

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»**

На правах рукописи

**ТУЛИНА АННА СЕРГЕЕВНА
СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ**

3.1.3 - Оториноларингология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Карнеева О.В.

Москва, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Современный взгляд на проблему заболеваемости острым риносинуситом у детей.....	13
1.2 Этиология и патогенез острого риносинусита у детей.....	14
1.3 Клиническая картина и классификация острого риносинусита у детей.....	19
1.4 Диагностика острого риносинусита в детском возрасте.....	21
1.5 Лечение острого риносинусита в детском возрасте.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Клиническая характеристика пациентов трёх групп.....	36
2.2. Клинико – функциональные методы исследования	44
2.2.1 Исследование дыхательной функции полости носа (передняя активная риноманометрия, риногигрометрия).....	45
2.2.2 Исследование мукоцилиарной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа (сахариновый тест, определение частоты биения ресничек мерцательного эпителия).....	47
2.3 Статистические методы исследования и оценка эффективности терапии.....	50
2.4 Оценка безопасности терапии	52
ГЛАВА 3. КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 2.....	53

3.1 Сравнительная характеристика жалоб и клинических проявлений острого риносинусита у пациентов группы 1 и группы 2	53
3.2 Оценка эффективности терапии у пациентов группы 1 и группы 2	61
3.2.1 Динамика выраженности клинических проявлений острого риносинусита у пациентов группы 1 и группы 2 по визуально – аналоговой шкале в ходе терапии	61
3.2.2 Динамика показателей передней активной риноманометрии у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии.....	67
3.2.3 Динамика показателей риногигрометрии у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии.....	71
3.2.4 Динамика показателей транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии	72
3.3. Частота развития нежелательных явлений у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии.....	76
Глава 4. КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 3	78
4.1 Сравнительная характеристика жалоб пациентов и клинических проявлений острого риносинусита у пациентов группы 1 и группы 3.....	79
4.2 Оценка эффективности терапии у пациентов группы 1 и группы 3.....	87
4.2.1 Динамика выраженности клинических проявлений острого риносинусита у пациентов группы 1 и группы 3 по визуально – аналоговой шкале в ходе терапии	87
4.2.2 Динамика показателей передней активной риноманометрии у пациентов группы 1 и группы 3 в ходе терапии.....	89

4.2.3 Динамика показателей риногигрометрии у пациентов группы 1 и группы 3 в ходе терапии.....	91
4.2.4 Динамика показателей транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 3 в ходе терапии	93
Глава 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
5.1 Отдаленные результаты лечения пациентов группы 1 и группы 2.....	97
5.2 Отдаленные результаты лечения пациентов группы 2 и группы 3.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	138
Практические рекомендации.....	140
Приложение 1.....	141
Приложение 2.....	143
Список литературы.....	145

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ОРС – острый риносинусит

АР – аллергический ринит

ВР – вазомоторный ринит

ВДП – верхние дыхательные пути

ГМ – глоточная миндалина

М – средняя арифметическая

P – Достоверность различий

МЦТ – мукоцилиарный транспорт

МЦК – мукоцилиарный клиренс

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

СОП – суммарный объемный воздушный поток

СС – суммарное сопротивление внутриносовых структур

ДП – дневник пациента

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

СОПН – слизистая оболочка полости носа

СОТФНМЭ – стандартизированная оценка транспортной функции назального мерцательного эпителия

УЕ – условная единица измерения

ЧБД – часто болеющие дети

n – количество пациентов группы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый риносинусит (ОРС) – наиболее частая патология ЛОР – органов как у взрослых, так и у детей. ОРС – остаётся социально значимой проблемой до настоящего времени, в связи с высокой распространённостью заболевания во всем мире. Так, по международным данным ОРС ежегодно возникают у каждого седьмого человека. В России регистрируется свыше 10 миллионов случаев ОРС в год. Тенденции к уменьшению числа пациентов с ОРС не отмечается [26, 29, 73].

Во многом это связано с изменившейся в последние годы эпидемиологией респираторных инфекций в мире. Так на долю сезонного гриппа приходится всего 10% — 15% заболеваний, 80-85% случаев — это круглогодично циркулирующие вирусы [42, 53].

В педиатрической практике ОРС наиболее частая патология, которая составляет до 80% случаев среди всех заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП). Последнее объясняется анатомо – физиологическими особенностями детского возраста: повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям, незрелостью иммунитета, отсутствие иммунологической памяти предыдущих контактов, особенностью физиологии слизистой оболочки ВДП [4, 82].

Однако, по данным ВОЗ в последние десятилетия увеличилось число пациентов детского возраста, часто и длительно болеющих острыми респираторными заболеваниями, группа “часто болеющих детей”, для которых характерно сочетание рецидивирующего назофарингита и риносинусита с хроническим аденоидитом и гипертрофии глоточной миндалины.

За последние 20 лет в мире увеличилось число пациентов с аллергическим ринитом (АР), в том числе с персистирующей формой, среднетяжелого течения с выраженной назальной обструкцией. Каждый третий взрослый и каждый четвертый ребенок в России страдают АР [31, 50].

В настоящее время доказана взаимосвязь между частотой случаев, тяжестью течения ОРВИ и АР у детей, что предрасполагает к рецидивирующему течению острых заболеваний ВДП, в частности острого риносинусита, и обуславливает современные подходы к выбору лечебной тактики [25, 68].

В последние годы глобальной проблемой здравоохранения во всем мире является нарастающая резистентность к антибактериальным препаратам (АБ). Программа ВОЗ 2019 года по сдерживанию глобальной антибиоткорезистентности призывает ограничить применение системных АБ, зарезервировать их для лечения пациентов с тяжелыми формами острой патологии ВДП. Однако, в амбулаторной 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. Это приводит к развитию рецидивирующих ринофарингитов, риносинуситов, тонзиллитов и формированию хронической патологии ЛОР – органов у детей [16, 51, 64, 88].

Таким образом, в условиях изменившейся эпидемиологической ситуации, глобальной антибиоткорезистентности, увеличения числа часто болеющих детей, роста случаев рецидивирующих заболеваний ВДП, в частности риносинуситов, существует необходимость разработки новых лечебных алгоритмов стартовой терапии при острых синуситах у детей, способствующих профилактике осложнений, рецидивирующего и хронического течения заболевания [16, 56, 68].

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 пероральное 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 адреномimetикам.

При применении гипертонического раствора морской воды в лечении пациентов с назальной обструкцией острого воспалительного генеза к третьим суткам терапии отмечается увеличение суммарного объёмного 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 перорального 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 ДПП №12, поликлинического отделения ФГБУ НМИЦО ФМБА России. Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Ученого Совета ФГБУ НМИЦО ФМБА России 03.10.2022, № протокола 5/2022.

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.

Публикации:

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, 5 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: эпидемиологии, возрастных особенностей течения ОРС у детей; диагностики и лечения данной патологии у ЧБД; методы консервативного лечения ОРС на начальном этапе заболевания. Автор самостоятельно составил план исследования, сформулировал

задачи, разработал алгоритм консервативного лечения ОРС с применением комплексного гомеопатического препарата и гипертоническим раствором морской воды. 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. По паспорту специальности Оториноларингология - область науки, занимающаяся методами профилактики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа (воспалительные процессы, травмы, инородные тела, врожденные пороки развития уха, носа и его придаточных пазух, глотки, гортани, трахеи и пищевода, фониа́трия и сурдология, профессиональные и онкологические заболевания ЛОР-органов, заболевания вестибулярного аппарата, пластическая и реконструктивная восстановительная хирургия ЛОР-органов, воспалительные, аллергические и септические осложнения ЛОР-заболеваний). Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения ЛОР-заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения, сокращению сроков временной нетрудоспособности.

Объём и структура диссертации:

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

Степень достоверности и обработки результатов работы:

Достоверность результатов проспективного, рандомизированного исследования подтверждается большим количеством обследуемых, стандартизацией оценки результатов и применением единых критериев. Научные

положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, 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).

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 перорального 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный взгляд на проблему заболеваемости острого риносинусита у детей.

Острый риносинусит (ОРС) остаётся социально значимой проблемой до настоящего времени, в связи с высокой распространённостью заболевания во всем мире. В Российской Федерации ОРС болеют более 10 млн человек в год. По международным данным ОРС ежегодно возникают у каждого седьмого человека. Тенденции к уменьшению числа пациентов с ОРС не отмечается [4, 48, 53].

Пациентам с данной патологией оказывают помощь врачи разных практик: оториноларингологи, врачи общей практики, педиатры, терапевты, инфекционисты. Остаётся много нерешенных вопросов и в маршрутизации пациентов и в их лечении. Доказательством остроты проблемы лечения и профилактики ОРС служит большое количество различных согласительных документов по диагностике и лечению данного заболевания [29, 36].

В России основным согласительным документом по риносинуситам являются клинические рекомендации «Острый синусит», актуализированные и утверждённые Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов и Министерством здравоохранения РФ в 2021 году, в которых отражены современные тенденции в диагностике и подходы к терапии ОРС. Новые тенденции в лечении пациентов, в том числе ОРС, представлены в последней версии EPOS 2020 - рекомендации Европейского ринологического общества по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов у детей и взрослых, опубликованные в феврале 2020 года [58, 113].

В педиатрической практике ОРС наиболее частая патология и составляет до 80% от всех случаев ОРВИ. Заболеваемость в детском возрасте сохраняется на высоком уровне и имеет тенденцию к увеличению [58, 93].

Существует много причин роста числа случаев ОРС. Одной из основных принято считать изменение условий окружающей среды. Во многом это связано с изменившейся в последние годы эпидемиологией респираторных инфекций в мире. Так на долю сезонного гриппа приходится всего 10%—15% заболеваний, 80-85% случаев — это круглогодично циркулирующие вирусы [55, 133].

Особого внимания заслуживает такая группа пациентов, как часто болеющие дети (ЧБД). Это дети диспансерного наблюдения, с частыми респираторными инфекциями (от 6 до 16-18 раз в год), возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, и не имеющих стойких органических нарушений в них. В международных согласительных документах термин ЧБД определяют как дети, с рецидивирующей респираторной инфекцией-“sickly child” [2, 52, 106].

1.2 Этиология и патогенез острого риносинусита у детей

Причин для развития ОРС у детей много. Чаще всего ОРС имеет инфекционную этиологию, где превалируют вирусные агенты. Наличие атопических состояний, в частности аллергического ринита, который способствует частым ОРВИ и ОРС [2, 58, 132].

В детском возрасте вирусный ОРС в большинстве случаев представляет собой один из компонентов синдромальной модели ОРВИ. Однако получить лабораторное подтверждение вирусной природы заболевания в реальной практике весьма затруднительно [1, 80].

По литературным данным, всего в 2 – 10 % случаев развивается вторичная бактериальная инфекция ОНП после перенесённой инфекции ВДП, а в 90-98% случаев вызывается вирусами, что заставляет задуматься о целесообразности широкого назначения системной АТ в настоящее время [46, 50, 73].

Основными вирусными возбудителями ОРС являются риновирусы (до 40% всех вирусов). Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, энтеровирусы, реовирусы и пикорнавирусы. Проведенные исследования показали, что РНК респираторных вирусов выявляют в 50%

биоптатов слизистой оболочки ОНП у больных ОРС, а в целом вирусы обнаруживают в 27-84% случаев в зависимости от используемых методов идентификации [30, 58].

Согласно современным исследованиям, респираторные вирусы, особенно риновирусы (серотипы 14, 16, 1А, 1В) оказывают существенное негативное воздействие на эпителий дыхательных путей. Вирусы могут вызывать высвобождение провоспалительных цитокинов, нарушение работы ресничек цилиарного эпителия слизистой оболочки ВДП. Доказана тесная связь между частотой ОРВИ и наличием аллергического ринита [60].

По этиологическому фактору ОРС делятся на вирусные, поствирусные/затянувшиеся и бактериальные [58].

Острый вирусный риносинусит (ОРС) имеет характерную симптоматику до 5-7 дней с последующим улучшением.

Основной защитной функцией носа является в “очистка” вдыхаемого воздуха, которая обеспечивается главным образом мукоцилиарным комплексом, выступающим в качестве барьера против агрессивных веществ, находящихся в воздухе (аэрозольные частицы, вирусы, микробы и т.д.). Функционирование мукоцилиарного комплекса находится под постоянным контролем вегетативной и центральной нервной системы. Очищение дыхательных путей от повреждающего действия различных поллютантов обеспечивает мукоцилиарный клиренс (МК), который относится преимущественно к врождённому иммунитету [15, 104].

Нормальный мукоцилиарный клиренс возможен при эффективной регуляции цилиарной функции адекватной выработке слизи как по количеству, так и по составу [75, 141].

Многие отечественные авторы в своих публикациях уделяли внимание значимости назального мерцательного эпителия для физиологической работы полости носа и ОНП [78, 153].

Мукоцилиарный транспорт осуществляется за счет эффективного биения и распрямления ресничек мерцательного эпителия, что обычно помогает перемещению носового секрета к носоглотке. В свою очередь назальный секрет

увлажняет слизистую оболочку полости носа, предохраняет её от высыхания, способствует абсорбции и удалению патогенных микроорганизмов с поверхности ВДП [75, 115].

Повреждение респираторного эпителия и цилиарная дисфункция приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и к колонизации слизистой оболочки патогенными бактериями [75, 80].

Частые ОРВИ, аллергические риниты и другие воспалительные заболевания ВДП приводят к изменениям физиологического состояния слизистой оболочки респираторного тракта. Одной из главных причин нарушения функции мерцательного эпителия являются ОРВИ, которые нарушают работу слизистой оболочки ВДП, ее мукоцилиарного, секреторного и фагоцитарного компонентов. В первую очередь это проявляется снижением двигательной активности и хаотичным биением ресничек мерцательного эпителия, уменьшением их количества и изменением реологических свойств назального секрета [6, 89]. Это приводит к быстрому развитию воспалительных изменений, включая отёк слизистой оболочки, приток крови в венозной системе и изменение характера секреции и реологических свойств назального секрета. Увеличение его объема, вязкости и эластичности отрицательно сказывается на эффективности МЦТ полости носа. В результате изменяется частота биения ресничек (ЧБР) мерцательного эпителия и время прохождения отделяемого полости носа к носоглотке. Нарушаются как двигательная, так и транспортная функции назального мерцательного эпителия [14, 77, 101, 117].

Предрасполагающими факторами в развитии назальной обструкции и острого риносинусита у детей играют анатомо–физиологические особенности детского возраста. К ним относятся: узость носовых ходов, относительно короткая и широкая носоглотка, вытянутая в саггитальном направлении, с преобладанием горизонтального размера над вертикальным; относительно большой размер нижних носовых раковин; верхние и средние носовые ходы практически не выражены, ребёнок дышит через общий носовой ход; низкая и «толстая» хрящевая часть носовой перегородки; обильное развитие лимфоидной ткани в

носоглотке с пролабированием в сфеноэктоидальный карман; наличие соединительнотканной клетчатки в слизистой оболочке полости носа, с обильно васкуляризированным подслизистым слоем [5,133].

Также особенности слизистой оболочки ВДП у детей раннего возраста связаны с физиологическим дефицитом секреторного Ig A и физиологическим избытком Ig E, что предрасполагает к назальной обструкции и склонностью к развитию бактериального воспаления [5,93].

Незрелость детской иммунной системы, в основе которой лежит недостаточность мукозального иммунитета, может служить одним из факторов риска развития частых ОРВИ и ОРС. Это проявляется в несовершенстве физико-химических свойств барьеров слизистых и кожи, в снижении синтеза секреторного IgA, незрелости фагоцитарной системы. Например, у детей часто наблюдается незавершенность фагоцитоза, низкая способность к синтезу интерферонов эпителиальными клетками [18, 68].

Для детей характерна высокая супрессорная активность регуляторных Т-клеток, которая была очень важна в период нахождения ребенка в утробе матери, чтобы предотвратить отторжение зародившегося организма из организма мамы. С возрастом постепенно активность регуляторных Т-клеток снижается [7, 24].

У детей на большинство антигенов развивается первичный иммунный ответ с образованием IgM без формирования стойкой иммунной памяти [5, 7].

Исследования показывают, что у большинства детей мукозальный иммунитет практически созревает к 6-7 годам или даже позднее [7].

Недостаточность мукозального иммунитета проявляется частыми заболеваниями ВДП и высоким риском развития аллергических заболеваний. Инфекционное заболевание усугубляет недостаточность иммунитета. Многие вирусы поражают иммунокомпетентные клетки, что может привести к: нарушению целостности эпителия респираторного тракта; уменьшению количества и нарушению функции Т-клеток; гиперактивации В клеток; снижению функциональной активности плазматических клеток и и др. [27, 97].

Исследования иммунной системы ЧБД показали особенности ее функционирования, которые связаны с развитием и созреванием иммунной системы ребенка. Даже в то время, когда ребенок клинически здоров и не имеет симптомов ОРВИ, происходят явные изменения в межклеточных взаимодействиях иммунной системы. Наблюдается заметное увеличение содержания провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-4), включая интерлейкины, которые участвуют в хронизации воспаления (IL-6, IL-8), и дефицит синтеза интерферона гамма, который, как известно, обладает противовирусными свойствами [43, 68].

Ранний детский возраст характеризуется интенсивным развитием лимфоэпителиальной глоточной системы. С рождения начинается формирование иммунных защитных свойств в глоточной миндалине, локализованной в так называемой «стратегической зоне» верхних дыхательных путей, где регистрируется наиболее интенсивное воздействие антигенов [68].

В результате повторных инфекций и нарушения целостности эпителия слизистой оболочки ВДП, антигенная нагрузка на глоточную и небные миндалины значительно возрастает. Это может сопровождаться нарушением защитных механизмов [53].

Одной из глобальных проблем современной медицины является дисбиоз слизистой оболочки ВДП, который можно рассматривать, как фактор, предрасполагающий к развитию как острого воспаления, так и рецидивирующего и хронического воспаления в полости носа, околоносовых пазухах, носоглотке. Одной из причин распространения данной проблемы является бесконтрольное применение местных и системных антибактериальных препаратов. В некоторых исследованиях показана взаимосвязь между тяжестью течения воспалительных заболеваний ЛОР – органов и степенью выраженности дисбиоза ВДП [84, 102].

Следует учитывать, что микробиоценоз носоглотки у ЧБД имеет некоторые особенности, а в экстремальных условиях даже нормальная микрофлора полости носа, носоглотки ведет себя как патогенная и усугубляет течение острого риносинусита [2, 16].

Патогенез развития ОРС напрямую связан с развитием острого воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, которая в норме имеет толщину папиросной бумаги и утолщается в 20-100 раз, формируя подушкообразные образования, иногда заполняющие практически весь просвет пазухи [5, 58].

В результате развития воспаления отечная слизистая оболочка остиомеатального комплекса блокирует естественные соустья ОНП, которые в норме имеют размер 1-3 мм, а иногда и меньше, функционируя как клапан. В этом случае нарушается механизм самоочищения пазухи, тормозится газообмен, развивается тканевая гипоксия и ацидоз. В условиях выраженного отека и застоя секрета парциальное давление кислорода в пазухах снижется, создавая оптимальные условия для развития активной бактериальной инфекции [58, 142].

Поэтому, при лечении пациентов с ОРС чрезвычайно важно как можно раньше снять отёк слизистой оболочки полости носа, тем самым восстановить аэрацию ОНП.

1.3 Клиническая картина и классификация острого риносинусита у детей

ОРС у детей определяют, как воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП с внезапным развитием двух или трёх из перечисленных симптомов: затруднение носового дыхания, непрозрачные окрашенные выделения из носа, кашель, который чаще отмечается в ночные часы, нарушение обоняния. Симптомы могут сохраняться до 12 недель [58].

Клиническая картина ОРС у детей отличается от таковой у взрослых. По данным литературы, ведущими симптомами являются ринорея (71–80% случаев), затяжной кашель (до 80%) и лихорадка (50–60%), и только в 29–33% случаев присутствует болевой синдром. Некоторые авторы отмечают, что в 93,6% случаев длительное отделяемое из носа у ребенка могут быть одним из признаков ОРС. Затруднение носового дыхания и кашель присутствуют в 87,2% и 82,1% случаев соответственно, головные боли наблюдаются не более чем в половине случаев (48,7%). Отделяемое из полости носа может быть слизистым, слизисто-гнойным,

гнойным и отходить при сморкании, либо стекать по задней стенке глотки. Возможны развитие реактивного отека век и орбитальные осложнения, отёчность мягких тканей лица [58, 102].

У детей острый синусит часто сочетается с гипертрофией и хроническим воспалением глоточной миндалины и может проявляться неспецифическими симптомами: упорным кашлем и шейным лимфаденитом [58, 87].

В настоящее время существует несколько классификаций ОРС: по этиологическому фактору, по локализации, по форме, по тяжести течения. В своей работе мы использовали классификацию по степени тяжести течения острого синусита [58].

Легкая степень ОРС характеризуется отсутствием лихорадочной реакции или незначительной субфебрильной лихорадкой, возможно сохраняющейся на фоне ОРВИ, умеренно выраженными симптомами риносинусита (заложенность носа, отделяемое из носа, кашель) не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность) [58, 113].

При ОРС легкой степени отсутствуют лицевые боли в проекции околоносовых пазух, отсутствуют осложнения [58, 113].

При среднетяжелом течении ОРС температура тела не выше 38,0°C. Выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, отделяемое из носа, кашель) умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Пациенты могут отмечать ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головой или наклоне головы. Возможно наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит). Отсутствуют внутричерепные или орбитальные осложнения [58].

Тяжелая степень острого риносинусита характеризуется лихорадкой выше 38,0°C. Выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель) умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность).

Периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи. Наличие внутричерепных или орбитальных осложнений [58, 113].

1.4 Диагностика острого риносинусита в детском возрасте

ОРС характеризуется острым началом, наличием у пациента 2 и более симптомов, к которым относят затруднение носового дыхания, отделяемое из носа, постназальный синдром (затёк), кашель, сохраняющиеся не более 12 недель [58].

