)	U=3019; Z=-1,61; p=0,01		U=2502,5; Z=-3,25; p=0,001		U=2793,5; Z=-2,33; p=0,02	
28 день Визит 3	3,4 \pm 0,66 (2,0-4,0)	0,2 \pm 0,40 (0,0-1,0)	2,2 \pm 0,49 (1,0-3,0)	0,0 \pm 0,2 (0,0-1,0)	3,2 \pm 0,43 (2,0-4,0)	1,0 \pm 0,11 (0,0-1,0)
Статистические показатели (Diff С-Т, баллы)	U=2987,5; Z=-2,31; p=0,021		U=3028; Z=-2,95; p=0,003		U=2740; Z=-2,5; p=0,013	

P- критерий Манна- Уитни- статистическая значимость различий между группами 1 и 3

*Diff – разница между эффектами двух препаратов; С – сравниваемая схема терапии топические деконгестанты; Т – тестируемая схема терапии

Как видно из таблицы выраженность клинических симптомов ОРС у пациентов двух групп в ходе терапии уменьшалась. Начиная с 7 дня в группе 3 показатели были статистически лучше, чем в группе 1 ($p=0,001$).

По данным показателей ПАРМ (таблица 5) через 15 минут и через 1 час от начала терапии средние показатели изменяются: СОП увеличивается, а показатель СС снижается в двух группах, однако статистическая межгрупповая разница продолжает быть значимой за счет большего СОП и меньшего СС в группе 1 ($p\leq 0,05$). Через 24 и 48 часов статистической разницы в группе 1 и группе 3 по показателям СОП и СС нет ($p\geq 0,05$).

Таблица 5 – Динамика показателей передней активной риноманометрии в группе 1 и группе 3 в ходе терапии

Исследуемый показатель	Показатели ПАРМ, Медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)									
	Через 15 мин Визит 1.2		Через 1 ч Визит 1.3		Через 24 ч Визит 1.4		Через 48 ч Визит 1.5		Через 7 дней Визит 2	
	Группы исследования									
	1 n=38	3 n=37	1 n=38	3 n=37	1 n=38	3 n=37	1 n=38	3 n=37	1 n=38	3 n=37
СОП, см³/сек	446,0 (329,2; 528,0)	292,6 (219,1; 406,1)	465,0 (378,5; 533,7)	321,5 (250,4; 412,3)	424,8 (363,8; 549,3)	412,9 (267,7; 556,6)	340,5 (212,0; 376,0)	435,9 (314,9; 472,6)	310,5 (232,0; 392,0)	511,0 (455,1; 602,0)
* (P) , критерий Манна- Уитни	0,001		0,00057		0,08		0,001		0,0001	
СС, Па/см³/сек	0,88 (0,61; 1,53)	1,14 (0,88; 1,63)	0,72 (0,37; 1,1)	0,95 (0,68; 1,22)	0,75 (0,38; 1,04)	0,78 (0,81; 1,33)	1,12 (1,03; 1,2)	0,89 (0,51; 1,1)	1,06 (1,02; 1,90)	0,30 (0,20; 0,49)
* (P) , критерий Манна- Уитни	0,0002		0,007		0,54		0,001		0,0001	

* (P) , критерий Манна - Уитни- статистическая значимость различий между группами 1 и 3

Данные таблицы свидетельствуют, что через 7 дней выявлена статистическая разница по среднему показателю СОП: в группе 3 показатель СОП – 511,0 см³/сек против 310,5 см³/сек в группе 1 ($p\leq 0,05$). Показатель СС снижался обратно пропорционально увеличению показателя СОП, в среднем составляя 1,06 сек/Па/мл³ в группе 1 и 0,30 сек/Па/мл³ в группе 3 ($p\leq 0,05$).

Полученные результаты свидетельствует о достаточно быстром, но непродолжительном противоотечном действии интраназальных деконгестантов, в то время как гипертонический раствор морской воды вызывает противоотечное действие постепенно, а комплексный

гомеопатический препарат Циннабсин усиливает эффект в течение всего периода его использования, способствует длительному противовоспалительному действию.