В разных странах критерии учета заболеваемости и сами алгоритмы диагностики и лечения риносинусита существенно различаются. Причем для ОРС эти различия выражены в большей степени, чем для хронического риносинусита [21].

При осмотре оториноларинголога предварительный диагноз может быть установлен на основании данных анамнеза заболевания, данных объективного осмотра ЛОР – органов, эндоскопического осмотра. Дополнительными методами для постановки диагноза являются: рентгенологическое исследование ОНП, проведение компьютерной томографии ОНП при подозрении на тяжелое течение или наличия осложнений ОРС. [58, 113].

Эндоскопическое исследование считается одним из ведущих методов диагностики ЛОР – органов. Сложная анатомия интраназальных структур и отсутствие визуализации задних отделов полости носа при передней риноскопии — нередкие ситуации в практике оториноларингологов. Эндоскопический метод исследования, благодаря своей наглядности и высокой информативности, позволяет получить достоверные данные о состоянии отделов полости носа, недоступные в рутинной практике врачей – оториноларингологов и традиционных методах обследования. Метод прост в исполнении, хорошо переносится детьми и может повторяться многократно, что делает его лучшим инструментом для

динамического наблюдения за эффектом лечения. И даёт возможность не применять без необходимости лучевые методы исследования [78, 80].

За последние несколько десятилетий качество жизни пациентов стало основой для разработки пациентоориентированной оценки состояния здоровья, в связи с чем оно все чаще воспринимается как важный показатель результатов лечения. Острый риносинусит является крайне распространённым заболеванием, которое может значительно влиять на качество жизни. В мировой практике, для оценки степени тяжести течения ОРС, широко используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ). ВАШ помогает, как пациентам или их представителям, так и врачам количественно оценивать тяжесть симптомов ОРС по 10-ти балльной шкале: где 0- отсутствие симптомов, 10 баллов- крайняя степень выраженности симптомов [61, 114].

Дети в силу своего эмоционального и психологического развития не всегда могут объективно оценить степень нарушения носового дыхания. Существует множество методов определения назальной обструкции, из которых акустическая ринометрия (АР) и риноманометрия (РММ) являются наиболее достоверными и принятыми в современной оториноларингологической практике [20, 100].

Акустическая ринометрия была впервые введена в практику в 1989 году. Методика исследования достаточно простая и неинвазивная, легко переносится детьми и подростками. АР широко используется в диагностике и оценке консервативного и хирургического лечения пациентов со структурными нарушениями в полости носа и носоглотке, а также в пластической и реконструктивной хирургии в качестве предоперационного обследования. Однако, важность АР при ОРС в педиатрической практике остается спорной. Некоторые авторы придерживаются мнения, что данный метод больше предназначен для изучения геометрии полости носа, в частности оценки свободного объема носоглотки и определения показаний для аденотомии. Ряд авторов в своих работах говорят о неинформативности акустической риноманометрии при заболеваниях носоглотки в связи с рассеиванием звуковой волны в задних отделах полости носа [82, 100].

Риноманометрия (РММ) в настоящее время признана достоверным и объективным методом оценки носового дыхания. Методика заключается в измерении давления воздушного потока, проходящего через полость носа во время дыхания. Различают переднюю активную и переднюю пассивную риноманометрию. В первом случае пациент самостоятельно совершает дыхательные движения, при этом осуществляется автоматически происходит измерение давления в исследуемой половине носа между преддверием полости носа и хоаной. При передней пассивной риноманометрии исследование проводится в условиях принудительной подачи воздуха в полость носа под давлением 250 см /сек [79, 100].

В международной практике наиболее широко используется передняя активная риноманометрия (ПАРМ). Это исследование позволяет определять объем воздушного потока и разницу давления между преддверием носа и носоглоткой, фиксировать полученные результаты в память ПК, а затем сравнивать показатели дыхательной функции полости носа в течение всего периода наблюдения за пациентом. Было проведено множество научных исследований об информативности и целесообразности использования ПАРМ для диагностики назальной обструкции при аллергическом и вазомоторном рините, деформации носовой перегородки и аденоидных вегетациях [80, 100].

Метод РММ используется в объективной оценке эффективности лекарственных средств, применяемых в педиатрии, при лечении острых и хронических ринитов, в частности деконгестантов, солевых спреев, кортикостероидов [79, 100].

Исследование двигательной и транспортной активности эпителия имеет большое значение в диагностике заболеваний носа и ОНП, а также для контроля эффективности их лечения [78].

В детской практике некоторые исследователи используют стандартизированную оценку транспортной функции назального мерцательного эпителия (СОТФНМЭ). Методика заключается в следующем, на передний конец нижней носовой раковины наносится метка угольной пылью, далее происходит

оценка времени, через которое эта метка окажется на задней стенке глотки у исследуемого [15, 24].

С 2003 года Европейским консенсусом по риносинуситам и полипам носа принято считать сахариновый тест стандартом для оценки функции мукоцилиарного транспорта (МЦТ). Сахарин наносится на 1 см вглубь от переднего конца нижней носовой раковины, измеряется время, за которое он продвигается до ротоглотки и исследуемый начинает отмечать вкус сладкого во рту [56, 82].

Важнейшим элементом функциональной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа является частота биения ресничек (ЧБР). Первое описание цилиарной активности эпителия было сделано еще в 1835 году. Современные технические достижения позволили вывести изучение двигательной активности цилиарного аппарата (ДАЦА) на новый, более совершенный уровень. С появлением электронно-вычислительных комплексов стало возможным определять ЧБР с высокой степенью точности [56, 78].

Большое внимание ЧБР и мукоцилиарному транспорту в норме и при различных заболеваниях полости носа у детей уделялось в работах отечественных и зарубежных авторов. Было выявлено, что показатели МЦТ и ЧБР полости носа у здоровых детей не имеют возрастных и половых различий, а ОРС характеризуется угнетением в большей степени не транспортной, а двигательной активности ресничек слизистой оболочки носа, преимущественно на нижних носовых раковинах [78, 79, 80, 82]. Автором отмечено, что острый воспалительный процесс в ОНП неодинаково сказывается на функциях полости носа. При ОРС расстройство дыхательной функции отмечается не у всех детей, что следует учитывать в формировании терапевтической тактики ведения пациентов и определения показаний для назначения интраназальных деконгестантов и их режим дозирования [80, 81, 82].

1.6 Лечение острого риносинусита в детском возрасте

В настоящее время предложено много схем лечения ОРС. Но учитывая современную эпидемиологическую обстановку, тенденцию к увеличению числа ОРВИ, затянувшихся и рецидивирующих риносинуситов необходимо применять новые подходы к терапии ОРС в детской практике, включающие как местные лекарственные препараты, так и лекарственные средства системного действия, в частности биорегуляторной направленности, с минимальными рисками побочных эффектов, с возможностью предупреждать рецидив заболевания [72, 90].

Основная цель при лечении ОРС заключается в предупреждении развития осложнений и рецидивирующих форм заболевания. Снятие отёка и воспаления слизистой оболочки полости носа, восстановление аэрации и дренажа ОНП на ранних этапах заболевания способствует сокращению длительности заболевания, предупреждению развития осложнений, в том числе и бактериальных, и восстановлению качества жизни пациента [58, 113].

Несомненно, чрезвычайно важна адекватная стартовая терапия ОРС в детском возрасте, учитывая рецидивирующий характер течения заболевания [14, 63].

Многие позиции стартовой терапии отражены в клинических рекомендациях «Острый синусит» НМАО, 2021 год. Топическая терапия является патогенетической и должна быть назначена при любой степени тяжести течения заболевания. Она включает отдельные позиции: элиминационно – ирригационную терапию, топические деконгестанты, интраназальные глюкокортикостероиды, местные антибактериальные препараты, муколитические средства [58, 113].

Данные о первостепенной роли респираторного эпителия в поддержании гомеостаза дыхательных путей, полученные в последнее время, открывают перспективы для разработки новых подходов к безопасной терапии ОРС [12, 96].

С целью очищения поверхностей слизистой оболочки полости носа и носоглотки от патогенных микроорганизмов и вирусных агентов применяется ирригационно-элиминационная терапия (ЭИТ) растворами морской воды. Опыт применения ЭИТ в составе комплексного лечения ОРС и профилактике

заболеваний верхних дыхательных путей насчитывает тысячелетия и вполне обоснован. В различных исследованиях, проводимых не только оториноларингологами, но и педиатрами доказана целесообразность его применения на старте терапии острого риносинусита [16, 52, 58, 113].

Для детей младшей возрастной группы ЭИТ необходима, т.к. провести туалет полости носа самостоятельно ребенок не может. “Принудительный” туалет полости носа способствует не только удалению патологического отделяемого, улучшению работы мукоцилиарного транспорта, но и создаёт благоприятные условия для возможной дальнейшей топической терапии [75, 78].

В группе часто болеющих детей, как правило, наблюдается дисбиоз слизистых оболочек ВДП. Это обуславливает необходимость назначения в обязательном порядке такой группе пациентов элиминационно-ирригационной терапии солевыми растворами различной концентрации, что приводит к поверхностной санации слизистой оболочки полости носа и носоглотки, обеспечивает снижение антигенной нагрузки на иммунную систему организма ребёнка [49, 80].

В нашей стране ЭИТ признана эффективной и внесена в КР по лечению острого риносинусита у детей и взрослых начиная с 2013 года. Метод промывания полости носа солевыми растворами признан во всем мире, и впервые за несколько десятилетий вошел в рекомендуемый документ EPOS 2020 для лечения всех стадий острого вирусного и бактериального с высоким уровнем доказательности 1b [58, 80].

Кохрейновский обзор (от 2015 г.), в который вошло 544 пациента детского возраста показал, что промывание полости носа солевыми растворами может облегчить симптомы риносинусита и значительно снизить объем применения назальных деконгестантов. При этом нежелательные явления у препаратов этой группы практически отсутствуют [80, 114].

Исследование, проведённое Ragab A. в 2015 году показывает, что ЭИТ эффективна при лечении неосложнённых форм ОРС у детей. Сравнивались 2 группы пациентов детского возраста. Первая группа получала системную антибактериальную (амоксциллин из расчета 100 мг/кг/сут.) и изотонический

раствор морской воды интраназально. Вторая группа получала плацебо вместо амоксициллина, и также изотонический раствор морской воды интраназально. В цитологических мазках из носа доля нейтрофилов, по сравнению с исходным уровнем, на 7 день исследования была ниже в первой группе. К 14 суткам статистической разницы между группами не наблюдалось. Побочных эффектов и нежелательных явлений от проводимой терапии было больше в 1 группе, где в 58.1% случаев наблюдались различные диспепсические расстройства у детей. Выводы публикации обосновывают нецелесообразность применения системных антибактериальных препаратов при ОРС [93].

Гипертонические растворы морской воды помимо функции механического очищения обладают осмотическими свойствами. Результаты Кохрейновского системного анализа, посвященного эффективности назальной ирригации, также показали преимущества использования гипертонических растворов при лечении синуситов. Они способны облегчить носовое дыхание, противоотечное и муколитическое действие реализуется за счет выпота тканевой жидкости в носовой секрет по осмотическому градиенту. Действуя как раздражитель слизистой оболочки носа, гипертонический солевой раствор стимулирует ноцицептивные нервы и железистую секрецию, не изменяя при этом проницаемости сосудов [15, 115].

В различных исследованиях отражено мнение, что под действием гипертонического солевого раствора у больных с хроническим риносинуситом отмечалось более эффективное восстановление активности мерцательного эпителия, а применение изотонического солевого раствора способствовало улучшению мукоцилиарного транспорта у больных с аллергическим ринитом и острым синуситом [48, 75, 114].

Несомненное преимущество от использования в качестве ирригационной терапии растворов, содержащих в своем составе именно морскую воду, отражено во многих публикациях. Морская вода содержит большое количество полезных для человека микроэлементов, входящих в состав таблицы Менделеева: цинк и сера – способствуют выработке интерферонов и лизоцима, магний и кальций –

уменьшают местное воспаление, железо и сера – стимулируют восстановление бокаловидных клеток, медь – способствует регенерации мерцательного эпителия, йод – обладает антисептическим действием, а калий – активизирует регенерацию повреждённых клеток слизистой оболочки носа. Также, эти микроэлементы оказывают полезное ощелачивающее влияние на организм человека, подверженного воздействию огромного числа вредных окислителей, образующихся в результате различных патологических процессов [75, 114].

Большое значение для профилактики и подавления микробного воспаления слизистой оболочки полости носа имеет прямое бактерицидное действие гипертонического раствора [70].

Стоит отметить, что применение растворов морской воды различной концентрации показано для устранения отёка слизистой оболочки полости носа у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к химическим лекарственным средствам, в том числе беременных женщин, в период лактации. Терапия не требует коррекции дозировки, что особенно важно при применении у детей раннего возраста, ЧБД, беременных женщин, у лиц с заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой систем [33, 144].

Одним из важных компонентов лечения ОРС является так называемая разгрузочная терапия с использованием интраназальных деконгестантов, которые в кратчайший срок могут снять отёк слизистой оболочки полости носа. Однако, интраназальные деконгестанты являются одной из самых часто используемых групп препаратов, к сожалению, применяемых пациентами самостоятельно, бесконтрольно, не учитывая кратность и длительность приема, что может привести к серьезным осложнениям. Учитывая возможность развития ряда побочных эффектов от применения интраназальных деконгестантов в детском возрасте применять их следует с большой осторожностью, строго придерживаясь кратности и длительности применения [58, 87].

К местным побочным эффектам относят медикаментозный ринит, чувство жжения и сухости в носу, носовые кровотечения. Основным клиническим проявлением системного побочного эффекта, связанного с применением

деконгестантов, является кардиотоксическое действие, которое возникает при попадании сосудосуживающего препарата в системный кровоток и воздействии на альфа – адренорецепторы сосудов сердца [34, 80].

Кардиотоксический эффект от интраназальных деконгестантов зависит от системной биодоступности используемого препарата. В свою очередь это определяется двумя факторами: формой выпуска препарата и системной биодоступностью действующего вещества. По последним исследованиям самой эффективной формой выпуска назальных деконгестантов является спрей, который обеспечивает равномерное распределение вещества по слизистой оболочке полости носа. Препарат в виде капель сложнее дозировать, и попадая в носоглотку, проглатывается ребенком неконтролируемо, попадает в желудок, а затем и в системный кровоток, оказывая системные осложнения [62, 90].

Резорбтивная способность у интраназальных деконгестантов сильно различается. Так, максимальную системную биодоступность имеет нафазолин (более 50%), минимальную – ксилометазолин (около 1 %). Этим объясняется тот факт, что самой распространённой причиной госпитализаций в детские токсикологические отделения является отравления препаратами нафазолина [65, 86].

По данным исследований, проведенным в 2017-2018 годах, отмечен рост числа пациентов с отравлениями современными имидазолинами. Общее количество этих пациентов увеличилось за последние годы более чем в 3 раза, а в структуре всех эпизодов отравлений деконгестантами доля этих пациентов увеличилась с 2,7% в 2012 году до 16,3% в 2016 году. Причиной происходящего считают наличие недорогих препаратов, в неудобном флаконе, который не позволяет рассчитать точно дозировку. Вторым фактором, объясняющим рост числа отравлений, является то, что эти препараты разрешены к применению у детей с рождения, однако дети первых лет жизни являются группой риска по вероятности развития НЯ даже при небольшом превышении терапевтической дозы [39].

Чаще всего в повседневной жизни врачи-оториноларингологи сталкиваются с такими осложнениями от использования интраназальных деконгестантов, как

медикаментозный ринит. Существует несколько гипотез развития медикаментозного ринита. Согласно одной из них МР является следствием длительной вазоконстрикции и ишемии, вызванной интенсивной стимуляцией $\alpha 2$ -адренорецепторов слизистой оболочки полости носа назальными деконгестантами [41].

Другая гипотеза заключается в эффекте обратной связи, т. е. нарушении нервной регуляции слизистой оболочки вследствие повторяющейся на протяжении длительного времени стимуляции $\alpha 2$ -адренорецепторов, приводящей к уменьшению числа функциональных рецепторов и снижению их чувствительности. Адрено-рецепторы становятся невосприимчивыми к топическим деконгестантам, развивается так называемая тахифилаксия, в результате чего пациенту приходится увеличивать дозировку препарата для получения должного эффекта. В конечном итоге эти процессы приводят к вазодилатации и венозному застою в полости носа. В большей степени это касается кавернозной ткани нижних носовых раковин [41, 149].

Кроме того, существуют исследования, подтверждающие неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку полости носа консервантов, входящих в состав сосудосуживающих средств. Чаще всего в качестве консервантов используется бензалкония хлорид. Доказано, что нанесение этого вещества на слизистую оболочку в течение 30 дней приводит к появлению стойкого отека в полости носа у абсолютно здоровых людей. При назначении интраназальных деконгестантов следует принимать этот факт к вниманию, и по возможности использовать препараты без добавления упомянутых консервантов [81].

За последние 20 лет проблема антимикробной резистентности приобрела особую актуальность в странах с развитой системой здравоохранения и ведением интенсивного сельского хозяйства. Основными причинами появления и развития антимикробной резистентности являются: нерациональное и бесконтрольное применение противомикробных препаратов, применение химических и биологических средств в здравоохранении, недостаточная доступность средств диагностики устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам в

практическом здравоохранении. Применение системной антимикробной терапии без строгих показаний, в том числе в раннем детском возрасте приводит к нарушению качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека [84, 135,152].

ОРС считают пятой по распространенности причиной назначения антибиотиков среди всех болезней человека. В США 9% рецептов на антибиотики у взрослых и 21% таких рецептов у детей выписывают по поводу ОРС [58, 93].

Назначение системных антибактериальных препаратов при ОРС в амбулаторной практике не всегда является оправданным. Зачастую это связано с неправильной трактовкой имеющейся симптоматики и стремлением предотвратить бактериальные осложнения ОРВИ [30, 93].

Правительством РФ разработана и утверждена Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года, определяющая государственную политику по предупреждению и ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Антибиотики являются препаратами, которые должны назначаться по строгим показаниям. В терапии неосложнённых острых заболеваний ВДП целесообразно использовать “иные” формы лекарственных препаратов [84].

В последних серьезных международных обзорах обобщены результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 1047 пациентов, где доказано отсутствие преимуществ использования системных антибиотиков при ОРС по сравнению с плацебо. Антибактериальная терапия не сокращала сроков лечения, не облегчала симптомов заболеваний и не предотвращала развитие осложнений [91,102].

Вопросы совершенствования терапии острых респираторных вирусных инфекций, острого риносинусита – актуальная тема современной практической медицины.

Согласно статистике, количество препаратов, принимаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает трёх и более наименований, что вызывает риск лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений [138].

В связи с этим представляются перспективными такие направления, как клиническая гомеопатия и фитотерапия, которые в случаях неосложнённого острого заболевания могут применяться как в качестве монотерапии так и в комплексе со стандартным лечением, что может повышать эффективность последнего [20,94].

На сегодняшний день фитотерапия является одним из наиболее быстроразвивающихся направлений для терапии острых воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Группа исследователей из Германии еще в 2017 году сделали заключение, что фитотерапия может стать альтернативой традиционному лечению, исходя из их доказанного противовоспалительного, противоотёчного и секретолитического действия. Фитопрепараты могут назначаться коморбидным и полиморбидным пациентам, а также пациентам со склонностью к атопии [25, 90].

Фитопрепараты были внесены уже в 2012 году в европейские рекомендательные документы по лечению острого и полипозного риносинусита, с не высоким уровнем доказательности (C), но уже в новом пересмотре EPOS 2020 спектр рекомендованных препаратов был увеличен, уровень доказательности вырос до 1b, а показания для применения расширены. В частности препарат Синупрет, который обладает доказанным противовоспалительным, противоотёчным, противомикробным действием., предложен для лечения ОРС у взрослых и детей. Эффективность и безопасность его применения в лечении острых риносинуситов многогранно изучена [116].

Вышеуказанными свойствами обладают комплексные гомеопатические препараты, относящиеся в мировой практике к препаратам биорегуляторной направленности. Гомеопатия – метод лечения, сформулированный в 1796 г. Немецким врачом, фармацевтом и исследователем Ф.Х.С. Ганеманом. В гомеопатии применяют различные субстанции, в значительной степени природного происхождения, приготовленные в соответствии со специальной технологией, называемой “потенцирование” [25].

Медицинский метод гомеопатии официально признан всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в составе традиционной и комплементарной медицины. Более чем в 80 странах мира успешно применяются гомеопатические препараты, а во многих из них она включена в систему государственного здравоохранения [25, 90].

В России использование гомеопатических препаратов в медицинской практике является законодательно обоснованным, в частности Приказом Министерства здравоохранения РФ №335 от 29.11.95 г. “Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении” [25].

Гомеопатия является альтернативным терапевтическим методом, активирующим саморегуляцию организма, и, тем самым, его способность к самоизлечению. Метод гомеопатии характеризуется эффективностью и хорошей переносимостью при различных острых и хронических заболеваниях. Эффективность гомеопатических лекарственных средств была многократно показана в различных клинических исследованиях, для лечения патологии верхних и нижних дыхательных путей, а также в применении у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на ЛОР – органах [15, 153].

Применение препарата в первые два дня ОРВИ и правильный выбор лекарственных средств растительного происхождения с наличием доказательной базы обеспечивает быстрое выздоровление пациента, а также препятствует развитию осложнений со стороны ЛОР-органов [93].

Значительное влияние лекарственные препараты растительного происхождения оказывают на восстановление мукоцилиарного транспорта и защитных барьеров верхних дыхательных путей [114].

Различные фитотерапевтические экстракты доказали свою эффективность в качестве монотерапии либо в качестве адьювантной терапии при ОРС у детей. Метаанализ, проведенный Linde и соавт. в 1997 году охватывает 12 клинических исследований при заболеваниях верхних дыхательных путей. В 11 из них была показана эффективность комплексных гомеопатических препаратов по сравнению со стандартной терапией в лечении ОРС [93].

Авторами публикаций было показано, что такие симптомы ОРС, как затруднение носового дыхания, обильное слизисто-гнойное отделяемое, болезненность в проекции ОНП и кашель исчезали в первые 5-7 дней у 90% пациентов, получавших гомеопатическое лечение, в 8,3% случаев симптомы значительно улучшались [15, 114].

Одним из препаратов выбора при лечении ОРС является комплексный гомеопатический препарат Циннабсин, обладающий противомикробным, секретолитическим, противовоспалительным действием за счет наличия в его составе *Cinnabaris D3*, *Hydrastis D3*, *Kalium bichromicum*. Также, одним из компонентов гомеопатического препарата является *Echinacea D1* – компонент, оказывающий выраженное иммуностимулирующее свойство. Мишенями для органотропного действия препарата являются слизистые оболочки полости носа и околоносовых пазух. В проведенном многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Циннабсин получали 144 пациента с ОРС. На 7-й день лечения у пациентов, принимавших препарат Циннабсин, отмечалось значительное, почти в 9 раз большее снижение общего суммарного балла специфических симптомов синусита по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$). После 7 дня терапии в группе пациентов, принимавших Циннабсин, ремиссия 5 симптомов была в 2-5 раз выше по сравнению с группой плацебо. Не было зарегистрировано нежелательных явлений у пациентов, принимающих Циннабсин [4, 60, 110, 123].

Отмечено, что препараты биорегуляторной направленности хорошо переносятся, и могут быть рекомендованы всем пациентам, которым в начале заболевания не показана антибактериальная терапия [25].

Существующая проблема частых ОРВИ в детском возрасте, рецидивирующего течения заболеваний ВДП и антибиотикорезистентность диктует необходимость поиска новых подходов к стартовой терапии с использованием эффективных и безопасных препаратов, способных предотвратить развитие осложнений и рецидивирующее течение заболеваний.

Важные вопросы, которые всегда возникают при лечении ОРВИ у детей с острым риносинуситом – уменьшение объема медикаментозной нагрузки, сокращение сроков нормализации функциональных показателей слизистой оболочки носовой полости, что является основой профилактики рецидивов заболевания, предотвращение формирования хронического течения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов трёх групп

Диссертационное исследование проводилось в поликлиническом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства с 2018 по 2021 годы. Было обследовано и пролечено 150 пациентов детского возраста с острым небактериальным риносинуситом, возникшим как часть острой инфекции верхних дыхательных путей. 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 %) (рисунок 1).

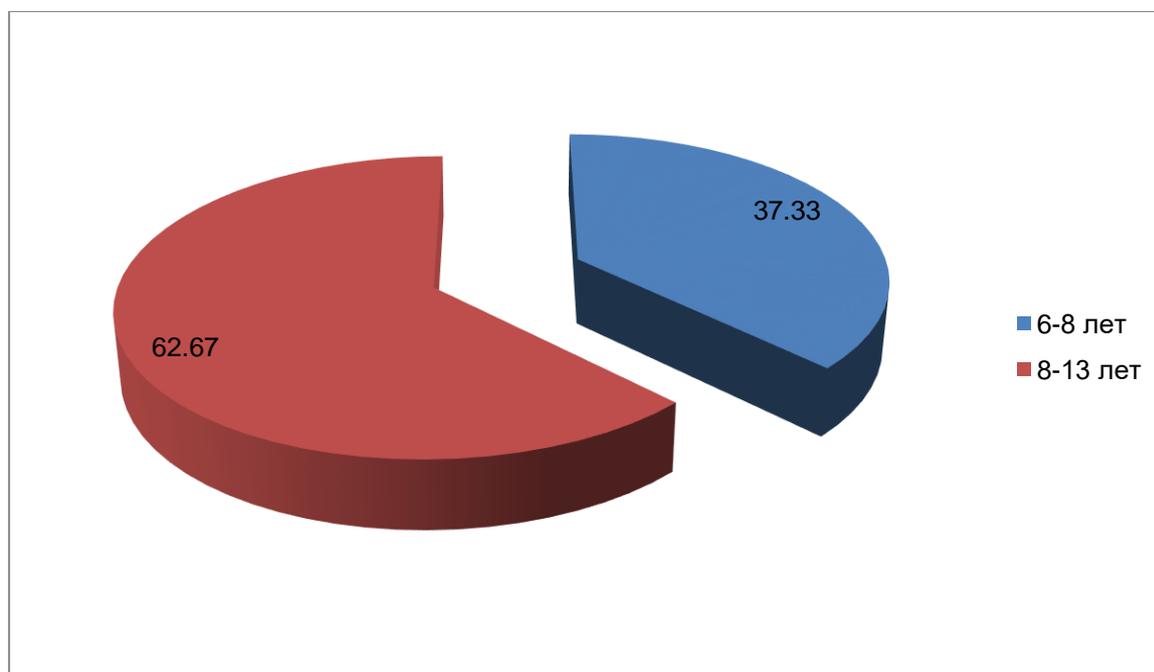


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрастным группам (доля, %)

В исследовании преобладали дети старшей возрастной группы с 8 до 13 лет.

При выполнении данной работы мы руководствовались Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 “Надлежащая клиническая практика”

(утвержден приказом Федерального Агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 года N 232-ст).

Подписали информированное согласие на участие в научно – исследовательской работе и были рандомизированы 150 пациентов и их родители/представители. При включении пациентов в исследование на визите 1.1 проводилась рандомизация по 3 группам:

- Группу 1 (контрольную) составили 50 пациентов, которые получали в качестве монотерапии ОРС интраназальный деконгестант (ксилометазолин 0,1%);
- Группа 2 включала в себя 50 пациентов, получающих в качестве монотерапии местно гипертонический раствор морской воды;
- Группа 3 – 50 пациентов, получавшие комплексную терапию, включающую местное применение гипертонического раствора морской воды и пероральное применение комплексного гомеопатического препарата биорегуляторной направленности Циннабсин.

В целях сохранения конфиденциальности каждому пациенту присваивался рандомизационный номер. Рандомизационный номер пациента состоял из 5 групп буквенных и цифровых символов знаков и указывался в таких документах как индивидуальная регистрационная карта (ИРК), дневник пациента (ДП). Для обеспечения правильного распределения пациентов по лечебным группам, адекватного назначения исследуемой терапии, равномерного включения в исследование пациентов различных возрастных групп, были использованы протоколы рандомизации, содержащих по 6 блоков по 10 последовательностей случайных чисел. После завершения скрининга пациенту исследования трехзначный порядковый номер. Необходимое количество знаков в номере обеспечивалось добавлением знака «0» перед одной или двумя цифрами номера. Затем происходило распределение пациента в соответствии с обозначением группы 1, группы 2 или группы 3. Присвоенный рандомизационный номер и

индивидуальный слепой код пациента вносился в ИРК и далее не менялся в ходе исследования.

Та или иная группа терапии выбиралась случайным образом с помощью генератора случайных чисел, исходя из соотношения исследуемых групп 1:1:1. Каждый пациент был рандомизирован только один раз в ходе исследования.

Распределение пациентов по возрасту и полу в группах исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту в группах (n=150)

Исследуемый признак		Частота встречаемости признака в группах, n/%			
		группа 1 (n=50)	группа 2 (n=50)	группа 3 (n=50)	всего (n=150)
Средний возраст, лет		9,0 (8,0; 10,0)	10,5 (8,0; 12,0)	9,5 (8,0; 11,0)	10,0 (8,0; 11,0)
Пол	Мальчики, n/%	27/54,0 [40,19– 67,81]	29/58,0 [44,32– 71,68]	26/52,0 [38,15– 65,85]	82/54,67 [46,7–62,63]
	Девочки, n/%	23/46,0 [32,19– 59,81]	21/42,0 [28,32– 55,68]	24/48,0 [34,15– 61,85]	68/45,33 [37,37–53,3]

Примечания:

n – абсолютная частота встречаемости признака;

% – относительная частота встречаемости признака с верхней и нижней границами 95%-ого доверительного интервала.

Разделение пациентов на возрастные подгруппы производилось в соответствии с общепринятой рандомизацией.

Как видно из приведённой таблицы соотношение мальчиков и девочек в группах, а также возраст не имели достоверных различий и были идентичны ($p \geq 0,05$).

В исследовании принимали участие пациенты обоего пола без ограничений. Дети со своими родителями/представителями обратились к врачу по поводу острой инфекции ВДП, проявляющейся клиническими признаками острого риносинусита, возникшие в первые 3 – е суток от начала эпизода острой инфекции, с жалобами на : затруднение носового дыхания, наличие слизистого или слизистого – гнойного отделяемого из носовых ходов, кашля, боли/чувства давления или тяжести в области проекции околоносовых пазух.

Пациенты были включены в исследование по следующим критериям:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 6 лет до 13 лет включительно.
2. Пациенты, относящиеся к группе часто болеющих детей, с диагнозом ринит и острый риносинусит легкой и средней степени тяжести.
3. Наличие формы информированного согласия родителей/представителей пациента на участие в исследовании, подписанной одним из родителей/представителей ребенка.

Критерии невключения пациентов составляли:

1. Подозрение на бактериальную инфекцию (в том числе, риносинусит, тонзиллофарингит, средний отит, и др.), требующую назначения антибактериальных препаратов на момент проведения осмотра.
2. Подозрение на начальные проявления заболеваний, имеющих в дебюте симптоматику, сходную с острой инфекцией верхних дыхательных путей (например, другие инфекционные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте).
3. Наличие в анамнезе первичного или вторичного иммунодефицита, онкологическое заболевание.
4. Обострение или декомпенсация хронических заболеваний.
5. Пациенты, родители/представители которых, с точки зрения исследователя, не могли выполнять требования протокола в ходе исследования или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов.
6. Участие в других клинических исследованиях в течение 3 месяцев перед включением в данное исследование.

7. Родитель/представитель пациента относился к исследовательскому персоналу центра, напрямую принимавшему участие в исследовании, или являлся ближайшим родственником исследователя. Ближайшие родственники определялись как родители участника или братья (сестры), независимо от того, являются ли они родными или приемными.

Из исследования исключались пациенты по следующим критериям:

1. Невозможность или отказ родителя/представителя пациента следовать требованиям протокола.
2. Необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования.
3. Возникновение нежелательного явления, требующего отмены препарата.
4. Желание пациента или родителя/представителя пациента досрочно завершить исследование по причине неэффективности терапии или любой иной причине.
5. Случаи, не оговоренные протоколом, когда исследователь считал, что дальнейшее участие испытуемого в исследовании наносило ему вред.
6. Ошибочное включение непригодного к участию в исследовании пациента.

В ходе исследования ни один участник не был исключен из исследования.

Родителю/представителю пациента на первом визите выдавался дневник пациента (ДП, Приложение 1), в котором на протяжении всего периода наблюдений отмечались следующие клинические признаки: результаты утренней термометрии; самочувствие; головная боль и боль/ощущение давления в области лица; кашель; заложенность носа; отделяемое из носа; гнусавость. Выраженность перечисленных выше признаков соответствовала балльной шкале, представленной ниже:

Результаты утренней термометрии, проводимая в аксиллярной впадине фиксировалась в баллах: 0 баллов <37,0°C; 1 балл = 37 - 37,9°C; 2 балла > 38°C; самочувствие: 0 – хорошее, 1 – снижено, 2 – плохое, 3 – очень плохое; головная боль и боль/ощущение давления в области лица: 0 – нет, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная; кашель: 0 – нет 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – сильный;

заложенность носа: 0 – нет, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная; отделяемое из носа: 0 – нет, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – сильное; и характер отделяемого: 1 – прозрачные, 2 – непрозрачные, 3 – кровянистые; гнусавость: 0 – нет, 1 – есть.

Пациентами или их родителями/представителями и врачами, на приёме количественно оценивалась тяжесть симптомов ОРС по 10-ти балльной ВАШ, где 0- отсутствие симптомов, 10 баллов- крайняя степень выраженности симптомов. Пациентам предлагалось оценить степень затруднения носового дыхания, врачам – выраженность гиперемии и отёка слизистой оболочки полости носа, количество отделяемого в полости носа.

Пациентам был разрешен прием симптоматических лекарственных препаратов, за исключением лекарственных форм, обладающих деконгестантным действием.

В ходе исследования ни у одного пациента не возникло показаний к назначению системных антибактериальных препаратов.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), отражающая критерии включения в исследование и критерии исключения. В ИРК также отмечались клинические признаки заболевания; результаты объективных методов диагностики, включая переднюю активную риноманометрию, риногигрометрию, сахариновый тест, электронную микроскопию назального мерцательного эпителия с определением ЧБР, динамику клинической симптоматики в ходе проведения терапии, наличие нежелательных явлений. Этапы проведения исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Этапы проведения исследования

Время наблюдения (дни)	1	7	28	12 неделя
Визит	1.1	2	3	4
Подписание ИДС	+			
Сбор жалоб	+	+	+	+
Сбор информации (анамнеза)	+	+	+	+
Объективный осмотр	+	+	+	
Регистрация симптомов	+	+	+	+
Регистрация сопутствующей терапии	+	+	+	
Определение полного соответствия критериям включения / невключения	+			
Рандомизация	+			
Назначение препарата	+			
Диагностические методы: передняя активная риноманометрия*, риногигрометрия с помощью зеркала Глятцеля, сахаринный тест, электронная микроскопия назального мерцательного эпителия с определением ЧБР)	+	+	+	
Назначение лекарственных препаратов	+			
Начало заполнения дневника пациента	+			
Анализ дневника пациента		+	+	
Оценка безопасности проводимой терапии		+	+	+
Оценка эффективности терапии		+	+	+
Оценка удовлетворенности лечением		+	+	+

*ПАРМ при одном визите проводилась трижды: до введения препарата в полость носа, через 10-20 минут и через час после использования препарата.

Для оценки динамики терапии, действия противоотёчных интраназальных препаратов у пациентов группы 1 и группы 2 проведен сравнительный анализ данных, полученных при исследовании дыхательной функции (таблица 3).

Таблица 3 – Диагностический алгоритм проведения исследований по оценке дыхательной функции у пациентов группы 1 и группы 2

Время исследования	Включение	Через 15±5 мин	Через 1±10 мин час	Через 24±4 часа	Через 48±4 часа	Через 7 суток
Визит						
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2
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
Сахариновый тест	X	-	-	X	X	X
ЧБР	X	-	-	X	X	X
Контроль нежелательных явлений (НЯ)	-	X	X	X	X	X

Пациентам группы 1 (50 человек) был назначен только интраназальный деконгестант (Ринонорм®), в концентрации 0,1%, разрешенной к применению у детей с 6 – летнего возраста. Препарат применялся по 1 дозе в каждую половину носа, не более 3-х раз в день, в течении 7 – ми дней.

Пациенты группы 2 (50 человек) использовали гипертонический раствор морской воды (Аквалор форте), включающий натуральную морскую очищенную воду (рН 6,0 - 8,5, содержание NaCl 19 - 23 г/л). Препарат применялся по одному впрыскиванию в каждую ноздрю три раза в день, в течение 7 дней.

Пациентам группы 3 (50 человек) применялось комплексное лечение, включающее: гипертонический раствор морской воды по указанной выше схеме, а также комплексный гомеопатический препарат Циннабсин® по стандартной рекомендованной схеме в течении 28 дней.

Дети в возрасте 6 лет принимали Циннабсин по 1 таблетке под язык каждые 2 часа, но не более 6 раз в сутки до наступления улучшения, затем по 1/2 таблетки 3 раза в день в течении 28 дней. Пациенты старше 6 и до 12 лет принимали Циннабсин по 1 таблетке каждый час, но не более 7–8 раз в день, до наступления улучшения, в дальнейшем – по 1 таблетке 2 раза в день в течении 28 дней. Дети

старше 12 лет принимали по 1 таблетке каждый час, но не более 12 раз в день, до наступления улучшения, затем – по 1–2 таблетке 3 раза в день в течении 28 дней.

В качестве назального деконгестанта был выбран препарат ксилометазолина, т.к. относится к $\alpha 2$ – адреномиметикам, характеризуется продолжительностью сосудосуживающего действия и не вызывает значительного уменьшения кровотока в слизистой оболочке носа, поэтому его лечебный эффект более выражен и продолжителен, чем у $\alpha 1$ – адреномиметиков. Возбуждение $\alpha 2$ -адренорецепторов приводит к констрикции вен и основную функцию в реализации симпатических стимулов в полости носа берут на себя именно $\alpha 2$ -адренорецепторы, превалирующие над рецепторами типа $\alpha 1$ [27].

Препарат Циннабсин является комплексным гомеопатическим препаратом, обладающим биорегуляторной направленностью. В его состав входит Cinnabaris D3 25 мг, Hydrastis D3 25 мг, Kalium bichromicum D3 25 мг, Echinacea D1 25 мг. Включение Циннабсина в схему лечения острого риносинусита с длительностью терапии 28 дней связано с доказанным проотивовоспалительным, противоотёчным, антибактериальным и муколитическим действием, способствующим ускорению стадии разрешения воспаления и предотвращению затянувшегося, рецидивирующего течения заболевания [23, 29].

2.2 Клинико – функциональные методы исследования

После подписания родителем/законным представителем информированного согласия подтверждалась возможность участия пациента в исследовании с учетом всех критериев включения/невключения.

Амбулаторно всем пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя:

- ✓ выявление жалоб;
- ✓ оценку данных анамнеза;
- ✓ сбор аллергологического анамнеза;

- ✓ диагностический осмотр ЛОР – органов с использованием эндоскопической техники;
- ✓ рентгенологическое исследование носа и околоносовых пазух в носо – подбородочной проекции или компьютерная томография околоносовых пазух (при подозрении на осложненное течение риносинусита);
- ✓ передняя активная риноманометрия;
- ✓ риногигрометрия с помощью зеркала Глятцеля;
- ✓ определение ЧБР, методом электронной микроскопии;
- ✓ исследование мукоцилиарной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа с помощью сахаринового теста;
- ✓ лабораторный комплекс обследования (общий анализ крови, С – реактивный белок).

2.2.1 Исследование дыхательной функции полости носа (передняя активная риноманометрия, риногигрометрия).

Дыхательную функцию оценивали при проведении передней активной риноманометрии на аппарате Otopront (Германия). С помощью риноманометра одновременно регистрируется величина потока воздуха, проходящего через нос, измеряемую в см³/сек, и автоматически рассчитывает сопротивление внутриносовых структур при постоянном бародавлении 150, измеряемом в Паскалях (Па). Это позволило автоматически измерять полный цикл вдоха и выдоха; отдельно проанализировать объём потока воздуха в каждой половине носа, сопротивление внутриносовых структур потоку и рассчитать их соотношения. Результаты фиксировались и записывались в базу данных компьютера.

Методика проведения исследования заключалась в следующем: последовательно закрывалась одна половина носа специальным пластырем-заглушкой, при этом создавалось постоянное давление 150 Па, необходимое для проведения исследования на противоположной стороне, затем, на область рта и носа накладывалась герметичная силиконовая маска, больного просили дышать

через нос. Полученные данные фиксировались в виде графика, затем компьютер обчислял и регистрировал усреднённый результат исследования.

Дополнительно для оценки назальной обструкции проводилась риногигрометрия с помощью зеркала Глятцеля (при включении в исследование (визит 1.1), через 7 дней (визит 2), через 28 дней (визит 3) и через 12 недель (визит 4) после начала терапии). Данный метод использовали в связи с тем, что проведение передней активной риноманометрии у детей младшей возрастной группы представляет технические сложности в связи с часто беспокойным поведением ребенка, что может отражаться на достоверности результатов.

В ходе проведения риногигрометрии, находящемуся в покое в сидячем положении пациенту вплотную к верхней губе (у преддверия носа) подносили зеркало Глятцеля в ходе спонтанного дыхания через нос и с помощью фотокамеры смартфона регистрировали площадь запотевания, образовывавшегося за счет конденсации влаги выдыхаемого воздуха. В дальнейшем с использованием полученных фотографий подсчитывалось количество целиком и частично запотевших ячеек зеркала.

Единицей измерения при оценке функции носового дыхания с помощью риногигрометрии по методу Глятцеля является одно деление градуировки, выполненной на металлической пластине перпендикулярными линиями с шагом в 5 мм. Полученная квадратная ячейка со стороной 5 мм и площадью 0,25 см² (площадь запотевания пластины) принималась за 1 у.е.

Данные риногигрометрии пациента регистрировались врачом на приеме, заносились в ИРК. Динамика показателей в ходе проводимого лечения оценивалась в процентах по отношению к полученным показателям при включении пациентов. Полученные результаты оценивались по предложенной автором балльной шкале по следующему принципу: в случае уменьшения площади запотевания на любую величину (т.е. при ухудшении) результату присваивалось «0 баллов»; при незначительном увеличении площади запотевания (не более, чем на 20%) – «1 балл»; при умеренно выраженном положительном эффекте (увеличение в диапазоне 20%-40%) результат оценивался, как «2 балла»;

увеличение результата на 40%-60% – «3 балла»; увеличение показателя риногигрометрии в диапазонах [60%-80%] и [80%-100%] оценивали как «4 балла» и «5 баллов» соответственно.

2.2.2 Исследование мукоцилиарной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа (сахариновый тест, определение частоты биения ресничек мерцательного эпителия)

Сахариновый тест признан стандартом оценки мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и носоглотки [19].

В ходе работы сахаринный тест выполнялся по принятой методике с использованием пищевого сахарина фирмы “Nuxol” (Германия). Исследование проводили в положении ребенка сидя. Таблетку сахарина делили на 4 одинаковые части, примерно по 5 мг каждая. Брли 1 часть сахарина пинцетом и помещали на нижнюю носовую раковину, отступая около 1 см от ее переднего конца. Одновременно при помощи секундомера фиксировали время начала исследования. Ребенку объясняли суть исследования и рекомендовали совершать периодические глотательные движения. При появлении сладкого вкусового ощущения во рту фиксировали время по секундомеру как окончание теста.