У пациентов группы 1 отмечалось незначительное, но стабильное улучшение функции МЦТ в среднем с 14,86 мин. до 12,14 мин. в ходе терапии. В группе 3 через 7 дней наблюдалось ускорение работы МЦТ практически в 2 раза с 15,14 мин. до 7,84 мин. ($p \leq 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 3 в ходе терапии

Исследуемый показатель	Выраженность признака в группах на этапах исследования, Медиана (25 процентиль; 75 процентиль)							
	включение Визит 1.1		через 24 ч Визит 1.4		через 48 ч Визит 1.5		7 – е сутки Визит 2	
	группы исследования							
	1 n=50	3 n=50	1 n=50	3 n=50	1 n=50	3 n=50	1 n=50	3 n=50
Сахаринный тест, мин	14,86 (14,40; 15,42)	15,14 (14,49; 15,82)	14,00 (13,52; 14,36)	12,41 (12,07; 13,07)	12,49 (12,08; 13,12)	8,27 (7,83; 8,74)	12,14 (11,69; 12,80)	7,84 (7,37; 8,35)
Статистика, p	0,22		0,001		0,0001		<0,0001	
ЧБР, Гц	Группы исследования							
	1 n=23	3 n=29	1 n=23	3 n=29	1 n=23	3 n=29	1 n=23	3 n=29
	3,11 (2,98; 3,37)	3,16 (3,09; 3,47)	2,35 (2,05; 2,49)	4,59 (4,62; 4,82)	3,72 (3,48; 3,91)	5,83 (5,69; 6,11)	3,65 (3,40; 3,79)	7,39 (6,92; 7,85)
Статистика, p	0,04		0,003		<0,001		<0,0001	

Средние показатели сахаринного теста в группе 3 на 7 сутки составили 7,84 мин., против 12,14 мин. для группы 1, а показатель ЧБР вырос в сравнении с первым визитом и достиг нормальных значений – 7,39 Гц. При этом в группе 1 показатель ЧБР к 7 суткам составил всего 3,65 Гц, что практически в 2 раза ниже нормальных значений, что говорит о благотворном влиянии выбранной терапии на работу респираторного эпителия ($p < 0,0001$).

В работе была проведена оценка отдалённых результатов терапии ОРС у пациентов в группе 2 и группе 3. Сравнительная оценка результатов лечения часто болеющих детей группы 3 и группы 2 производилась на 28 день и через 12 недель наблюдений, на основании данных о

количестве рецидивов заболевания, длительности течения ОРС, оценки клинического состояния полости носа, эндоскопической картины полости носа и носоглотки, состояния глоточной миндалины пациентов, объективной оценки дыхательной функции носа.

За 12 недель наблюдения у пациентов группы 2 выявлено отсутствие повторных эпизодов ОРС у 37 (74%) детей, дважды эпизоды обострения ОРС перенесли 5 (10%) пациентов, по одному эпизоду перенесли 8 (16%) пациентов. При этом отсутствие рецидивов ОРС за 12 недель у пациентов в группе 3 отмечено у 44 (88%) детей, и только у 1 пациента (2%) рецидив ОРС наблюдался дважды, а у 5 (10%) пациентов рецидив ОРС отмечен 1 раз.

В группе 3 наблюдалась стойкая тенденция к снижению количества рецидивов ОРС за 12 недель наблюдения в сравнении с группой 2 ($p \leq 0,05$) (рисунок 5).