Наиболее объективным методом оценки функциональности эпителия слизистой оболочки полости носа является определение частоты биения ресничек мерцательного эпителия (ЧБР).

Для получения достоверных показателей, перед началом исследования слизистая оболочка полости носа не должна подвергаться воздействию лекарственных препаратов, что может негативно повлиять на работу мерцательного эпителия.

Исследование проводили при включении (визит 1.1) пациентов, через 24 часа (визит 1.4) от начала лечения, через 48 часов (визит 1.5) и на 7 – сутки (визит 2) проводимой терапии.

Для измерения частоты биения ресничек слизистой оболочки полости носа в области средних носовых раковин, мы использовали, так называемый,

«щёточный» биоптат, забор которого не требует специальной подготовки больного.

Оценку полученного материала проводили с помощью светового микроскопа с функцией «микроскопия в тёмном поле», с последующей видеозаписью на цифровой носитель. Оценивали основные морфометрические параметры с помощью программного обеспечения «Мастер Морфология» (ООО «ВидеоТест», Санкт-Петербург). Нами использовался автоматический исследовательский микроскоп Leica DM5500 В с моторизованным z- фокусом, револьверной головкой с 7-кратным кодированием, полностью автоматизированной осью проходящего света и полностью автоматизированной осью флуоресценции (рисунок 2А).



2 А. - Автоматический исследовательский микроскоп Leica DM5500

2 В. – Фрагмент видеозаписи биения ресничек мерцательного эпителия в норме

Рисунок 2 А и 2 В. Микроскопия в «темном поле» биоптата мерцательного эпителия

Определённую сложность представлял момент взятия биоматериала, т.к. при стандартном заборе материала получают биоптат в виде конгломерата, при этом

достоверно оценить частоту биения ресничек не представляется возможным. Экспериментальным путём было выявлено, что оптимальной для забора материала явилась цитологическая щётка производства Olympus, которая позволила получать пласт мерцательного эпителия с хорошо дифференцированными эпителиоцитами (рисунок 3).

Под визуальным или эндоскопическим контролем цитологическую одноразовую щётку вводили в полость носа между носовой перегородкой и нижней носовой раковиной, отступя незначительно от её переднего края (рисунок 4). Затем, круговым движением, вокруг своей оси, поворачивали инструмент, прислоняя его к поверхности носовой раковины.

Осторожно, стараясь не соприкоснуться со слизистой оболочкой полости носа щётку извлекали и «упаковывали» в полую стерильную силиконовую трубку с фрагментом поверхностного слоя слизистой оболочки.



Рисунок 3. Цитологическая щётка одноразовая Olympus

Рисунок 4. Забор биоптата мерцательного эпителия.

Полученный биоптат сразу помещали в подогретый до 37°C изотонический раствор хлорида натрия и приступали к исследованию в течение 10 минут.

Пипеткой ёмкостью не более 200 мкл с одноразовым полипропиленовым наконечником под углом 50° отбирали около 100 мкл. взвеси, содержащей полученный биоптат. Материал помещали на обезжиренное интактное

предметное стекло с углублением и накрывали обезжиренным интактным покровным стеклом. Проводили световую микроскопию. Для оценки частоты биения и интенсивности движения ресничек проводили запись видеофрагмента, в течение 20 мин., после взятия биопсии.

С помощью микроскопии «в тёмном поле» оценивали ЧБР (Гц) полости носа – количественный параметр. Нормальные показатели ЧБР слизистой оболочки полости носа по данным литературы составляет в среднем $7,4 \pm 0,2$ Гц [121].

2.3 Статистические методы исследования и оценка эффективности терапии

Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились 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).

Оценка эффективности лечения проводилась во всей выборке пациентов, получивших предусмотренную протоколом терапию в полном объеме, прошедших все предусмотренные визиты и не имевших значительных отклонений от протокола.

Расчет размера выборки был проведен, исходя из предположений об ожидаемых эффектах по основному критерию эффективности, задекларированному в протоколе исследования. При расчете размера выборки выбрали мощность статистических критериев, равную 80% (вероятность не пропустить эффект равна 0,8), а вероятность ошибки первого рода – менее 5% (вероятность принятия ошибочного решения о наличии эффекта – менее 0,05).

Все статистические расчеты производились использованием параметрических (оценки непрерывных и интервальных случайных величин) и непараметрических статистических критериев (оценка о равенстве/неравенстве долей пациентов при их сравнении, при анализе частот сравниваемых признаков, а также, для оценки

непрерывных и интервальных случайных величин в случаях нарушения требования нормальности выборочного распределения).

Проверка на нормальность распределения проводилась визуально и с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Использовали следующие параметрические методы и подходы:

1. Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных (независимых) группах – t-критерий Стьюдента для независимых выборок.
2. Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в одной группе на двух разных визитах – t-критерий Стьюдента для парных выборок.

Непараметрические критерии:

1. Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных (независимых) группах – U-критерий Манна-Уитни.
2. Для частотного анализа таблиц сопряженности 2×2 – критерий χ^2 (если сравниваемые частоты больше 5) или точный критерий Фишера (если одна из сравниваемых частот меньше 5).

Оценка эффективности терапии проводилась путем сравнения числовых значений показателей выраженности симптомов заболевания на визитах с 1.5 (2 день исследования) по 3 (28 день исследования), сравнение значений, зарегистрированных на предыдущем визите (использовался двусторонний тест Вилкоксона для зависимых групп), сравнения выраженности симптомов заболевания между группами в разные сроки после обращения больного за помощью (использовался двусторонний тест с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых групп).

В качестве критериев эффективности использовались динамика числовых значений показателей выраженности симптомов заболевания, данные ПАРМ, риногигрометрии, показатели сахаринового теста и ЧБР. В качестве критерия безопасности использованы частота развития нежелательных явлений.

При описании порядковых признаков в качестве показателя, отражающего центральную тенденцию использована медиана, в качестве меры вариативности признака – 25 и 75 процентиля (межквартильный интервал, в случае, если в выборке отсутствовало значение, соответствующее 25, 50 или 75 процентилям, за значение медианы, верхнего и нижнего квартилей принимались среднее от двух ближайших значений, построены таблицы распределения абсолютных и относительных частот, выраженных в долях (%).

Качественные данные исследования представлялись с использованием абсолютных и относительных частот (доли, выраженной в %), а также нижней и верхней границах 95% доверительного интервала (ДИ): доля в % (нижняя граница 95 %-ого ДИ–верхняя граница 95 %-ого ДИ).

Нижняя и верхняя границы 95%-ого ДИ для частоты встречаемости признака бинарных показателей рассчитывался по стандартной методике с использованием стандартной библиотеки языка программирования Python 3 [32,59].

Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

2.4 Оценка безопасности терапии

Оценка безопасности проводилась у всех 150 пациентов, включенных в исследование, с занесением информации о нежелательных явлениях (НЯ) в ходе в ИРК.

На протяжении всего исследования, начиная с момента назначения препарата родителям/представителям пациента, нами осуществлялся сбор информации о неблагоприятных явлениях. Проводилась оценка информации, полученной от родителей/представителей пациентов всех возрастных групп, медицинского персонала. На каждом визите родителям/представителям пациентов задавались вопросы, касающиеся самочувствия ребенка, любых неблагоприятных явлений, которые могли произойти с момента последнего визита, заносились в ИРК, а также в память ПК.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 и ГРУППЫ 2

Проведен сравнительный анализ 50 индивидуальных регистрационных карт больных группы 1 (группа контроля), использовавших в качестве стартовой терапии ОРС топический деконгестант (ксилометазолин 0,1%).

Пациентам группы 2 (50 человек) в качестве стартовой терапии ОРС был назначен гипертонический раствор морской воды (Аквалор Форте). Интраназальное применение гипертонического раствора морской воды переносилось пациентами хорошо, жалоб на дискомфорт и болевые ощущения в полости носа не было.

Средний возраст пациентов группы 1 составил 9,0 (8,0; 10,0) лет, из них 27 (54%) мальчиков, 23 (46%) девочек.

В группе 2 средний возраст пациентов составил 10,5 (8,0; 12,0) лет, из них 29 (58%) мальчиков и 21 (42%) девочек.

3.1 Сравнительная характеристика жалоб пациентов и клинических проявлений острого риносинусита группы 1 и группы 2.

Большинство пациентов двух групп (78%) обратились к врачу на третьи сутки от начала возникновения заболевания: $2,5 \pm 1,99$ дня в группе 1 и $2,5 \pm 1,32$ дня в группе 2. Общее состояние пациентов характеризовалось как удовлетворительное или средней степени тяжести.

Клинические проявления заболевания были практически одинаковыми у пациентов в обеих группах. Пациенты предъявляли жалобы на: недомогание, затруднение носового дыхания, отделяемое из носа слизистого или слизисто-гнойного характера, головную боль, кашель. У некоторых пациентов отмечался подъем температуры до субфебрильных значений, у большинства – отмечалась закрытая гнусавость.

Субфебрильная лихорадка наблюдалась в группе 1 у 26 (52%), в группе 2 у 25 (50%) пациентов. Перечисленные клинические проявления соответствовали лёгкой и средней степени тяжести течения острого риносинусита, что также соответствовало результатам лабораторных исследований. Выраженность (в баллах ВАШ) основных клинических проявлений ОРС, таких как: затруднение носового дыхания, ринорея, кашель, гиперемия и отёк слизистой оболочки полости носа представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клинические проявления ОРС у пациентов группы 1 и группы 2 при включении в исследование

Исследуемый клинический признак	Частота встречаемости признака в группах, баллы		Статистическая значимость различий между группами 1 и 2 (p), критерий Манна-Уитни
	группа 1 n=50	группа 2 n=50	
	Me (25%; 75%) ¹	Me (25%; 75%)	
Затруднение носового дыхания	7,00 (5,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,8235
Ринорея	5,0 (6,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,2698
Кашель	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (4,0; 4,75)	0,1108
Отек СОПН	7,0 (5,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,780
Гиперемия СОПН	7,0 (6,25; 7,0)	7,0 (6,25; 7,0)	0,155
Боль / давление в области проекции ОНП/лица	1,0 (0,25; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,235
Общее состояние	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,181
Среднее значение температуры тела²	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,367

Примечания:

¹ – Медиана (25-ый перцентиль; 75-ый перцентиль).

² – T° тела - 0 баллов <37,0°C; 1 балл = 37 - 37,9°C; 2 балла > 38°C

По выраженности клинических проявлений ОРС группы сравнения не имели статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

При первичном обращении у пациентов двух групп была выявлена различная сопутствующая патология ЛОР – органов (таблица 5).

Как видно из таблицы 5, у всех пациентов группы 1 и группы 2 выявлена гипертрофия глоточной миндалины различной степени: I степени у 22 (44%) пациентов группы 1 и у 24 (48%) группы 2; II степени у 17 (34%) пациентов группы 1, у 16 (32%) пациентов группы 2; гипертрофия глоточной миндалины III степени выявлена у 11 (22%) и 10 (20%) пациентов группы 1 и группы 2 соответственно. При этом, у 40,0 (40%) детей двух групп были выявлены признаки аденоидита – 22 (22%) в группе 1 и 18 (18%) в группе 2. Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что у часто болеющих детей, к которым относятся пациенты группы 1 и группы 2, в процесс хронического воспаления вовлекается слизистая оболочка верхних дыхательных путей с развитием хронического воспаления глоточной миндалины и ее гипертрофии (таблица 5).

В ходе осмотра были выявлены также структурные нарушения, предрасполагающие к назальной обструкции, создающие дополнительные препятствия вентиляции носовой полости и околоносовых пазух.

Различного вида девиация перегородки носа определена у 19 (38%) пациентов группы 1 и у 23 (46%) пациентов группы 2 (таблица 5).

Также у 20 (40%) пациентов группы 1 и у 25 (50%) пациентов группы 2 по данным анамнеза выявлен аллергический ринит, способствующий частым респираторным инфекциям.

Двусторонний тубоотит у 14 (28 %) детей группы 1 и у 12 (24%) детей группы 2, как правило, протекал без жалоб. Диагноз устанавливался по результатам осмотра ЛОР – органов при включении пациентов в исследование. У 2 (4%) пациентов группы 1, и у 3 (6%) группы 2, снижение слуха расценивалось родителями, как “невнимательность” ребенка (таблица 5).

Острый катаральный средний отит был диагностирован при первичном осмотре ЛОР – органов у 3 (6%) пациентов группы 1 и у 1 (2%) ребенка группы 2,

протекал с жалобами на чувство «заложенности» в ухе с одной стороны, без болевого синдрома, диагностировался при первичном осмотре ЛОР – органов.

Таблица 5 – Патология ЛОР – органов, выявленная у пациентов в группе 1 и группе 2 при включении в исследование

Клинические признаки		Частота встречаемости признака в группах, n/%	
		группа I (n=50), n/%	группа II (n=50), n/%
Гипертрофия глоточной миндалины	I степени	22/ 44,0 [30,24–57,76]	24/ 48,0 [34,15–61,85]
	II степени	17/ 34,0 [20,87–47,13]	16/ 32,0 [19,07–44,93]
	III степени	11/ 22,0 [10,52–33,48]	10/ 20,0 [8,91–31,09]
Искривление перегородки носа		19 / 38,0 [24,55–51,45]	23 /46,0 [32,19–59,81]
Гипертрофия небных миндалин		40/ 80,0 [68,91–91,09]	32/ 64,0 [50,7–77,3]
Аллергический ринит		20/40 [24,55–51,45]	25/50 [32,19-59,81]
Тубоотит		14/28 [21,13-35,07]	12/24 [16,7-31,48]
Острый катаральный средний отит		3/6 [4,13-8,2]	1/2 [1,87-2,53]
Сенсоневральная тугоухость		0/0,0 [0,0–0,0]	1/2,0 [0,0–5,88]

Примечания:

n – абсолютная частота встречаемости признака;

% – относительная частота встречаемости признака с верхней и нижней границами 95%-ого доверительного интервала.

По данным эндоскопического осмотра полости носа и носоглотки у пациентов группы 1 и группы 2 в абсолютном большинстве отмечались выраженные отек и гиперемия слизистой оболочки. В группе 1 выраженность отека достигала 7,0

(5,0; 8,0) баллов, а гиперемии –7,0 (6,25; 7,0) баллов, в группе 2 – 7,0 (6,0; 8,0) и 7,0 (6,25; 7,0) баллов соответственно.

В большинстве случаев у пациентов с ОРС была отмечена ринорея: у 94% (47 пациентов) в группе 1 и – 90% (45 пациентов) в группе 2. При этом у 30 (60%) пациентов группы 1 и у 28 пациентов (56%) группы 2 отмечалось наличие отделяемого в общем носовом ходе, больше в задних отделах полости носа и в области средних носовых ходов. Преобладал слизисто-серозный характер назального секрета (таблица 6).

Таблица 6 – Характер назального секрета у пациентов группы 1 и группы 2 при включении в исследование.

Отделяемое в средних носовых ходах	Частота встречаемости признака в группах, n/%		Статистика
	1 группа (n=50); n/%	2 группа (n=50); n/%	
отсутствует	3/6,0 [0,0–12,58]	5/10,0 [1,68–18,32]	p=0,548
слизисто-серозное	30/60,0 [46,42–73,58]	28/56,0 [42,24–69,76]	p=0,961
слизисто-гнойное	17/34,0 [20,87–47,13]	17/34,0 [20,87–47,13]	p=0,71

Примечания:

p – p-уровень значимости различий между группами пациентов.

Анализ клинико – функциональных данных пациентов двух групп показал отсутствие достоверных межгрупповых различий ($p \geq 0,05$).

При включении пациентов в исследование (визит 1.1) производили следующие диагностические исследования: передняя активная риноманометрия (ПАРМ), риногигрометрия, исследование транспортной функции мерцательного назального эпителия с помощью сахаринового теста, определение ЧБР.

Результаты передней активной риноманометрии при включении пациентов группы 1 и группы 2.

Оценка дыхательной функции носа проводилась по двум показателям передней активной риноманометрии: «Суммарный объемный поток» (СОП) и «Суммарное сопротивление» (СС). Норма значения для показателя СОП у детей от 6 до 13 лет составляет $520 \pm 110,2$ см³/с; нормальные показатели СС составляют $0,4 \pm 0,08$ Па/см³/с [19].

При проведении передней активной риноманометрии у пациентов в группе 1 и группе 2 было отмечено резкое снижение суммарного объемного потока, увеличение суммарного сопротивления, что объективно свидетельствует о выраженной назальной обструкции, связанной с острым воспалением слизистой оболочки полости носа и носоглотки. Так, выявлено, что в группе 1 показатели СОП и СС были 233,3 (144,8; 277,8) см³/с и 1,31 (0,92; 1,73) Па/см³/с соответственно, а в группе 2 СОП составил 249,9 (162,4; 345,8) см³/с, СС – 1,28 (0,95; 1,53) Па/см³/с (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели передней активной риноманометрии у пациентов группы 1 и группы 2 при включении в исследование

Исследуемый показатель ПАРМ	Показатели ПАРМ, ед. Ме (25%; 75%)*			(p), критерий Манна-Уитни
	здоровые дети	группа 1 n=38	группа 2 n=33	группа 1 и группа 2
Суммарный объемный поток, см ³ /с	520±110,2	233,3 (144,8; 277,8)	249,9 (162,4; 345,8)	0,568
Суммарное сопротивление Па/см ³ /с	0,4±0,08	1,31 (0,92; 1,73)	1,28 (0,95; 1,53)	0,077

Примечания:

* – Медиана (25-ый перцентиль; 75-ый перцентиль).

Результаты риногигрометрии с помощью зеркала Глятцеля при включении пациентов группы 1 и группы 2.

Риногигрометрия проводилась у детей младшей возрастной группы, которым не удалось провести ПАРМ в связи с техническими сложностями проведения исследования, а именно у 12 (24%) человек группы 1 и 17 (34%) пациентов группы 2.

Риногигрометрию проводили отдельно для каждой половины носа.

Единицей измерения при оценке функции носового дыхания с помощью риногигрометрии по методу Глятцеля является одно деление градуировки площадью 0,25 см², что соответствовало 1 у.е. Результаты обследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты оценки носового дыхания у пациентов группы 1 и группы 2 по данным риногигрометрии при включении в исследование

Метод исследования	Признак (площадь запотевания пластины), у.е. Me (25%; 75%)		Характеристики статистического критерия
	группа 1 (n=12)	группа 2 (n=17)	
Риногигрометрия в правой половине носа	13,2 (9,71; 16,52)	14,76 (12,82; 18,71)	U=2885,5; Z=-2,04; p=0,042
Риногигрометрия в левой половине носа	12,16(9,21;15,37)	14,21 (10,22; 19,64)	U=2840,5; Z=-2,17; p=0,029

Примечания:

U – значение U-статистики Манн-Уитни;

Z – значение Z-статистики;

p – p-уровень значимости различий между группами пациентов;

Как видно из таблицы 8, площадь запотевания зеркала при не форсированном носовом дыхании в группе 1 составила 13,2 (9,71; 16,52) условных единиц (у.е.) для правой половины носа и 12,16 (9,21; 15,37) у.е. – для левой половины носа. В группе 2 данные показатели составили 14,76 (12,82; 18,71) у.е. справа и 14,21 (10,22; 19,64) у.е. слева.

Достоверной статистической разницы в показателях риногигрометрии для правой и левой половины носа в группе 1 и группе 2 не было ($p \geq 0,05$)

Однако, площадь запотевания различается между группами на 1,56 у.е. (0,39 см²) справа и на 2,05 у.е. (0,51 см²) – слева. Несмотря на выявленные статистически значимые межгрупповые различия в отношении одноименных показателей ([$U=2885,5$; $Z=-2,04$; $p=0,042$] и [$U=2840,5$; $Z=-2,17$; $p=0,029$]) данная разница не является клинически значимой.

Данные сахаринового теста при включении пациентов группы 1 и группы 2.

Данные, полученные при исследовании транспортной функции назального мерцательного эпителия с помощью сахаринового теста, позволяют оценить работу слизистой оболочки полости носа. В норме время сахаринового теста, в среднем, составляет $7,50 \pm 0,40$ минут. Отклонение от нормы в сторону замедления сахаринового теста может расцениваться, как нарушение работы мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа.

Так, показатели сахаринового теста в группе 1 составили 14,83 (14,33; 15,40) мин. для правой половины носа и 14,86 (14,11; 15,50) мин. – для левой. В группе 2 были зарегистрированы показатели 15,19 (14,33; 15,69) мин. и 15,12 (14,39; 15,56) мин. для правой и левой половин носа. При включении в исследование пациентов группы 1 и группы 2 было выявлено увеличение времени сахаринового теста у всех пациентов, что говорит о замедлении работы мукоцилиарного эпителия в связи с острым воспалением слизистой оболочки полости носа у пациентов двух групп (таблица 9). Не было выявлено статистически значимой разницы в группах сравнения между показателями сахаринового теста для правой и левой половины носа и межгрупповых различий ($p \geq 0,05$).

Таблица 9 – Показатели сахаринового теста у пациентов группы 1 и группы 2 при включении в исследование

Метод исследования	Показатель МЦТ в группах исследования, мин Me (25%; 75%)		Характеристики статистического критерия
	группа 1 (n=50)	группа 2 (n=50)	
Сахаринный тест справа	14,83 (14,33; 15,40)	15,19 (14,33; 15,69)	U=3523,5; Z=0,01; p=0,991
Сахаринный тест слева	14,86 (14,11; 15,50)	15,12 (14,39; 15,56)	U=3387,5; Z=-0,44; p=0,658

Примечания:

U – значение U-статистики Манн-Уитни;

Z – значение Z-статистики;

p – p-уровень значимости различий между группами пациентов

Анализ данных, полученных в результате исследования, не показал значимых различий в состоянии функции носового дыхания и транспортных возможностей мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа в группах сравнения при включении ($p \geq 0,05$).

3.2 Оценка эффективности терапии у пациентов группы 1 и группы 2

3.2.1 Динамика выраженности клинических проявлений острого риносинусита у пациентов группы 1 и группы 2 по визуально – аналоговой шкале в ходе терапии

Анализируя результаты выраженности клинических проявлений по ВАШ, полученные в ходе обследования пациентов выявлено, что показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» был резко выражен в двух группах в момент включения (визит 1.1), составляя 7,0 (6,25; 7,75) баллов для группы 1 и 7,0 (6,30; 7,80) баллов для группы 2 ($p \geq 0,05$) (рисунок 5 и 6).

Через 15 минут (визит 1.2) после применения препаратов отмечено резкое снижение показателя в группе 1 до 2,00 (1,00; 3,00) баллов. В группе 2 выраженность признака оставалась на высоком уровне и составила 6,75 (6,00; 7,50) баллов ($p \leq 0,05$).

Через 1 час (визит 1.3) показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» в группе 1 составил 3,00 (2,00; 4,00) баллов, а в группе 2 – снижаться до 6,50 (5,00; 7,50) баллов ($p \leq 0,05$). Через 24 часа (визит 1.4) показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» начал снижаться в обеих группах: в группе 1 зафиксировано 4,00 (3,00; 5,00) балла, а в группе 2 – 3,75 (3,00; 4,50) балла ($p = 0,4372$). Однако, уже через 48 часов (визит 1.5) исследуемый показатель достиг статистической разницы в группах, и соответствовал 6,00 (4,00; 7,00) баллов для группы 1 и 2,00 (0,00; 4,00) балла для группы 2 ($p \leq 0,0001$). Что свидетельствует о более быстром купировании отека слизистой оболочки полости носа у пациентов группы 2 в связи с дегидратирующим действием гипертонического раствора морской воды. Межгрупповая статистическая разница сохранялась до 7-го дня (визит 2) терапии: в группе 1 показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» соответствовал 4,00 (3,00; 5,00) баллам, в группе 2 был в пределах 3,00 (2,00; 4,00) баллов ($p = 0,0005$). Через 28 дней (визит 3) лечения группы были сопоставимы по признаку: 3,50 (2,50; 4,50) балла в группе 1; 3,00 (2,00; 4,00) балла в группе 2 ($p = 0,692$).

Оценка клинической эффективности лечения в группах исследования по показателю «Кашель» не показала статистической межгрупповой разницы за период наблюдения: при включении (визит 1.1) выраженность признака в группе 1 составила 4,00 (3,00; 5,00) балла, в группе 2 – 4,0 (4,0; 4,75) балла ($p \geq 0,005$). Через 7 дней (визит 2) терапии в группе 1 показатели для группы 1 и группы 2 составили 3,50 (2,50; 4,00) балла и 3,50 (2,00; 4,00) балла соответственно ($p \geq 0,005$). Необходимо отметить, что выраженность кашля была умеренная даже при включении пациентов (визит 1.1), преобладал кашель в ночной период времени. На 28 день (визит 3) наблюдений межгрупповая разница стала статистически значимой по показателю «Кашель», так, в группе 1 выраженность

признака составила 3,00 (2,00; 4,00) балла, и 1,00 (0,00; 2,00) балл для группы 2 ($p \leq 0,005$).

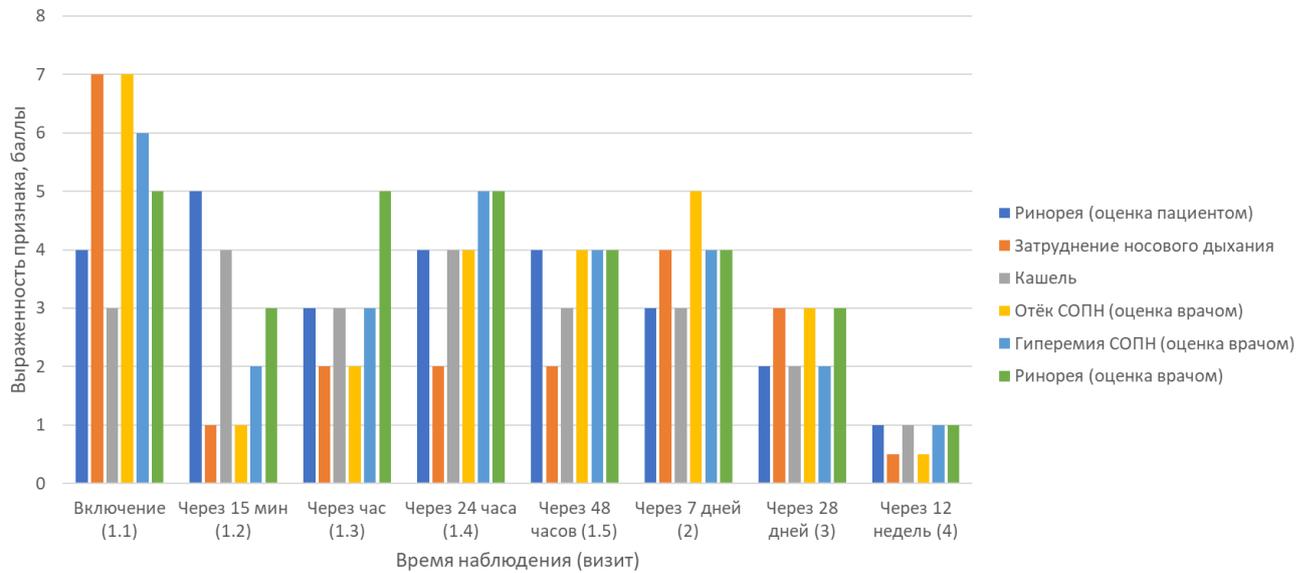


Рисунок 5. Динамика выраженности клинических показателей заболевания (медианы) у пациентов группы 1, получавших интраназальный деконгестант

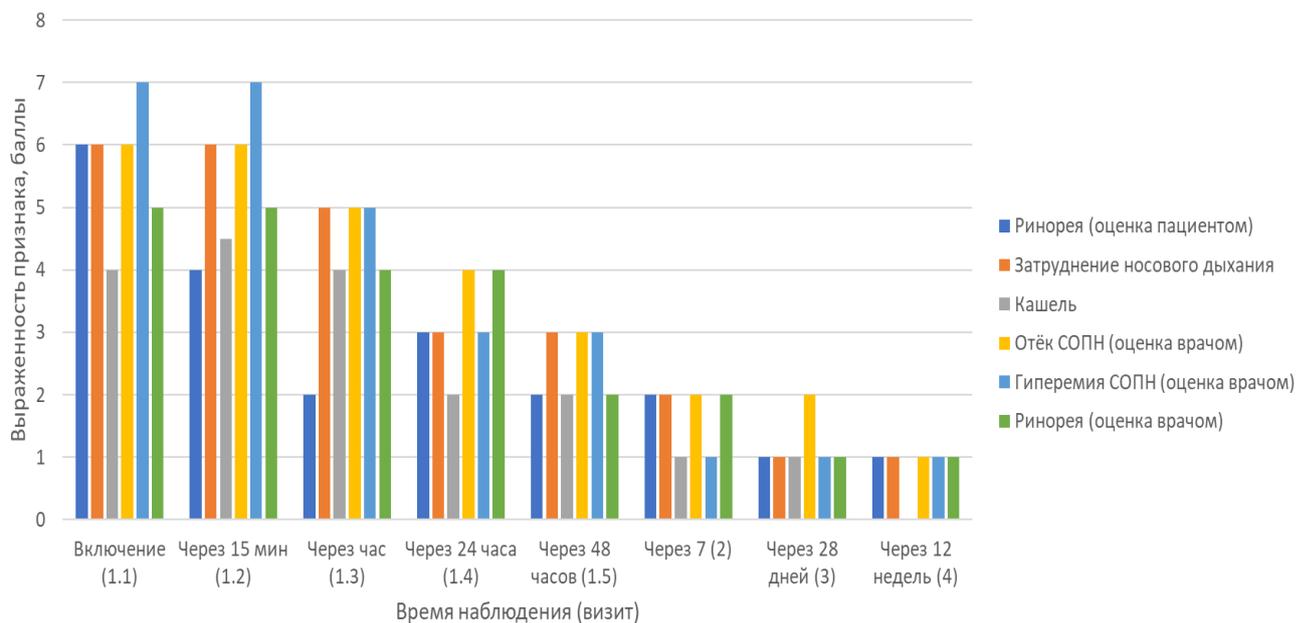


Рисунок 6. Динамика выраженности клинических показателей заболевания (медианы) у пациентов группы 2, получавших гипертонический раствор морской воды

При сравнении эффекта терапии на 7 - е сутки лечения (визит 2) отмечены статически значимо более выраженные положительные клинические эффекты гипертонического раствора морской воды по всем показателям, кроме показателя «Кашель» ($p \leq 0,05$) (таблица 10).

Через 15 минут (визит 1.2) и через час (визит 1.3) после интраназального введения ксилометазолина 0,1% показатель «Затруднение носового дыхания» был статистически значимо ниже в группе 1 (0,5 (0,00; 1,00) баллов), чем в группе 2 (6,00 (4,00; 8,00) баллов), где интраназально применялся гипертонический раствор морской воды ($p \leq 0,003$).

Через 48 часов (визит 1.5) данный показатель остаётся также ниже в группе 1 (2 балла), чем в группе 2 (3 балла).

Однако, через 7 суток (визит 2) после начала лечения выявляется статистическая межгрупповая разница по показателю «Затруднение носового дыхания» за счет уменьшения показателя в группе 2 (2 балла) и увеличения его в группе 1 (4 балла), что коррелирует с показателями передней активной риноманометрии. При этом было выявлено, что эффект от терапии назальным гипертоническим раствором морской воды был более длительным и достоверно лучшим даже на 28 день (2,5 балла) по сравнению с клиническим эффектом назального деконгестанта (3,5 балла) к этому же времени, что можно расценивать как возможные вазомоторные расстройства на топический деконгестант (таблица 10, рисунок 7).

Таблица 10 – Динамика клинических проявлений ОРС в группе 1 и группе 2

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)
* <i>(P)</i> 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)
* <i>(P)</i> , 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)
* <i>(P)</i> , 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)
* <i>(P)</i> критерий Манна-Уитни	0,5572		0,5572		0,4372		<0,0001		0,0005		0,692	

**(P)*, *U* критерий Манна – Уитни – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2

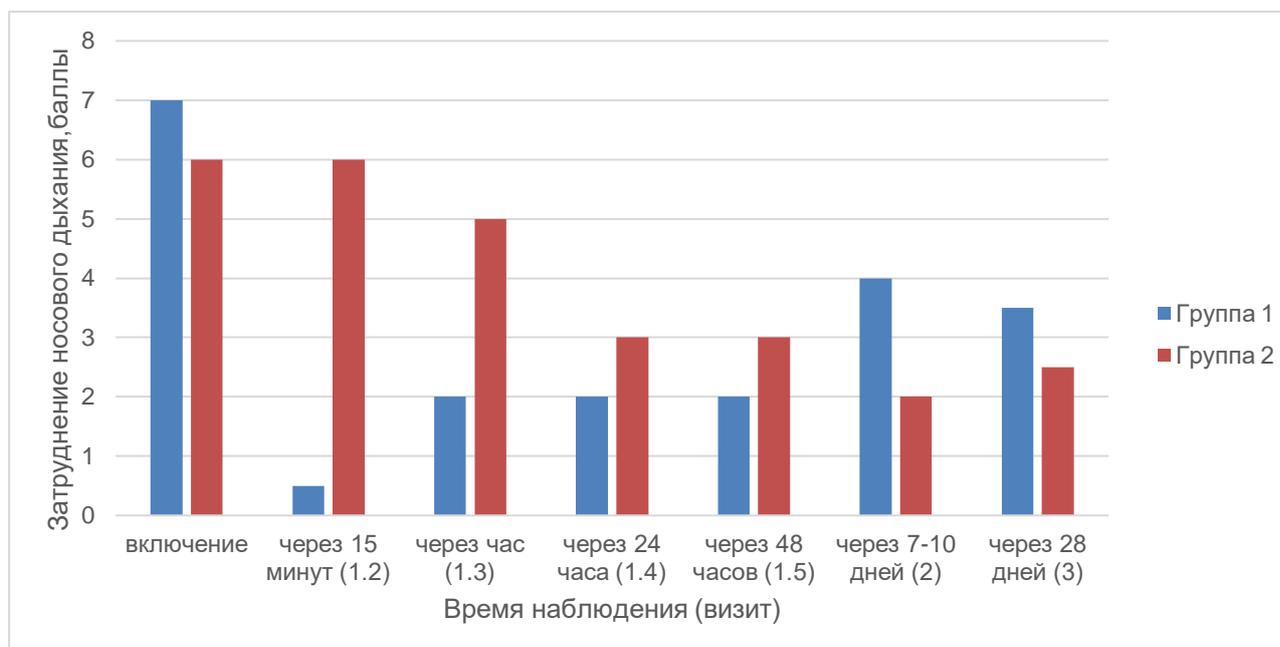


Рисунок 7. Сравнительная характеристика показателя «Затруднение носового дыхания» в группе 1 и группе 2 в динамике

Показатель «Ринорея» через 15 минут (визит 1.2) в группе 1 составил 3,00 (2,00; 4,00) балла, а в группе 2 – 0,50 (0,00; 2,00) баллов ($p \leq 0,009$). Через час (визит 1.3) не было выявлено статистических различий в группе 1 и группе 2, показатели составили: 1,00 (0,00; 2,00) балл и 2,00 (0,00; 4,00) балла соответственно ($p=0,081$).

Однако, через 48 часов (визит 1.5) наблюдается положительная динамика по признаку «Ринорея»: в группе 2 показатель составил 2,00 (1,00; 4,00) балла, а в группе 1 – 4,00 (2,00; 5,00) балла ($p \leq 0,05$). По – видимому это связано с дегидратационными свойствами гипертонического раствора морской воды. На 7 – е сутки (визит 2) показатель «Ринорея» для группы 1 составил 4,00 (3,00; 5,00) балла, а для группы 2 – 1,00 (0,00; 2,00) балл ($p \leq 0,05$). Так был выявлен лучший эффект по показателю «Ринорея» для группы 2, где дегидратационный эффект от терапии становится выраженным спустя 48 часов (визит 1.5) после использования гипертонического раствора морской воды (таблица 10, рисунок 8).

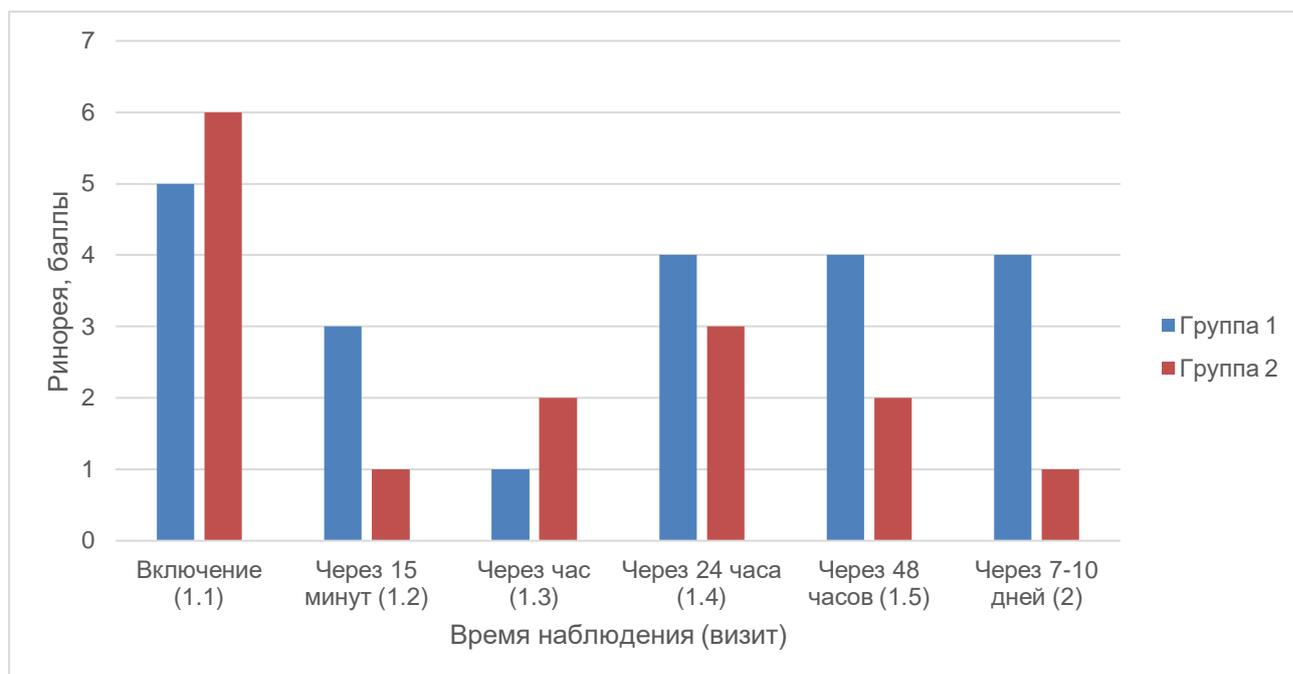


Рисунок 8. Сравнительная характеристика показателя “Ринорея” в группе 1 и группе 2 в динамике

Снижение клинического признака “Ринорея” у пациентов группы 1 и группы 2 через 15 минут и через 1 час после начала лечения мог быть связан с проведением ирригационно – элиминационной терапии на приеме (рисунок 8).

3.2.2 Динамика показателей передней активной риноманометрии у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии

Анализируя эффект лечения в группе 1 и группе 2 по данным передней активной риноманометрии, выявлена тенденция к нормализации показателей ПАРМ. Отмечалось снижение показателя «Суммарное сопротивление», и увеличение показателя «Суммарный объемный поток» через 15 минут (визит 1.2) после начала лечения в двух группах, однако было более выраженным у пациентов группы 1. Так показатель СОП для группы 2 через 15 минут (визит 1.2) составили 268,7 (189,1; 330,9) см³/сек, а для группы 1 – был в пределах 446,0 (329,2; 528,0) см³/сек. Через 15 минут (визит 1.2) значения СС составили 1,25 (1,13; 1,43) Па/см³/сек и 0,88 (0,61; 1,53) Па/см³/сек в группе 1 и группе 2 соответственно (p=0,0012). Полученные результаты говорят о более выраженном противоотёчном действии назального деконгестанта в первые часы терапии.

Через 1 час (визит 1.3) положительная динамика в группах по исследуемым показателям сохраняется. Наблюдается дальнейший прирост СОП в группе 1 до 465,0 (378,5; 533,7) см³/сек и снижение СС в пределах 0,72 (0,37; 1,1) Па/см³/сек, что говорит о резком улучшении носового дыхания в группе 1 за исследуемый период. В группе 2 через 1 час (визит 1.3) также отмечается слабopоложительная динамика по показателям СОП и СС, которые составляют 375,9 (283,5; 492,2) см³/сек и 1,09 (0,9; 1,33) Па/см³/сек соответственно (рисунок 9 и 10).

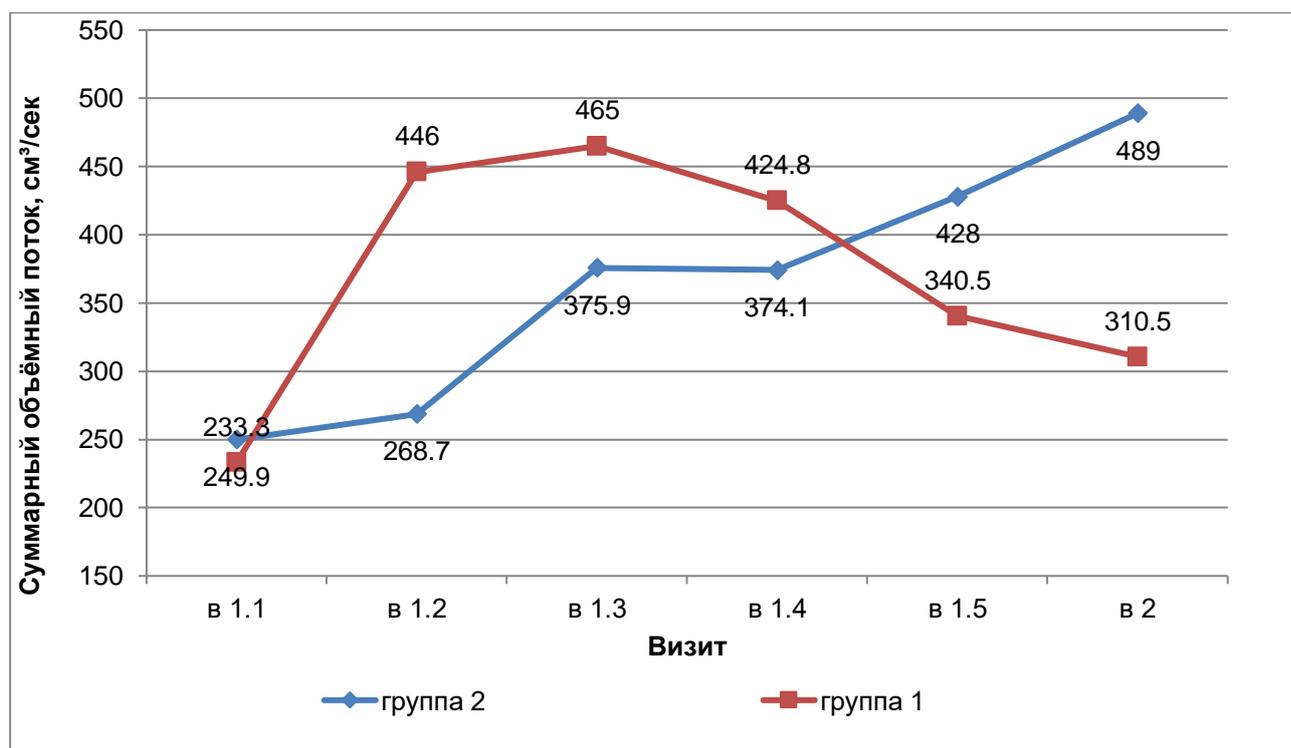


Рисунок 9. Динамика изменения показателя «Суммарный объемный поток» на фоне лечения в группе 1 и группе 2

Однако, через 24 часа (визит 1.4) исследуемые показатели были сопоставимы в группах сравнения. Так в группе 1 и группе 2 выраженность СОП составила 424,8 (363,8; 549,3) см³/сек и 374,1 (263,3; 472,6) см³/сек соответственно (p=0,0521). Показатель СС через 24 часа (визит 1.4) в группе 1 был 0,75 (0,38; 1,04) Па/см³/сек, а в группе 2 – 1,05 (0,81; 1,33) Па/см³/сек, что можно расценивать как положительный противоотечный эффект от применения гипертонического

раствора морской воды, сопоставимый с действием интраназального деконгестанта ($p=0,051$).