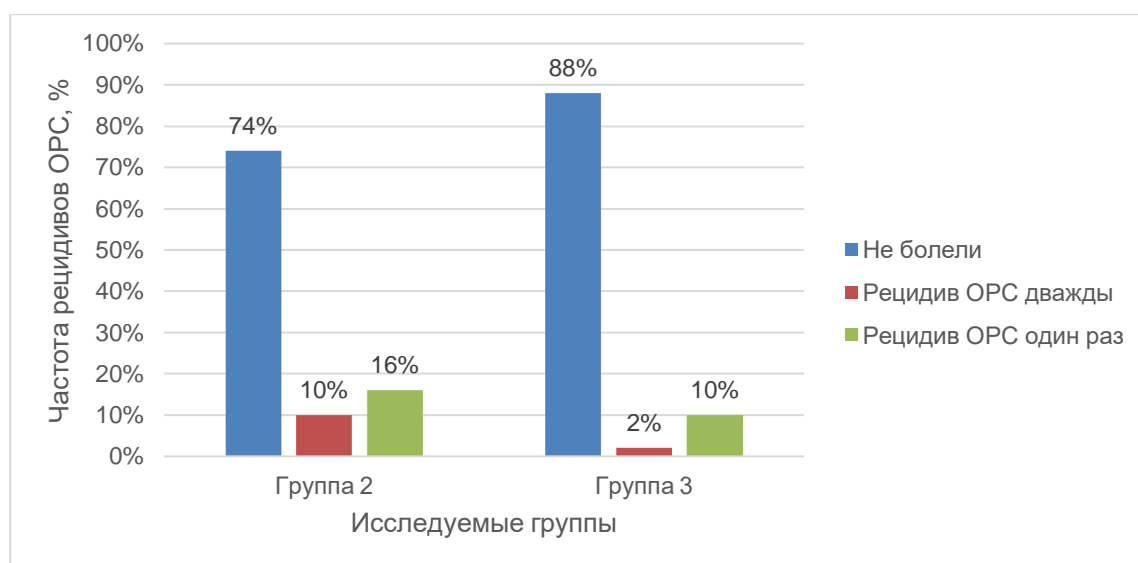


Рисунок 5. Частота рецидивов ОРС у пациентов в группе 2 и группе 3 за 12 недель наблюдения

Было отмечено достоверное сокращение длительности течения эпизодов заболевания у пациентов группы 3 в среднем до 5,7 дня, по сравнению с длительностью ОРС группы 2, в которой дети болели в среднем 7,4 дня ($p \leq 0,05$). Добавление в схему стартовой терапии комплексного гомеопатического препарата статистически значимо сокращало длительность течения ОРС. Динамика клинических проявлений коррелирует с динамикой показателей ПАРМ у пациентов группы 2 и группы 3.

При оценке дыхательной функции носа отмечено, что показатели ПАРМ через 12 недель наблюдения были достоверно лучшие у пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 по показателю СС, и в среднем составили 0,3 Па/см³/сек., а СОП – 620,4 см³/сек для группы 3, по сравнению с группой 2 (0,79 Па/см³/сек. и 485,2 см³/сек, соответственно) ($p \leq 0,05$).

Глоточная миндалина (ГМ) является иммунокомпетентным органом. Частые респираторные инфекции способствуют понижению мукозального иммунитета, перестройке слизистой оболочки ВДП, включая ГМ в сторону хронического воспаления с разрастанием

соединительной ткани и развитием гипертрофии аденоидов. Уменьшение степени гипертрофии ГМ является показателем эффективности проводимой терапии.

При эндоскопическом осмотре полости носа и носоглотки у пациентов группы 2 и группы 3 было выявлено, что из 150 пациентов трёх групп у 30 (20%) человек ГМ была удалена: у 9 (6%) пациентов группы 1, у 11 (7%) пациентов группы 2 и у 10 (7%) пациентов группы 3.

С 7 дня лечения не было выявлено межгрупповой статистической разницы по степени выраженности гипертрофии ГМ (ГГМ) ($p \leq 0,05$). Так у пациентов группы 2 выявлена гипертрофия ГМ: I степени – у 7 (19%) пациентов; II степени – у 24 (61%); III степени – у 8 (20%) пациентов. В группе 3 выявлена гипертрофия ГМ: I степени – у 12 (23%) пациентов; II степени – у 29 (59%) пациентов; III степени – у 9 (18%) пациентов (Рисунок 6)