А уже через 48 часов (визит 1.5) наблюдается более положительная динамика от применения гипертонического раствора, что выразилось в снижении показателя «Суммарное сопротивление» до 0,87 (0,47; 1,13) Па/см³/сек и увеличении «Суммарного объемного потока» в пределах 428,0 (401,0; 556,0) см³/сек у пациентов группы 2 ($p\leq 0,01$) (таблица 11, рисунок 9 и 10).

У 3 пациентов (6%) группы 1 определялись низкие показатели суммарного объемного потока ($90\pm 12\text{см}^3$), что возможно свидетельствует о вазомоторных расстройствах.

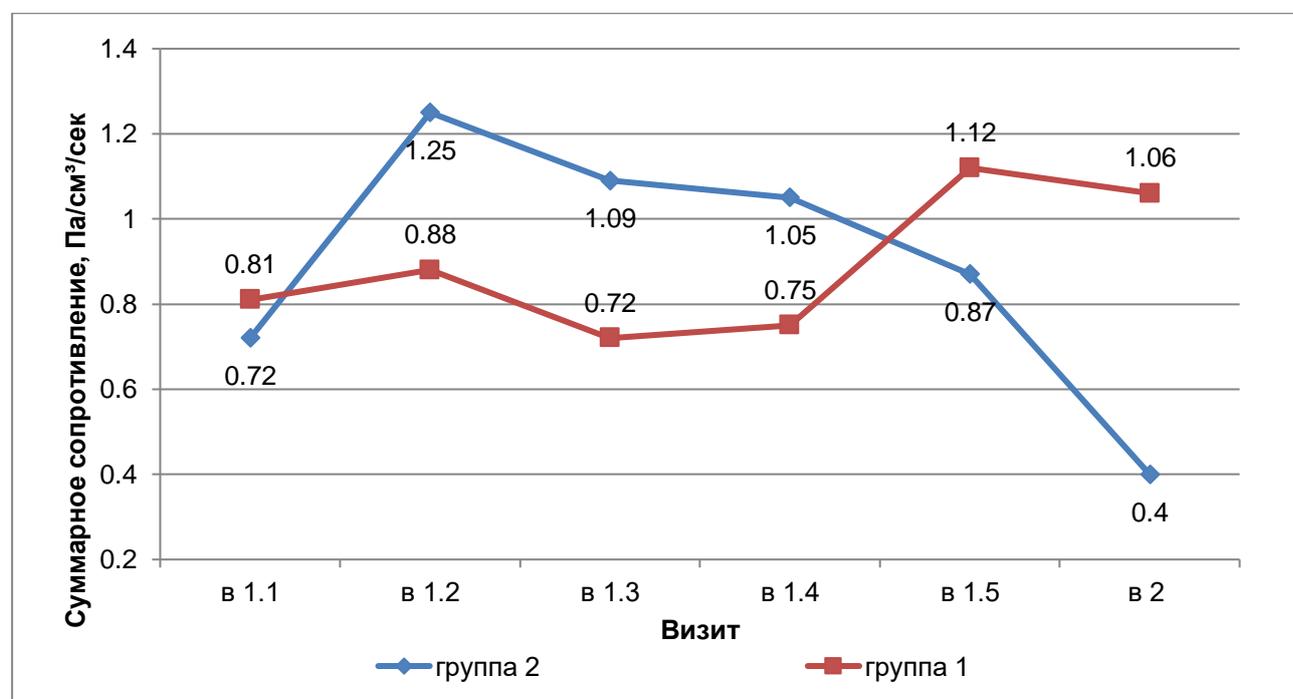


Рисунок 10. Динамика изменения показателя «Суммарное сопротивление» на фоне лечения в группе 1 и группе 2

К 7 – м суткам (визит 2) противоотечное действие гипертонического раствора морской воды было достоверно более выраженное, чем препарата ксилометазолин 0,1%. Показатель СОП для группы 1 снизился и составил 310,5 (232,0; 392,0) см³/сек, а для группы 2 увеличился до 489,4 (401,2; 597,4) см³/сек. При этом высокие цифры СС были зафиксированы для группы 1 – 1,06 (1,02; 1,90)

сек/Па/мл³, для группы 2 показатель СС был в пределах нормы, и составил 0,30 (0,20; 0,49) сек/Па/мл³ ($p \leq 0,05$) (таблица 11, рисунок 9 и 10).

Лучшая динамика показателей ПАРМ у пациентов группы 2 соответствовала улучшению клинической симптоматики у детей данной группы.

Таблица 11 – Динамика значений передней активной риноманометрии в группе 1 и группе 2

Исследуемый показатель	Показатели ПАРМ в динамике, 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		7-е сутки Визит 2	
	Группы исследования									
	1 n=38	2 n=33	1 n=38	2 n=33	1 n=38	2 n=33	1 n=38	2 n=33	1 n=38	2 n=33
Суммарный объемный поток (см³/сек)	446,0 (329,2; 528,0)	268,7 (189,1; 330,9)	465,0 (378,5; 533,7)	375,9 (283,5; 492,2)	424,8 (363,8; 549,3)	374,1 (263,3; 472,6)	340,5 (212,0; 376,0)	428,0 (401,0; 556,0)	310,5 (232,0; 392,0)	489,4 (401,2; 597,4)
* <i>(P)</i> , критерий Манна-Уитни	0,003		0,001		0,0521		0,001		0,0001	
Суммарное сопротивление (Па/мл³ сек)	0,88 (0,61; 1,53)	1,25 (1,13; 1,43)	0,72 (0,37; 1,1)	1,09 (0,9; 1,33)	0,75 (0,38; 1,04)	1,05 (0,81; 1,33)	1,12 (1,03; 1,2)	0,87 (0,47; 1,13)	1,06 (1,02; 1,90)	0,40 (0,25; 0,50)
* <i>(P)</i> , критерий Манна-Уитни	0,0012		0,0004		0,051		0,001		<0,0001	

Примечание:

**(P)* - статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2

Анализ полученных данных показал, что при интраназальном применении деконгестанта (ксилометазолин 0,1%), происходит быстрое снятие отёка слизистой оболочки полости носа, а интраназальное применение гипертонического раствора морской воды вызывает противоотёчное действие постепенно, но стабильно и длительно его поддерживает при дальнейшем использовании (рисунок 9 и 10).

3.2.3 Динамика показателей риногигрометрии у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии

У детей младшей возрастной группы оценка носового дыхания проводилась на основании данных риногигрометрии, которая выполнялась с помощью зеркала Глятцеля.

В качестве дополнительного первичного критерия эффективности терапии оценивалось число пациентов, у которых на фоне лечения были достигнуты нормализация или улучшение носового дыхания на 2 и 3 балла.

В результате применения гипертонического раствора морской воды у пациентов группе 2, через 7 дней (визит 2) число пациентов, достигнувших нормализации носового дыхания, составила 11 (64%) по сравнению с пациентами из группы 1, где применяли интраназальный деконгестант: 2 (n=17%). Указанные межгрупповые различия имели статистически значимый уровень ($p=0,0011$).

Улучшение носового дыхания по данным риногигрометрии на 2 балла и более через 7 дней (визит 2) от начала терапии, было достигнуто у 8 (66%) и у 3 (17%) пациентов для группы 1 и группы 2 соответственно ($\chi^2=2,61$; $df=1$; $p=0,007$).

Улучшение носового дыхания на 3 балла и более через 7 дней (визит 2) от начала терапии было у 2 (17%) пациентов группы 1 и у 3 (19%) пациентов группы 2. Статистической разницы по данному критерию в группах достигнуто не было, $p=0,69$.

При оценке степени достижения дополнительного первичного критерия «Нормализация или улучшение носового дыхания» через 28 дней (визит 3) была отмечена положительная динамика в обеих группах, однако выявлены лучшие результаты для пациентов группы 2.

Так, нормализации носового дыхания достигли 7 (58%) пациентов группы 1 и 10 (59%) пациентов группы 2, что подтверждает длительное противоотёчное действие гипертонического раствора ($p=0,01$).

Таблица 23 – Динамика носового дыхания по данным риногигрометрии в группах исследования

Исследуемый показатель в группах	Частота встречаемости признаков в различные периоды обследования в исследуемых группах, n/%			
	7 – е сутки Визит 2		28 день Визит 3	
	группы исследования			
	1, (n=12)	2, (n=17)	1, (n=12)	2, (n=17)
Нормализация носового дыхания	2/17,0 [7,35– 28,65]	11/64,0 [58,16– 70,84]	7/58,0 [52,87– 63,13]	10/59,0 [52,35– 66,65]
Статистические данные	$\chi^2=0,241$; $df^*=1$; $p=0,02$		$\chi^2=2,55$; $df^*=1$; $p=0,01$	
Из них, улучшение показателя на ≥ 3 балла (риногигрометрия)	2/17,0 [14,0– 23,43]	3/19,0 [12,35– 28,65]	3/25,0 [21,15– 31,85]	4/23,0 [19,84– 27,16]
Статистические данные	Fisher exact p, two-tailed, $p=0,69$		$\chi^2=5,19$; $df^*=1$; $p=0,02$	
Улучшение носового дыхания (≥ 2 балла)	8/66,0 [57,84– 74,16]	3/17,0 [11,32– 26,68]	2/17,0 [14,52– 20,48]	3/18,0 [14,42– 22,0]
Статистические данные	$\chi^2=2,61$; $df^*=1$; $p=0,007$		$\chi^2=4,88$; $df^*=1$; $p=0,041$	

*Diff – разница между эффектами двух препаратов; С – сравниваемая схема терапии (топические деконгестанты; Т – тестируемая схема терапии (комбинация Аквалор Форте с препаратом Циннабсин).

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

3.2.4 Динамика показателей транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии

Отмечено угнетение ЧБР и увеличение времени сахаринового теста при включении пациентов в исследование (визит 1.1) (Таблица 12).

Диагностика скорости МЦТ и определение ЧБР производили при включении пациентов в исследование (визит 1.1), через 24 часа (визит 1.4), через 48 часов (визит 1.5) и на 7 – е сутки (визит 2). А через 15 минут (визит 1.2) и через 1 час

(визит 1.3) измерение не проводилось ввиду возможности получения некорректных данных для статистической обработки в связи с вероятным замедлением работы ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа сразу после нанесения препаратов [50].

Измерение ЧБР производили у 23 (46%) пациентов группы 1, 26 (52%) пациентов группы 2, в старшей возрастной группе. Материал для исследования получали со средних отделов нижней носовой раковины той половины носа, где представлялось возможным менее травматично произвести забор (широкая полость носа).

При включении пациентов в исследование показатели ЧБР составили 14,86 (14,40; 15,42) Гц и 14,94 (14,53; 15,46) Гц соответственно для группы 1 и группы 2 ($p \geq 0,05$). Уже через 24 часа (визит 1.4) наблюдается более выраженное ускорение ЧБР в группе 2 до 3,66 (3,48; 3,85) Гц. При этом в группе 1 происходило угнетение показателя, который составил 2,35 (2,05; 2,49) Гц. Межгрупповая разница была статистически значимой, $p=0,01$. Полученные результаты могут расцениваться, как токсическое действие интраназального деконгестанта на реснички мерцательного эпителия (таблица 12).

Через 48 часов (визит 1.5) показатель ЧБР в группе 1 и группе 2 составил 3,72 (3,48; 3,91) Гц и 4,84 (4,68; 5,00) Гц соответственно ($p < 0,001$). Происходило увеличение частоты биения ресничек клеток мерцательного эпителия, более выраженное в группе 2. И уже к 7 дню (визит 2) применения гипертонического раствора морской воды в группе 2, ЧБР практически достигла показателя нормы, составляя 6,93 (6,69; 7,06) Гц. В группе 1 частота биения ресничек клеток мерцательного эпителия оставалась на низком уровне, составляя 3,65 (3,40; 3,79). Межгрупповая статистическая разница была значимой, $p < 0,0001$ (таблица 12).

Результаты сахариногового теста через 24 часа (визит 1.4), 48 часов (визит 1.5) и на 7 – сутки (визит 2) продемонстрировали лучшую динамику в группе 2.

У пациентов группы 1 от визита к визиту отмечалось незначительное улучшение функции МЦТ. Так, при включении (визит 1.1) время сахариногового теста составило 14,86 (14,40; 15,42) мин., через 24 часа (визит 1.4) показатель

улучшился лишь до 14,00 (13,52; 14,36) мин. При этом в группе 2 зафиксированное время сахаринового теста при включении (визит 1.1) составило 14,94 (14,53; 15,46) мин., а уже через 24 часа показатель вырос до 13,41 (12,98; 13,93) мин. ($p \leq 0,05$).

Межгрупповая статистическая разница по времени сахаринового теста наиболее отчетливо прослеживается через 48 часов (визит 1.5) от начала терапии: в группе 1 показатель составил 12,49 (12,08; 13,12) мин., в группе 2 – 9,66 (9,04; 10,21) мин. ($p = 0,0001$).

К 7 дню (визит 2) лечения в группе 1 скорость МЦТ так и не достигла нормальных значений, составляя 12,14 (11,69; 12,80) мин. Под влиянием гипертонического раствора морской воды в группе 2 отмечалась нормализация работы мукоцилиарного эпителия через 7 дней (визит 2) терапии, которая характеризовалась увеличением скорости сахаринового теста до 7,78 (7,36; 8,53) мин. (Таблица 12).

Все вышеизложенное говорит о медленном восстановлении мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа у пациентов в группе 1, получавших ксилометазолин 0,1%. Вероятнее всего это связано с вазоконстрикторным действием интраназального деконгестанта и с наличием в нем консервантов, которые оказывают “парализующее” действие на слизистую оболочку полости носа, замедляя работу ресничек мерцательного эпителия.

Таблица 12 – Динамика транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 2

Исследуемый показатель	Выраженность признака в исследуемых группах на этапах исследования							
	Me (25%; 75%)							
	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	2 n=50	1 n=50	2 n=50	1 n=50	2 n=50	1 n=50	2 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, p*	0,62		0,0017		0,0001		<0,0001	
ЧБР, Гц	Группы исследования							
	1 n=23	2 n=26	1 n=23	2 n=26	1 n=23	2 n=26	1 n=23	2 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, p*	0,051		0,01		<0,001		<0,0001	

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

Полученные результаты обосновывают целесообразность использования гипертонической натуральной стерильной морской воды на начальных этапах ОРС в качестве альтернативы интраназальным топическим деконгестантам, которые имеют противопоказания и некоторые ограничения к применению у

части пациентов, особенно детского возраста. Можно констатировать, что терапия, с использованием лекарственных препаратов, направленных на восстановление функции мерцательного эпителия, к которым относится гипертонический раствор морской воды, в том числе обладающий противоотёчным, осмотическим действием и, благодаря наличию в своем составе микроэлементов, опосредованно повышающим мукозальный иммунитет, является более эффективной, чем традиционно используемые интраназальные деконгестанты. Применение гипертонического раствора морской воды в терапии начальной стадии ОРС у часто болеющих детей является не только альтернативой сосудосуживающим препаратам, но и лекарственным препаратом, нормализующим физические свойства носового секрета и работу слизистой оболочки полости носа, а также повышающего местный иммунитет.

3.3 Частота развития нежелательных явлений у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии

В группе 2, получавших гипертонический раствор морской воды, у 1 (2%) пациента выявлен острый тубоотит, а у 2 (4%) пациентов зафиксировано кровянистое отделяемое из носа, как нежелательные явления. В целом, интраназальное применение гипертонического раствора морской воды переносилось пациентами хорошо, жалоб на дискомфорт и болевые ощущения в полости носа не было.

Частота нежелательных явлений в группе пациентов, получавших в качестве лечения топический деконгестант была статистически значимо выше, чем в группе пациентов, получавших в качестве лечения гипертонический раствор морской воды ($p < 0,001$). НЯ в группе 1 зафиксированы у 20 (40%) больных, относительная частота составила 0,40, 95% доверительный интервал [0,264; 0,536].

Жалобы на головную боль были отмечены у 2 (4%) пациентов (ОЧ = 0,60; 95% ДИ [0,00; 0,126]), у 2 (4%) пациентов (ОЧ = 0,04; 95% ДИ [0,00; 0,094]) диагностирован тубоотит, у 2 (4%) пациентов (ОЧ=0,02; 95% ДИ [0,00; 0,059]) –

острый фарингит, у 14 (28%) пациентов (ОЧ = 0,32; 95%ДИ [0,191; 0,449] – местные явления, такие как неприятные ощущения в носу, образование сухих корок в полости носа, геморрагическое отделяемое из носа и инъеция слизистой оболочки носа (таблица 13).

Таблица 13 - Нежелательные явления у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии

Нежелательное явление	Частота встречаемости признака, n/%	
	группа 1	группа 2
Головная боль	2/4	-
Острый фарингит	2/4	-
Острый тубоотит	2/4	1/2
Кровянистое отделяемое из носа	6/12	2/4
Сухие корки в носу, жжение в носу	5/10	-
Инъеция слизистой носа	3/6	-

Указанные НЯ в таблице 13 отмечались во всех возрастных группах. Выявленные НЯ не привели к исключению пациентов из исследования.

Глава 4. КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 3

Пациенты группы 1 (50 человек) и пациенты группы 3 (50 человек) относились к категории часто болеющих детей. Течение ОРВИ, в частности ОРС у ЧБД носит затяжной, рецидивирующий характер, с тенденцией к развитию осложнений со стороны ЛОР – органов. В задачу нашей работы входило предложить схему стартовой терапии ОРС, способствующую ускорению клинического течения заболевания, уменьшению числа рецидивов и осложнений.

В рамках научной работы было проведено проспективное открытое клиническое сравнительное исследование в параллельных группах.

В соответствии с поставленными задачами и результатом анализа деконгестантных свойств гипертонического раствора морской воды нами был разработан метод стартовой терапии ОРС у часто болеющих детей (3 группа исследования), включающий применение гипертонического раствора морской воды в качестве местного противоотёчного средства в сочетании с комплексным препаратом биорегуляторной направленности Циннабсин, обладающий противомикробным, секретолитическим, противовоспалительным действием. Также, одним из компонентов гомеопатического препарата является Echinacea D1 – компонент, оказывающий выраженное иммуностимулирующее свойство. Мишенями для органотропного действия препарата являются слизистые оболочки полости носа и околоносовых пазух.

Полученные данные сравнивали с пациентами группы 1, где в качестве стартовой терапии пациенты применяли интраназальный деконгестант

В группе 3 средний возраст пациентов составил 10,0 (9,0; 11,0) лет, из них 26 (52%) мальчиков и 24 (48%) девочек. Группа 1 и группа 3 значительно не различались по возрастным характеристикам и половой принадлежности пациентов ($p \geq 0,3$).

Сравнительный анализ 50 ИРК пациентов 3 группы выявил, что в среднем, дети обратились к врачу на третьи сутки ($2,5 \pm 1,1$ дня) от начала возникновения заболевания. У всех пациентов отмечалось затруднение носового дыхания, выраженное отделяемое из носа, кашель в основном в ночные часы, субфебрильная лихорадка. У подавляющего числа участников отмечалась закрытая гнусавость. Общее состояние пациентов страдало в незначительной степени.

4.1 Сравнительная характеристика жалоб и клинических проявлений острого риносинусита у пациентов группы 1 и группы 3

Средние значения выраженности затруднения носового дыхания у пациентов группы 1 составляли 7,0 (6,0; 7,0) баллов, в группе 3 – 7,0 (6,0; 7,75) баллов, средние значения выраженности отделяемого в полости носа были в пределах 6,5 (6,0; 7,0) и 7,0 (6,0; 7,0) баллов соответственно; данные характеристики не имели значимых различий в группах ($p \leq 0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 – Клинические проявления ОРС у пациентов группы 1 и группы 3 при включении в исследование

Исследуемый признак	Выраженность признака в баллах, Me (25%; 75%) ²	
	группа 1 (n=50)	группа 3 (n=50)
Затруднение носового дыхания	7,0 (6,0; 7,0)	7,0 (6,0; 7,75)
Отделяемое в полости носа	6,5 (6,0; 7,0)	7,0 (6,0; 7,0)
Кашель	7,0 (6,0; 7,0)	4,0 (4,0; 5,0)
Боль / давление в области головы / лица,	1,0 (0,25; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
Общее состояние	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,25; 1,0)
Среднее значение температуры тела*	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)

Примечания:

*T° тела - 0 баллов < 37,0°C; 1 балл = 37-37,9°C; 2 балла > 38°C;

² – Медиана (25-ый перцентиль; 75-ый перцентиль).

Группы сравнения не имели статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

Субфебрильная лихорадка в группе 1 больных наблюдалась у 26 (52 %) пациентов, в группе 3 у 30 (60 %) пациентов. Не отмечалось подъёма температуры тела у 24 (48,0 %) пациентов группы 1, и у 20 (40 %) исследуемых детей группы 3. Межгрупповой статистической значимости выявлено не было ($p \geq 0,05$).

При осмотре ЛОР – органов выявлено наличие гипертрофии глоточной миндалины различной степени с явлениями аденоидита: в группе 1 гипертрофия аденоидов II степени встречалась у 17 (34 %) пациентов, в группе 3 у 14 (28 %) детей. Гипертрофия глоточной миндалины III степени определялась у 11 (22 %) пациентов группы 1 и у 16 (32 %) пациентов группы 3. Общее число пациентов с гипертрофией ГМ II и III составило в группе 1 – 28 человек (56 %), а в группе 3 – 30 (60 %) человек, что подтверждает данные о включении глоточной миндалины в процесс хронического воспаления и перестройки ткани в сторону её гипертрофии.

У 20 (40 %) пациентов группы 3 выявлено различного рода девиации перегородки носа.

У 14 (28 %) пациентов группы 1 и 13 (26 %) пациентов группы 3 диагностирован тубоотит, причём жалоб пациентов по поводу снижения слуха зафиксировано не было. В этом случае к терапии добавлялись ушные капли, обладающие противовоспалительным действием, согласно клиническим рекомендациям “Острый средний отит” МЗ РФ от 2021 года. Пациенты не исключались из исследования.

Диагноз “Острый катаральный средний отит” был установлен у 3 (6 %) пациентов группы 1, а также у 4 (8 %) пациентов группы 3, при этом отмечались жалобы на снижение слуха и болевые ощущения в ухе. Согласно клиническим рекомендациям по лечению острого среднего отита, назначались ушные капли, обладающие обезболивающим и противовоспалительным действием, системные НПВС. Для назначения системных антибактериальных препаратов показаний не было. Пациенты не исключались из исследования.

Патология ЛОР органов, выявленная у детей с ОРС по данным эндоскопического исследования при включении в исследование представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Патология ЛОР – органов, выявленная у детей группы 1 и группы 3 при включении в исследование

Клинические признаки		Частота встречаемости признака в группах, n/%	
		группа 1 (n=50), n/%	группа 2 (n=50), n/%
Гипертрофия глоточной миндалины	I степень	22/ 44,0 [30,24–57,76]	20/ 40,0 [26,42–53,58]
	II степень	17/ 34,0 [20,87–47,13]	14/ 28,0 [15,55–40,45]
	III степень	11/ 22,0 [10,52–33,48]	16/ 32,0 [19,07–44,93]
Искривление носа	перегородки	19 / 38,0 [24,55–51,45]	20 / 40 [26,76–52,37]
Гипертрофия миндалин	небных	40/ 80,0 [68,91–91,09]	38/ 76,0 [64,16–87,84]
Тубоотит		14 /28 [21,13-35,07]	13 / 26 [19,12–34,74]
Острый средний отит	катаральный	3 /6 [4,13-8,2]	4 / 8 [5,16-11,27]

Группы сравнения не имели статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

В ходе инструментального осмотра оценивались клинические признаки острого риносинусита, такие как гиперемия, отёк слизистой оболочки полости носа, наличие отделяемого в полости носа.

В группе 1 выраженность отека слизистой оболочки полости носа по ВАШ достигала 7,0 (6,0; 7,0) баллов, а гиперемии –7,0 (6,25; 7,0) балла, а в группе 3

показатели были в пределах 6,0 (6,0; 7,0) и 7,0 (7,0; 7,0) баллов соответственно (таблица 16).

Таблица 16 – Клинические проявления ОРС у пациентов группы 1 и группы 3 при включении в исследование

Исследуемые показатели	Выраженность показателей в группах, баллы Me (25%; 75%)		Характеристики статистического критерия
	группа 1 (n=50)	группа 3 (n=50)	
Отек слизистой оболочки полости носа	7,0 (6,0;7,0)	6,0(6,0;7,0)	p=0,780
Гиперемия слизистой оболочки полости носа	7,0(6,25;7,0)	7,0(7,0;7,0)	p=0,155

Примечание:

p – p-уровень значимости различий между группами пациентов

В 93% случаев (47 пациентов группы 1 и 46 пациентов группы 3) отмечалось наличие отделяемого в общем носовом ходе. У 57 (57%) пациентов группы 1 и группы 3 преобладал слизисто-серозный характер отделяемого из носа. Слизисто – гнойное отделяемое наблюдалось у 17 (34,0 %) пациентов группы 1, и у 19 (38,0 %) пациентов группы 3 (таблица 17).

Отсутствовало отделяемое в полости носа у 3 (6,0 %) пациентов группы 1 и у 4 (8,0 %) пациентов группы 3 при включении в исследование (таблица 17).

Таблица 17 – Наличие и характер отделяемого в полости носа у пациентов группы 1 и группы 3 при включении в исследование

Отделяемое в средних носовых ходах	Частота встречаемости признака в группах, n/%		Характеристики статистического критерия
	группа 1, (n=50)	Группа 3, (n=50)	
Отсутствует	3/6,0 [0,0–12,58]	4/8,0 [0,0–12,58]	$\chi^2=0,36$; df=1; p=0,548
Слизисто-серозное отделяемое	30/60,0 [46,42–73,58]	27/54,0 [20,19–59,81]	$\chi^2=0,00$; df=1; p=0,961
Слизисто-гнойное отделяемое	17/34,0 [20,87–47,13]	19/38,0 [16,87–47,13]	$\chi^2=0,43$; df=1; p=0,513

Примечания:

χ^2 – значение статистики χ^2 -Пирсона; df – число степеней свободы; p – p-уровень значимости различий между группами пациентов.

Анализ клинико – функциональных данных пациентов двух групп показал отсутствие достоверных межгрупповых различий ($p \geq 0,05$).

При включении пациентов в исследование (визит 1.1) производились следующие диагностические исследования: оценка клинических симптомов по ВАШ; передняя активная риноманометрия с определением СОП и СС в группах исследования; дополнительная оценка носового дыхания с помощью риногигрометрии; исследование транспортной функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носовой полости с помощью сахаринового теста; измерение ЧБР.

У 23 детей группы 1, и у 29 детей группы 3 производили исследование частоты биения ресничек мерцательного эпителия (ЧБР). Учитывая сложность процедуры

забора материала при определении ЧБР исследование проводилось у детей старшей возрастной группы.

Данные передней активной риноманометрии при включении в исследование

При проведении передней активной риноманометрии было отмечено снижение показателя «Суммарный объемный поток» в группе 1 до 233,3 (144,8; 277,8) см³/сек, в группе 3 до 265,2 (177,1; 315,8) см³/сек (p=0,3678).

Для показателя «Суммарное сопротивление» зафиксировано повышение значений в группе 1 до 1,31 (0,92; 1,73) Па/см³/сек, а в группе 3 средние значения составили 1,18 (0,95; 1,47) Па/см³/сек (p=0,0870) (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели передней активной риноманометрии у пациентов группы 1 и группы 3 при включении в исследование

Исследуемый показатель риноманометрии	Исследуемые показатели в группах, ед Me (25%; 75%) *			Статистическая значимость различий между группами 1 и 3 (p), критерий Манна-Уитни
	Здоровые дети ²	группа 1 n=38	группа 3 n=37	
Суммарный объемный поток, см ³ /с	520±110,2	233,3 (144,8; 277,8)	265,2 (171; 315,8)	0,3678
Суммарное сопротивление, Па/см ³ /с	0,4±0,08	1,31 (0,92; 1,73)	1,18 (0,95; 1,47)	0,0870

Примечания:

* – Медиана (25-ый перцентиль; 75-ый перцентиль).

² – за норму приняты показатели ПАРМ из работ Шиленковой В.В.

Статистической разницы между группами не наблюдалось ($p \geq 0,05$)

Снижение показателя СОП и повышение СС объективно доказывает наличие затруднения носового дыхания у пациентов в группе 1 и группе 3 при включении в исследование.

Данные риногигрометрии пациентов группы 1 и группы 3 при включении в исследование

По данным риногигрометрии площадь запотевания пластины при свободном выдохе воздуха через нос в группе 3 составила 14,37 (12,54; 18,43) условных единиц (у.е.) для правой половины носа и 13,92 (9,57; 16,46) у.е. для дыхания левой половиной носа. В группе 1 данные показатели составили 13,2 (9,71; 16,52) у.е. и 12,16 (9,21; 15,37) у.е. соответственно.

Таблица 19 – Результаты оценки носового дыхания у пациентов группы 1 и группы 3 по данным риногигрометрии при включении в исследование

Исследуемые показатели	Выраженность показателей в группах (У.Е.) Me (25%; 75%)		Статистика
	группа 1 (n=12)	группа 3 (n=13)	
Риногигрометрия в правой половине носа (У.Е.)	13,2 (9,71; 16,52)	14,37 (12,54; 18,43)	U=2885,5; Z=-2,04; p=0,047
Риногигрометрия в левой половине носа (У.Е.)	12,16 (9,21; 15,37)	13,92 (9,57; 16,46)	U=2840,5; Z=-2,17; p=0,044

Примечания:

U – значение U-статистики Манн-Уитни;

Z – значение Z-статистики;

p – p-уровень значимости различий между группами пациентов.

Следует отметить, что межгрупповые различия в показателях риногигрометрии находятся на границе статистической значимости ($p=0,42$ и $p=0,047$). Так как площадь запотевания различается между группами на 1,17 у.е. ($0,29 \text{ см}^2$) справа и на 1,76 у.е. ($0,44 \text{ см}^2$) – слева, данная разница не явилась клинически значимой.

Данные сахариногового теста при включении пациентов группы 1 и группы 3

Показатели сахариногового теста в группе 3 составили 15,14 (14,49; 15,82) мин. для правой половины носа и 14,97 (14,23; 15,37) мин. – для левой. В группе 1 были зарегистрированы показатели 14,83 (14,33; 15,40) мин. и 14,86 (14,11; 15,50) мин. соответственно (таблица 20).

Таблица 20 - Результаты оценки мукоцилиарного транспорта по сахариноговому тесту у пациентов группы 1 и группы 3 при включении в исследование

Исследуемые показатели	Выраженность признака в группах исследования (минуты) Me (25%; 75%)		Характеристики статистического критерия
	группа 1 (n=50)	группа 3 (n=50)	
Сахариноговый тест справа	14,83 (14,33; 15,40)	15,14 (14,49; 15,82)	U=3423,5; Z=0,01; p=0,871
Сахариноговый тест слева	14,86 (14,11; 15,50)	14,97 (14,23; 15,37)	U=2387,5; Z=-0,34; p=0,356

Примечания:

U – значение U-статистики Манн-Уитни;

Z – значение Z-статистики;

p – p-уровень значимости различий между группами пациентов

Средние показатели сахаринового теста у пациентов группы 1 и группы 3 не имели статистически значимых различий при включении в исследование ($p \geq 0,05$).

В исследуемых группах отмечается увеличение времени сахаринового теста, что говорит о нарушении работы мукоцилиарного эпителия в связи отёком слизистой оболочки полости носа и острым риносинуситом.

Результаты проведения исследований продемонстрировали одинаковое состояние показателей дыхательной функции полости носа и транспортных возможностей мерцательного эпителия слизистой оболочки носа.

4.2 Оценка эффективности терапии у пациентов группы 1 и группы 3

4.2.1 Динамика выраженности клинических проявлений острого риносинусита у пациентов группы 1 и группы 3 по визуальной – аналоговой шкале в ходе терапии

В процессе проведения исследования на всех визитах проводился осмотр ЛОР-органов, включающий эндоскопию полости носа и носоглотки.

С целью анализа эффективности схем терапии оценивались следующие клинические симптомы острого риносинусита, которые выражались в баллах по ВАШ: наличие и выраженность отека и гиперемии СОПН, наличие и характер отделяемого (таблица 21).

Выраженность показателя «Гиперемия слизистой оболочки полости носа», носоглотки под влиянием проводимой терапии значительно уменьшалась в исследуемых группах от визита к визиту. Однако, в группе 3 прогресс был более выраженным, имея статистически значимую разницу по сравнению с группой 1, начиная уже с 7 – го дня (визит 2): средние значения для группы 3 составили $2,5 \pm 0,25$ (2,0-3,0) баллов против $4,0 \pm 0,76$ (3,0-5,0) баллов в группе 1 ($p=0,001$).

К 28 дню (визит 3) лечения показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» сохранял межгрупповую статистическую значимость: $0,0 \pm 0,2$ (0,0-1,0) баллов и $2,2 \pm 0,49$ (1,0-3,0) для группы 3 и группы 1 соответственно ($p=0,003$) (таблица 21).

Таблица 21 –Динамика выраженности симптомов воспаления СОПН в группе 1 и группе 3

Визиты	Исследуемые показатели в группах исследования					
	отёк слизистой оболочки полости носа, M±SD (min-max) [±95% CI], баллы		гиперемия слизистой оболочки полости носа, M±SD (min-max) [±95% CI], баллы		отделяемое в носовых ходах, M±SD (min-max) [±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±0,50 (6,0-8,0)	6,2±0,37 (5,0-7,0)	6,8±0,39 (6,0-8,0)	6,9±0,27 (6,0-8,0)	5,9±0,68 (5,0-7,0)	6,5±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±0,77 (4,0-6,0)	3,0±0,70 (2,0-4,0)	4,0±0,76 (3,0-5,0)	2,5±0,25 (2,0-3,0)	4,0±0,48 (3,0-5,0)	3,2±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±0,66 (2,0-4,0)	0,2±0,40 (0,0-1,0)	2,2±0,49 (1,0-3,0)	0,0±0,2 (0,0-1,0)	3,2±0,43 (2,0-4,0)	1,0±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	

Примечания:

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 (комбинация Аквалор Форте с препаратом Циннабсин).

При включении (визит 1.1) пациентов в исследование показатель «Отёк слизистой оболочки полости носа» был сравним между группой 1 и группой 3, составляя 7,1±0,50 (6,0-8,0) баллов и 6,2±0,37 (5,0-7,0) баллов соответственно (p=0,78).

Через 7 дней (визит 2) отмечается выраженная положительная динамика в группе 3, где показатель «Отёк слизистой оболочки полости носа» резко снизился до $3,0 \pm 0,70$ ($2,0-4,0$) баллов, то есть фактически в 2 раза в сравнении с визитом при включении. В группе 1 указанный показатель также снижался, но незначительно, составляя на 7 день лечения (визит2) $5,2 \pm 0,77$ ($4,0-6,0$) баллов. Выявлена статистически значимая межгрупповая разница, $p=0,01$.

На 28 день (визит 3) лечения также выявлена лучшая динамика по выраженности показателя «Отёк слизистой оболочки полости носа» в группе 3, который составил всего $0,2 \pm 0,40$ ($0,0-1,0$) баллов, при этом в группе 1 этот показатель был в пределах $3,4 \pm 0,66$ ($2,0-4,0$) баллов ($p=0,021$). Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность предложенной схемы терапии.

4.2.2 Динамика показателей передней активной риноманометрии у пациентов группы 1 и группы 3 в ходе терапии

Метод передней активной риноманометрии обладает большей объективизацией, чувствительностью и специфичностью.

По данным риноманометрии на через 15 минут (визит 1.2) показатели суммарного объемного потока возрастают практически в 2 раза в группе 1, и составляют $446,0$ ($329,2; 528,0$) $\text{см}^3/\text{сек}$ (при включении СОП= $233,3$ ($144,8; 277,8$) $\text{см}^3/\text{сек}$), а суммарное сопротивление значительно снижается с $1,31$ ($0,92; 1,73$) до $0,88$ ($0,61; 1,53$) $\text{сек}/\text{Па}/\text{мл}^3$, что объясняется достаточно быстрым противоотёчным действием ксилометазолина $0,1\%$ на слизистую оболочку полости носа. В группе 3 показатели СОП и СС через 15 минут (визит 1.2) остаются практически без динамики и составляют $292,6$ ($219,1; 406,1$) $\text{см}^3/\text{сек}$ и $1,14$ ($0,88; 1,63$) $\text{сек}/\text{Па}/\text{мл}^3$ соответственно (при включении СОП в группе 3 = $265,2$ ($177,1; 315,8$) $\text{см}^3/\text{сек}$, СС = $1,18$ ($0,95; 1,47$) $\text{сек}/\text{Па}/\text{мл}^3$) (Таблица 22).

Через час (визит 1.3) показатель «суммарный объемный воздушный поток» продолжает увеличиваться, а показатель «суммарное сопротивление» снижаться в группах сравнения, однако статистическая межгрупповая разница продолжает

быть значимой за счет большего СОП и меньшего СС в группе 1 ($p \leq 0,05$) (Таблица 22).

Через 24 часа (визит 1.4) статистической разницы в группе 1 и группе 3 по показателям СОП и СС нет ($p \geq 0,05$) (Таблица 22).

Через 48 часов (визит 1.5) показатели СОП, СС для группы 1 и группы 3 составляют 340,5 (212,0; 376,0) см³/сек; 1,12 (1,03; 1,2) сек/Па/мл³ и 435,9 (314,9; 472,6) см³/сек; 0,89 (0,51; 1,1) сек/Па/мл³ соответственно ($p \leq 0,05$). У 3 пациентов (6% от общего количества пациентов группы 1) определялись низкие показатели суммарного объемного потока (90 ± 12 см³), а также наблюдалась парадоксальная реакция на интраназальные деконгестанты: изменение параметров передней активной риноманометрии в сторону снижения СОП, увеличения СС после использования интраназальных α_2 – адреномиметиков, что подтверждает возможное развитие НЯ при использовании топических деконгестантов.

Через 7 дней (визит 2) показатель СОП статистически значимо выше в группе 3, где применялась комбинированная терапия гипертоническим раствором морской воды и препаратом биорегуляторной направленности Циннабсин: 511,0 (455,0; 602,0) см³/сек против 310,5 (232,0; 392,0) см³/сек в группе 1 (контрольной) ($p \leq 0,05$). Показатель «Суммарное сопротивление» через 7 дней (визит 2) снижалось обратно пропорционально увеличению показателя «Суммарный объемный поток» СОП в группе 1 и группе 3: 1,06 (1,02; 1,90) сек/Па/мл³ и 0,30 (0,20; 0,49) сек/Па/мл³ соответственно ($p \leq 0,05$).

Таблица 22 –Динамика показателей передней активной риноманометрии в группе 1 и группе 3

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)
* <i>(P)</i> , 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)
* <i>(P)</i> , критерий Манна- Уитни	0,0002		0,007		0,54		0,001		0,0001	

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

Полученные результаты свидетельствует о достаточно быстром, но непродолжительном противоотёчном действии интраназальных деконгестантов, в то время как гипертонический раствор морской воды вызывает противоотечное действие постепенно, но длительно его сохраняет, а комплексный гомеопатический препарат Циннабсин усиливает клинический эффект в течении всего периода его использования до 28 дней, благодаря его муколитическому и длительному противовоспалительному действию.

4.2.3 Динамика показателей ринопигмометрии у пациентов группы 1 и группы 3 в ходе терапии

Степень нарушения носового дыхания оценивалась через 7 дней (визит 2) и 28 дней (визит 3) по динамике клинических признаков, а также на основании данных ПАРМ, риногигрометрии.

В качестве дополнительного первичного критерия эффективности терапии оценивались доли детей, у которых на фоне лечения были достигнуты нормализация или значительное улучшение носового дыхания.

Таблица 23 – Динамика носового дыхания по данным риногигрометрии у пациентов в группе 1 и группе 3

Исследуемый показатель в группах	Частота встречаемости признаков в различные периоды обследования в исследуемых группах, n/%			
	7 – е сутки Визит 2		28 день Визит 3	
	группы исследования			
	1, (n=12)	3, (n=13)	1, (n=12)	3, (n=13)
Нормализация носового дыхания	2/17,0 [7,35– 28,65]	8/62,0 [28,16– 48,84]	7/58,0 [52,87– 63,13]	11/84,0 [79,35– 89,65]
Статистические данные	$\chi^2=0,241$; df*=1; p=0,02		$\chi^2=2,55$; df*=1; p=0,01	
Из них, улучшение показателя на ≥ 3 балла (риногигрометрия)	2/17,0 [14,0– 23,43]	3/23,0 [7,35– 28,65]	3/25,0 [21,15– 31,85]	1/8,0 [4,84– 12,16]
Статистические данные	Fisher exact p, two-tailed, p=0,69		$\chi^2=5,19$; df*=1; p=0,02	
Улучшение носового дыхания (≥ 2 балла)	8/66,0 [57,84– 74,16]	2/15,0 [28,32– 55,68]	2/17,0 [14,52– 20,48]	1/8,0 [4,42– 12,0]
Статистические данные	$\chi^2=2,61$; df*=1; p=0,007		$\chi^2=4,88$; df*=1; p=0,041	

Примечание:

*Diff – разница между эффектами двух препаратов; С – сравниваемая схема терапии (топические деконгестанты; Т – тестируемая схема терапии (комбинация Аквалор Форте с препаратом Циннабсин).

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

Улучшение носового дыхания по данным риногигрометрии на 2 балла и более через 7 дней (визит 2) от начала терапии, было достигнуто у 8 (66%) и у 2 (15%) пациентов для группы 1 и группы 3 соответственно ($\chi^2=2,61$; $df=1$; $p=0,107$) (таблица 23).

В результате применения комбинированной схемы лечения в группе 3, через 7 дней (визит 2) доля пациентов, достигнувших нормализации носового дыхания, составила 62% ($n=8$) по сравнению с пациентами из группы 1, не получавшими в ходе лечения комплексного гомеопатического препарата Циннабсин: 17% ($n=2$). Указанные межгрупповые различия имели статистически значимый уровень ($p=0,0011$) (таблица 23).

При оценке степени достижения дополнительного первичного критерия «Нормализация или улучшение носового дыхания» через 28 дней (визит 3) была отмечена положительная динамика в обеих группах, однако выявлены лучшие результаты для группы 3. Так, нормализации носового дыхания достигли 7 (58%) пациентов группы 1 и 11 (84%) пациентов группы 3 ($p=0,01$).

4.2.4 Динамика показателей транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 3 в ходе терапии

Средние показатели оценки функции мукоцилиарного транспорта с помощью сахаринового теста через 24 часа (визит 1.4), 48 часов (визит 1.5) и на 7 – сутки (визит 2), а также, средние значения их изменений продемонстрировали лучшую динамику в группе 3 (таблица 24).