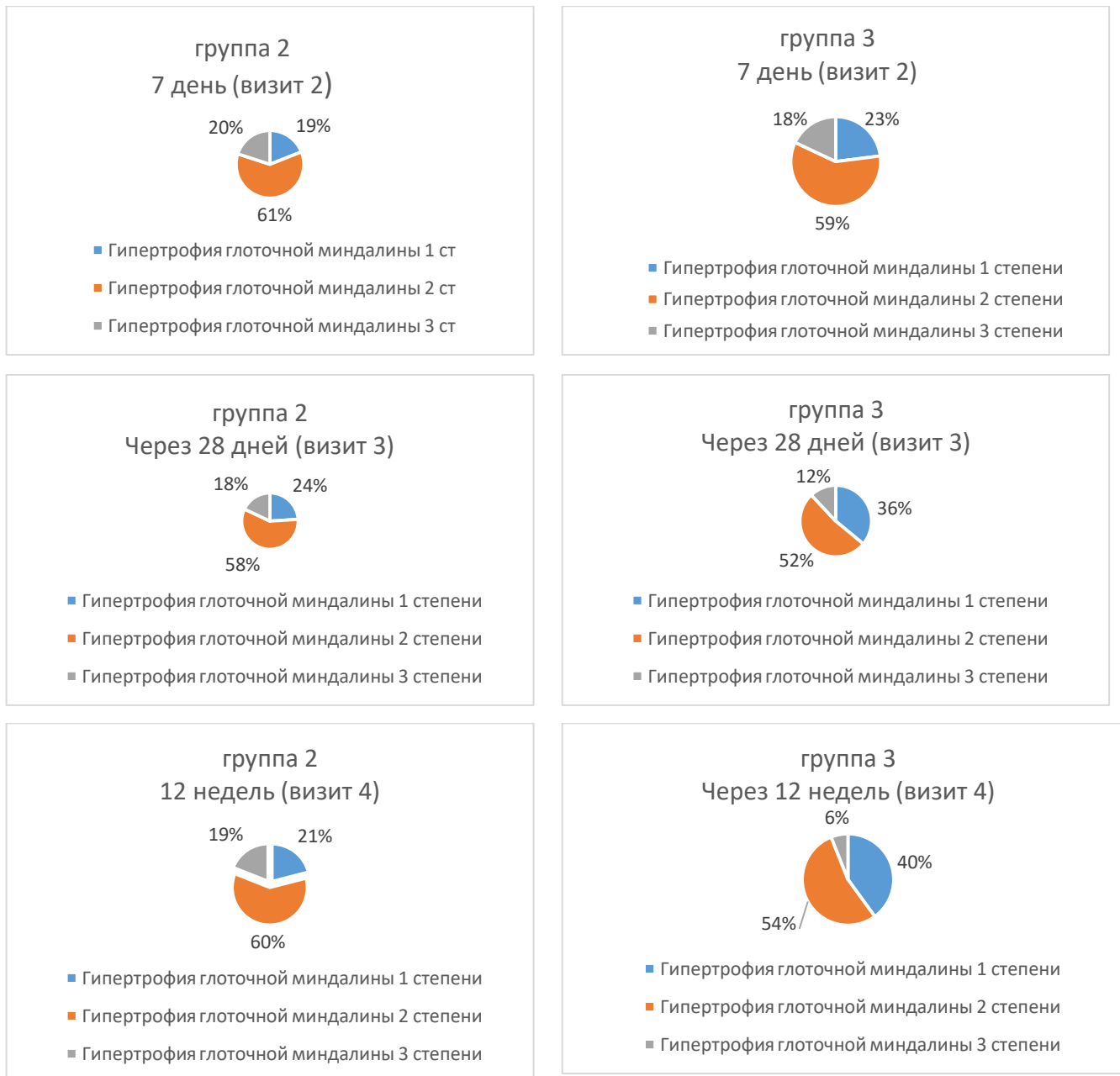


Рисунок 6. Динамика выраженности гипертрофии глоточной миндалины у пациентов группы 2 и группы 3 на 7 день, на 28 день и через 12 недель.

Выявлена статистически значимая разница в группах сравнения по увеличению числа пациентов с ГГМ I степени и уменьшению - с ГГМ II и III степени ($p \leq 0,05$).

Через 12 недель наблюдения, несмотря на отсутствие лечения в течении 8 недель в группе 3 сохранялась тенденция к уменьшению числа пациентов с ГГМ III степени с 6 (12%) до 3 (6 %) человек, а также к увеличению числа детей с ГГМ I степени с 18 (36%) до 20 (40%) и II степени с 26 (52%) до 27 (54%). Были отмечены межгрупповые различия в состоянии ГМ, с наиболее выраженной положительной динамикой для пациентов группы 3 ($p \leq 0,05$).

Анализ результатов динамического наблюдения за часто болеющими пациентами, терапия которым была проведена предложенным нами методом стартовой терапии ОРС, показал значительно лучшие результаты клинического течения ОРС и отдаленные результаты наблюдения за пациентами в сравнении с результатами монотерапии топическими лекарственными препаратами. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения в схему лечения часто болеющих детей с ОРС на фоне ОРВИ лекарственных препаратов, направленных не только на быстрое восстановление носового дыхания, но и препаратов многоуровневого влияния на основные звенья воспалительного процесса. Включение в схему стартовой терапии детей с ОРС комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, оказывающего противоотечное, муколитическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, способствует достоверному уменьшению клинических проявлений ОРС, ускорению выздоровления с нормализацией функционального состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей и ГМ, предотвращению развития осложнений со стороны ЛОР – органов и рецидивирующего течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Гипертонический раствор морской воды обладает противоотёчным действием, которое проявляется постепенно, через 1 час после применения происходит увеличение показателя «Суммарный объемный поток» на $126,2 \pm 38,4$ см³/сек, снижение показателя «Суммарное сопротивление» на $0,16 \pm 0,04$ Па/ см³/сек, однако держится длительно и стабильно, что выражается в снижении клинических признаков острого риносинусита, а также в снижении показателя «Суммарное сопротивление» в 1,2 раза (с $1,28 \pm 0,16$ Па/см³/сек до $1,05 \pm 0,1$ Па/см³/сек,) и увеличении показателя «Суммарный объемный поток» в 1,5 раза (с $249,9 \pm 34,7$ см³/сек до $374,1 \pm 51,3$ см³/сек) уже через 24 часа от начала терапии ($p \leq 0,001$).

2. При сравнении эффективности противоотёчного действия интраназального деконгестанта и гипертонического раствора морской воды было выявлено, что эффект от применения деконгестанта был не долгий, в отличие от длительного и стойкого противоотёчного действия гипертонического раствора морской воды, где уже через 24 часа у пациентов значительно улучшились показатели передней активной риноманометрии и отмечена стойкая положительная динамика к 7 суткам: в группе 1 показатель «Суммарный объемный поток» = $310,5 \pm 37,4$ см³/сек, показатель «Суммарное сопротивление» = $1,06 \pm 0,3$ Па/см³/сек; в группе 2 показатель «Суммарный объемный поток» составил $489,4 \pm 61,8$ см³/сек, а «Суммарное сопротивление» $0,40 \pm 0,1$ Па/см³/сек ($p \leq 0,05$). Отсутствие негативного влияния гипертонического раствора морской воды на мукоцилиарный эпителий, выражалось в достоверном сокращении времени сахаринового теста к 7 суткам лечения до 7,78 (7,36; 8,53) мин. и увеличение частоты биения ресничек мерцательного эпителия до 6,93 (6,69; 7,06) Гц ($p \leq 0,05$), а также в отсутствии нежелательных явлений, что обосновывает безопасность и целесообразность применения его в лечении пациентов с острым риносинуситом в качестве альтернативы α -адреномиметикам.

3. Предложенный метод стартовой терапии острого риносинусита, включающий местное применение гипертонического раствора морской воды и сублингвальное применение комплексного гомеопатического препарата (Циннабсин) способствует восстановлению слизистой оболочки полости носа, выражающееся в улучшении показателей передней активной риноманометрии и мукоцилиарной активности мерцательного эпителия. Через 24 часа от начала терапии отмечалось: увеличение суммарного объемного воздушного потока до $412,9 \pm 108,3$ см³/сек и снижение суммарного сопротивления внутриносовых структур до $0,78 \pm 0,2$ Па/ см³/сек (с положительной динамикой к 7 дню, до $511,0 \pm 94,6$ см³/сек и $0,30 \pm 0,1$ Па/ см³/сек соответственно ($p \leq 0,05$)), а также улучшение показателя частоты биения ресничек

мерцательного эпителия с нормализацией значений к 7 суткам – $7,39 \pm 0,87$ Гц, и достоверное ускорение времени сахаринового теста с $15,14 \pm 1,17$ мин. до $7,84 \pm 0,56$ мин. ($p \leq 0,05$).

4. Анализ отдалённых результатов лечения (12 недель наблюдения) пациентов предложенным методом стартовой терапии выявил: отсутствие рецидивов острого риносинусита у 88% пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 – 74% ($p \leq 0,05$); сокращение длительности заболевания у пациентов группы 3 до $5,7 \pm 0,6$ дня, в сравнении с группой 2 – $7,4 \pm 1,1$ ($p \leq 0,05$); достоверную тенденцию к уменьшению числа пациентов группы 3 с гипертрофией глоточной миндалины III степени до 3 (6 %) человек, увеличению числа детей с гипертрофией I степени до 20 (40%) и II степени до 27 (54%) человек ($p \leq 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Гипертонический раствор морской воды, в качестве альтернативы интраназальным деконгестантам, необходимо использовать в начальной стадии острого риносинусита у часто болеющих детей.

2. При необходимости назначения интраназального деконгестанта пациентам с 6 – ти лет рекомендовано отдавать предпочтение препаратам с концентрацией, не превышающей 0,05% раствор, с целью профилактики раннего развития сосудистой дисфункции слизистой оболочки полости носа.

3. При использовании интраназальных деконгестантов с пролонгированным действием следует рекомендовать 0,1 % раствор не более 3 – х дней.

4. На этапе амбулаторного лечения детей с острым риносинуситом лёгкой степени тяжести (особенно детям с гипертрофией глоточной миндалины) в терапию следует включать комплексный препарат биорегуляторной направленности Циннабсин на срок, не менее 28 дней, а детям со склонностью к рецидивирующему течению заболевания возможно пролонгировать препарат до 56 дней.

5. Комплексное лечение острого риносинусита лёгкой степени у часто болеющих детей, включающее гипертонический раствор морской воды интраназально и гомеопатический препарат Циннабсин может быть рекомендовано для использования в практике врача – оториноларинголога, врача педиатра, врача инфекциониста, врача общей практики.

Список опубликованных работ

1. Возможности стартовой терапии острых риносинуситов у детей / Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., **Тулина А.С.**, Серебрякова И.Ю. // Вопросы практической педиатрии. – 2021. –Т.16, №5. – С. 61-67
2. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии / Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., **Тулина А.С.**, Юнусов А.С. // Российская оториноларингология. – 2020. –Т. 19. №1 (104). – С. 110-117
3. Гипертонический раствор морской воды как альтернатива интраназальным деконгестантам / Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., **Тулина А.С.**, Тарасова Г.Д. // Российская оториноларингология. – 2019. –Т. 18. №5 (102). – С. 106-114
4. Использование ирригационной терапии гипертоническими растворами при инфекционном риносинусите у детей / Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., **Тулина А.С.**, Ильенко Л.И. // РМЖ. 2018. Т. 26. №2-2. С. 79-84
5. Направления использования ирригационно-элиминационной терапии / Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., **Тулина А.С.**, Тарасова Г.Д. // Медицинский совет. 2018. №17. С. 80-88
6. Сравнительная эффективность различных методов терапии острого инфекционного риносинусита у детей / Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., **Тулина А.С.**, Ильенко Л.И. // Вопросы практической педиатрии. 2017. Т. 12. № 6. С. 31-39

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ОРС – острый риносинусит

ВДП – верхние дыхательные пути

ГГМ – гипертрофия глоточной миндалины

МЦТ – мукоцилиарный транспорт

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

СОП – суммарный объемный воздушный поток

СС – суммарное сопротивление внутриносовых структур

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

СОПН – слизистая оболочка полости носа

ЧБД – часто болеющие дети