У пациентов из группы 1 от визита к визиту отмечалось незначительное, но стабильное улучшение функции МЦТ с 14,86 (14,40; 15,42) мин. до 12,14 (11,69; 12,80) мин. При использовании комбинации гипертонического раствора и препарата биорегуляторной направленности Циннабсин через 7 дней (визит 2) наблюдалось ускорение работы мукоцилиарного транспорта практически в 2 раза с 15,14 (14,49; 15,82) мин. до 7,84 (7,37; 8,35) мин. (Таблица 24).

Выявлено, что через 7 дней (визит 2), в группе 3, где использовали комбинацию гипертонического раствора морской воды интраназально и

комплексного препарата биорегуляторной направленности Циннабсин, средние показатели сахаринового теста составили 7,84 (7,37; 8,35) мин., против 12,14 (11,69; 12,80) мин. для группы 1, что говорит о благотворном влиянии выбранной терапии на работу респираторного эпителия ($p < 0,0001$).

Метод определения ЧБР гораздо чувствительнее, и точнее определяет работу мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа. Так, при включении (визит 1.1) ЧБР не имела достоверной разницы в группах и составила 3,11 (2,98; 3,37) Гц и 3,16 (3,09; 3,47) Гц для группы 1 и группы 3 соответственно ($p \geq 0,05$). Выявленное снижение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия обусловлено острым воспалением СОПН и указывает на угнетение её транспортной функции.

Через 24 часа (визит 1.4) отмечается еще большее угнетение ЧБР в группе 1 с 3,11 (2,98; 3,37) Гц при включении (визит 1.1) до 2,35 (2,05; 2,49) Гц, что возможно связано с отрицательным действием препарата ксилометазолин 0,1% и сопутствующих консервантов (бензалкония хлорид) на слизистую оболочку полости носа.

В группе 3 через 24 часа (визит 1.4) показатели ЧБР выросли в сравнении с визитом при включении (1.1) и составили 4,59 (4,62; 4,82) Гц.

Через 24 часа (визит 1.4) показатель ЧБР стабильно и значимо увеличивается, достигая к 7 – м суткам (визит 2) нормальных значений – 7,39 (6,92; 7,85) Гц, в отличие от группы 1.

В группе 1 показатель ЧБР к 7 – м суткам (визит 2) составляет всего 3,65 (3,40; 3,79) Гц, что практически в 2 раза ниже нормальных показателей.

Таким образом, предложенная нами схема стартовой терапии с включением топического гипертонического раствора морской воды в сочетании с препаратом биорегуляторной направленности Циннабсин показала эффективность, что подтверждено в укорочении длительности клинических проявлений ОРС: ускорением сроков восстановления носового дыхания, уменьшением патологического отделяемого, снижением выраженности гиперемии СОПН, ускорением транспортной функции слизистой оболочки полости носа и

увеличением ЧБР в группе 3 в сравнении с группой 1. В свою очередь это снижало риск рецидива ОРС у пациентов группы 3, применявших предложенную схему терапии (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 3 по сахарinovому тесту и ЧБР

Исследуемый показатель	Выраженность признака в группах на этапах исследования, Медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)							
	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
Сахаринoвый 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	

Примечания:

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

n – количество пациентов группы

Полученные результаты обосновывают целесообразность включения предложенного метода стартовой терапии в лечении пациентов с ОРС. Применение гипертонической натуральной стерильной морской воды и препарата биорегуляторной направленности Циннабсин на начальных этапах развития ОРС может быть альтернативой интраназальным деконгестантам и ряду синтетических

препаратов, особенно у часто болеющих детей. Предложенная комбинированная схема лечения не только снимает симптомы заболевания, но и в относительно короткие сроки позволяет восстановить функциональную активность слизистой оболочки полости носа, что является профилактикой рецидивирующего течения ОРС.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Отдаленные результаты лечения пациентов группы 1 и группы 2

Отдаленные результаты лечения оценивались у пациентов группы 1 и группы 2 через 28 дней (визит 3) от начала терапии. Производилась оценка дыхательной функции полости носа на основании данных ПАРМ и риногигрометрии.

Динамика показателей передней активной риноманометрии в отдалённом периоде.

Динамика отдалённых результатов ПАРМ у пациентов группы 1 и группы 2 оценивалась относительно 7 – го дня (визит 2) лечения по показателям «Суммарный объемный поток» и «Суммарное сопротивление».

В группе 1 показатель «Суммарный объемный поток» составил 310,5 (232,0; 392,0) см³/сек, а в группе 2 – 489,4 (401,2; 597,4) см³/сек, что статистически больше, чем в группе 1 ($p \leq 0,05$).

В группе 2 даже на 28 день (визит 3) наблюдений показатель СОП остаётся высоким, и составляет 550,1 (478,2; 623,2) см³/сек. В группе 1 средние значений исследуемого показателя несколько ниже, и находятся в пределах 491,2 (438,4; 541,6) см³/сек. Межгрупповая статистическая разница продолжала оставаться значимой для группы 1 и группы 2, $p \leq 0,05$. Полученные данные позволяют обоснованно делать выводы о лучшем терапевтическом эффекте в отношении уменьшения назальной обструкции у часто болеющих пациентов при ОРС в результате использования гипертонического раствора морской воды.

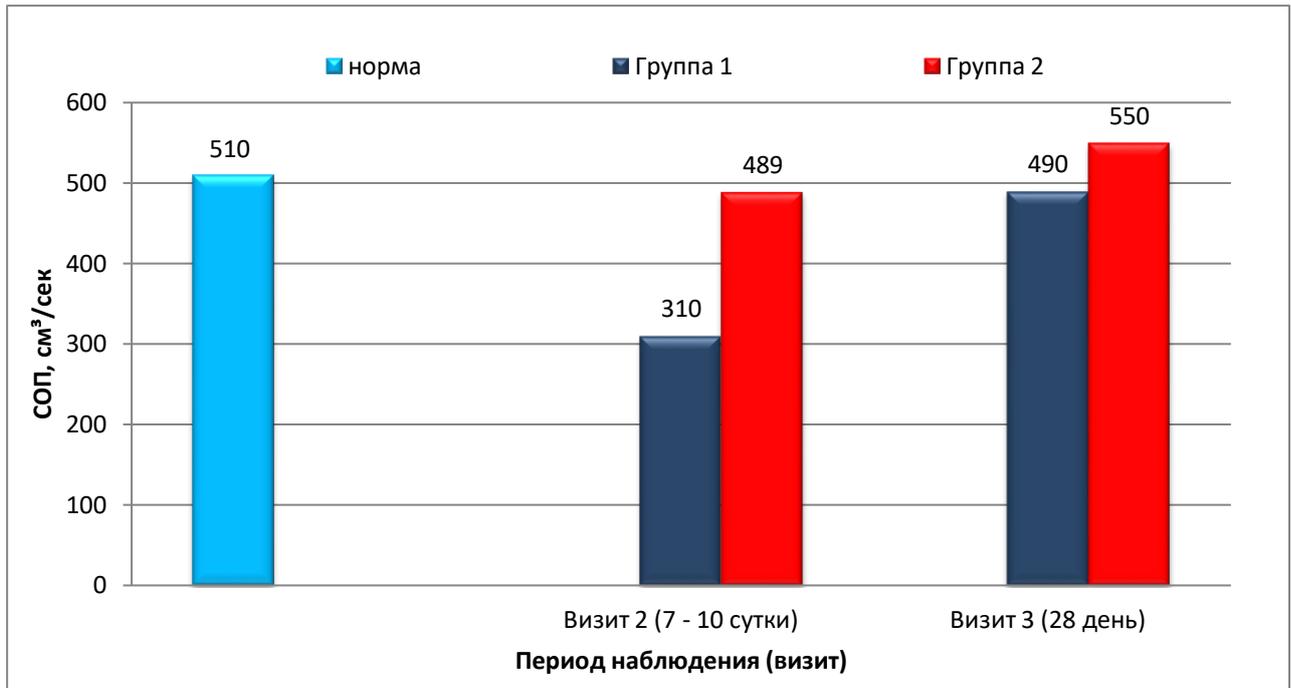


Рисунок 12. Динамика показателя «Суммарный объемный поток» через 7 дней (визит 2), через 28 дней (визит 3).

Показатель «Суммарное сопротивление» находится в обратной пропорциональной зависимости от показателя «Суммарный объемный поток». На рисунке 12 к 7 дню (визит 2) исследования средние значения СС для группы 2, которые составляют 0,4 (0,25; 0,50) Па/см³/сек,. Для группы 1 показатель СС находится в пределах 1,06 (1,02; 1,90) Па/см³/сек, что выше нормы и говорит о наличии выраженной назальной обструкции у пациентов группы 1, $p \leq 0,05$ (рисунок 13).

Эта динамика сохраняется и на 28 день (визит 3) исследования. Так, в группе 1 показатель СС составляет 0,67 (0,52; 0,81) Па/см³/сек, а для группы 2 – 0,41 (0,29; 0,55) Па/см³/сек ($p \leq 0,05$).

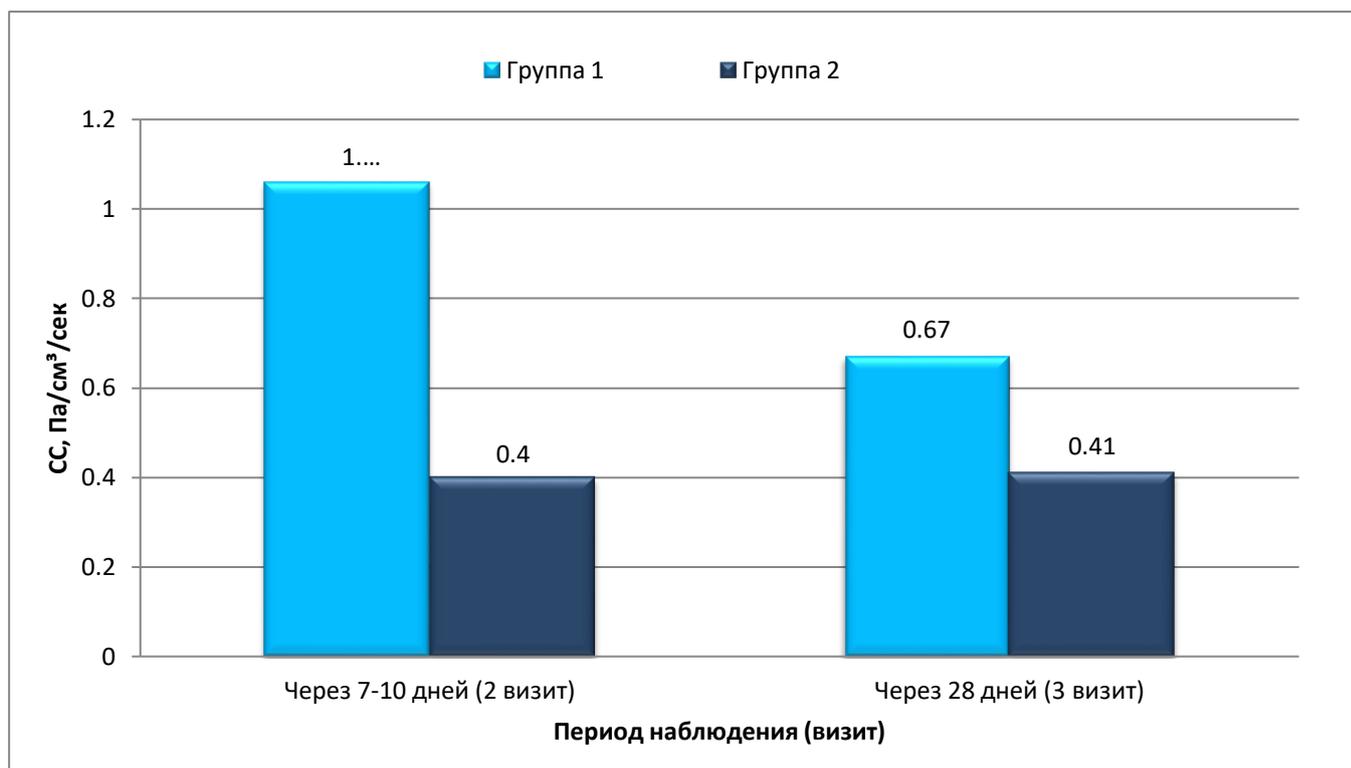


Рисунок 13. Динамика показателя «Суммарное сопротивление» через 7 дней (визит 2), через 28 дней (визит 3)

Таким образом, в результате анализа данных, полученных в ходе клинико-функционального исследования применения гипертонического раствора морской воды у пациентов детского возраста с острым риносинуситом (группа 2) выявлено статистически значимое снижение СС до 0,41 (0,29; 0,55) Па/см³/сек, увеличение СОП до 550,1 (478,2; 623,2) см³/сек, по сравнению с исходными значениями при включении (визит 1.1), где СОП был в пределах 249,9 (162,4; 345,8) см³/с, а СС составлял 1,28 (0,95; 1,53) Па/см³/с, что говорит о большей клинической эффективности гипертонического раствора морской воды ($p \leq 0,05$).

Динамика показателей риногигрометрии в отдаленном периоде.

По данным риногигрометрии, при клинической оценке терапии на 28 день (визит 3) было выявлено, что число пациентов, достигших улучшения показателя «Носовое дыхание» не менее, чем на 3 балла, отмечались в 65% (у 8 пациентов) и 84% (у 14 пациентов) случаях в группе 1 и группе 2 соответственно ($p=0,011$)

Через 28 дней (визит 3) полная нормализация носового дыхания стабильно была отмечена в группе 2 – средний балл составил 2,1, а в группе 1 этот показатель был ниже – 1,9 баллов. Эта динамика сохранялась и через 12 недель (визит 4). Так, средние показатели прироста запотевания металлической пластины по данным риногигрометрии в группе 1 составляли 2,8 баллов, в группе 2 – 3.0 балла (рисунок 11).

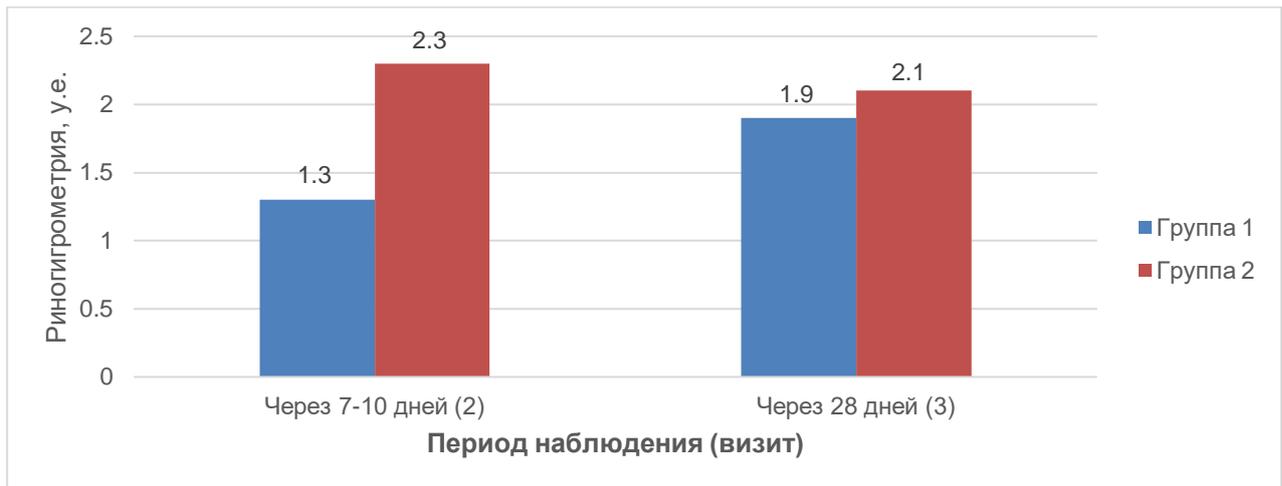


Рисунок 11. Динамика показателя риногигрометрии через 7 дней (визит 2), через 28 дней (визит 3) в группе 1 и группе 2

Полученные данные по показателям риногигрометрии подтверждают большую клиническую эффективность и безопасность гипертонического раствора в сравнении с интраназальным деконгестантом.

5.2 Отдаленные результаты лечения пациентов группы 2 и группы 3

Сравнение клинической эффективности интраназального деконгестанта и гипертонического раствора морской воды показало стабильный и длительный противоотёчный эффект последнего. Нами был предложен метод стартовой терапии ОРС с включением гипертонического раствора морской воды с добавлением комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, обладающего противовоспалительным, муколитическим, иммуномодулирующим свойствами, который пациенты группы 3 получали в течении 28 дней. Одной из задач научной работы явилось определить влияние предложенного метода

стартовой терапии ОРС, а именно интраназальным применением гипертонического раствора морской воды в монотерапии (группа 2) и в комбинации его с пероральным комплексным гомеопатическим препаратом (группа 3), на отдаленные результаты лечения. Оценка производилась через 12 недель (визит 4), на основании данных о количестве рецидивов заболевания за этот период, оценки клинического состояния пациентов по ВАШ и эндоскопической картины полости носа, объективной оценки дыхательной функции носа, состояния глоточной миндалины пациентов.

Частота рецидивов острого риносинусита в группе 2 и группе 3 за 12 недель наблюдения

Из 50 пациентов группы 2, получавшие в качестве терапии гипертонический раствор морской воды, за 12 недель наблюдения не заболели 37 (74%) детей, дважды обострения ОРС отмечалось у 5 (10%) пациентов, по одному эпизоду ОРС перенесли 8 (16%) пациентов.

За исследуемый период наблюдения в группе 3, 44 (88%) пациента не заболели, только у 1 пациента (2%) рецидив ОРС наблюдался дважды, у 5 (10%) пациентов рецидив ОРС отмечен 1 раз (рисунок 14).



Рисунок 14. Частота рецидивов ОРС у пациентов в группе 2 и группе 3 за 12 недель наблюдения

Таким образом, в группе 3, применявших интраназально гипертонический раствор морской воды и комплексный препарат биорегуляторной направленности Циннабсин в течении 28 дней, наблюдалась стойкая тенденция к снижению количества рецидивов ОРС за 12 недель наблюдения в сравнении с группой 2 ($p \leq 0,05$).

Было отмечено, что в группе 2 длительность эпизода ОРС составила 7,4 (5,8; 9,1) дня, а в группе 3 дети болели в среднем 5,7 (4,9; 6,5) дня ($p \leq 0,05$). Добавление в схему лечения комплексного гомеопатического препарата статистически значимо сокращало длительность течения ОРС.

Динамика клинических проявлений острого риносинусита по визуальной – аналоговой шкале у пациентов группы 2 и группы 3 за 12 недель наблюдений.

По результатам оценки клинических проявлений ОРС в группах сравнения наблюдалась хорошая положительная динамика у пациентов в группе 3, которая была отмечена к 7 дню терапии в сравнении с пациентами группы 2, получавшие интраназально гипертонический раствор морской воды.

Так, выраженность показателя «Отёк слизистой оболочки полости носа» у пациентов в группе 2 составил 3,5 (2,0; 5,0) балла, для группы 3 – 2,0 (1,0; 3,0) балла ($p \leq 0,05$). Показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» для пациентов группы 2 составил 3,5 (2,0; 4,5) балла, для группы 3 – 2,5 (1,0; 4,0) балла ($p \leq 0,05$). Также межгрупповая разница была достигнута по показателю «Кашель»: 3,0 (2,0; 4,0) балла и 2,0 (1,0; 3,0) балла для пациентов группы 2 и группы 3 соответственно ($p \leq 0,05$). Улучшение клинических показателей у пациентов группы 3 можно связать с противовоспалительным, антибактериальным действием препарата Цинабсин (таблица 25, рисунок 15).

Через 7 дней (визит 2) выраженность показателя «ринорея» не имела статистической разницы в группах, и составила: 3,75 (2,0; 4,25) балла для группы 2; 3,2 (2,0; 4,0) балла для группы 3 ($p \geq 0,05$).

К 28 дню наблюдения (визит 3) дети продолжали посещать детские общеобразовательные коллективы. Однако, положительная динамика

клинических проявлений продолжала сохраняться в группе 3 и была более выражена, чем у пациентов группы 2 (таблица 25).

Таблица 25 – Динамика клинических проявлений ОРС на фоне проводимой терапии в группе 2 и группе 3

Исследуемые показатели	Выраженность признака в баллах на этапах исследования Me (25%; 75%)					
	7 – е сутки Визит 2		28 день Визит 3		12 неделя Визит 4	
	Группы исследования					
	2 n=50	3 n=50	2 n=50	3 n=50	2 n=50	3 n=50
Отёк слизистой оболочки полости носа	3,5 (2,0; 5,0)	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	1,0 (0,0; 2,0)	5,0 (3,0; 6,0)	0,5 (0,0; 1,0)
Статистические данные	p≤0,005		p≤0,005		p≤0,005	
Гиперемия слизистой оболочки полости носа	3,5 (2,0; 4,5)	2,5 (1,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)	1,5 (0,5; 2,5)	5,0 (4,0; 6,0)	0,5 (0,0; 1,0)
Статистические данные	p≤0,005		p≤0,005		p≤0,005	
Ринорея	3,75 (2,0; 4,25)	3,2 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,5 (0,0; 1,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Статистические данные	p≥0,005		p≤0,005		p≤0,005	
Кашель	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Статистические данные	p≤0,005		p≤0,005		p≤0,005	

Примечание:

(P), критерий Манна- Уитни- статистическая значимость различий между группами 2 и 3

Пациенты группы 2 через 28 дней уже не получали терапию, а пациенты группы 3 продолжали получать терапию гомеопатическим препаратом Циннабсин. Через 28 дней (визит 3) показатель «Отёк слизистой оболочки полости носа» у пациентов в группе 2 составил 3,0 (2,0; 4,0) балла, для группы 3 составил 1,0 (0,0; 2,0) балл; показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» для пациентов группы 2 определен 4,0 (3,0; 5,0) балла, для группы 3 – 1,5 (0,5; 2,5) балла (p≤0,05) (таблица 25, рисунок 15).

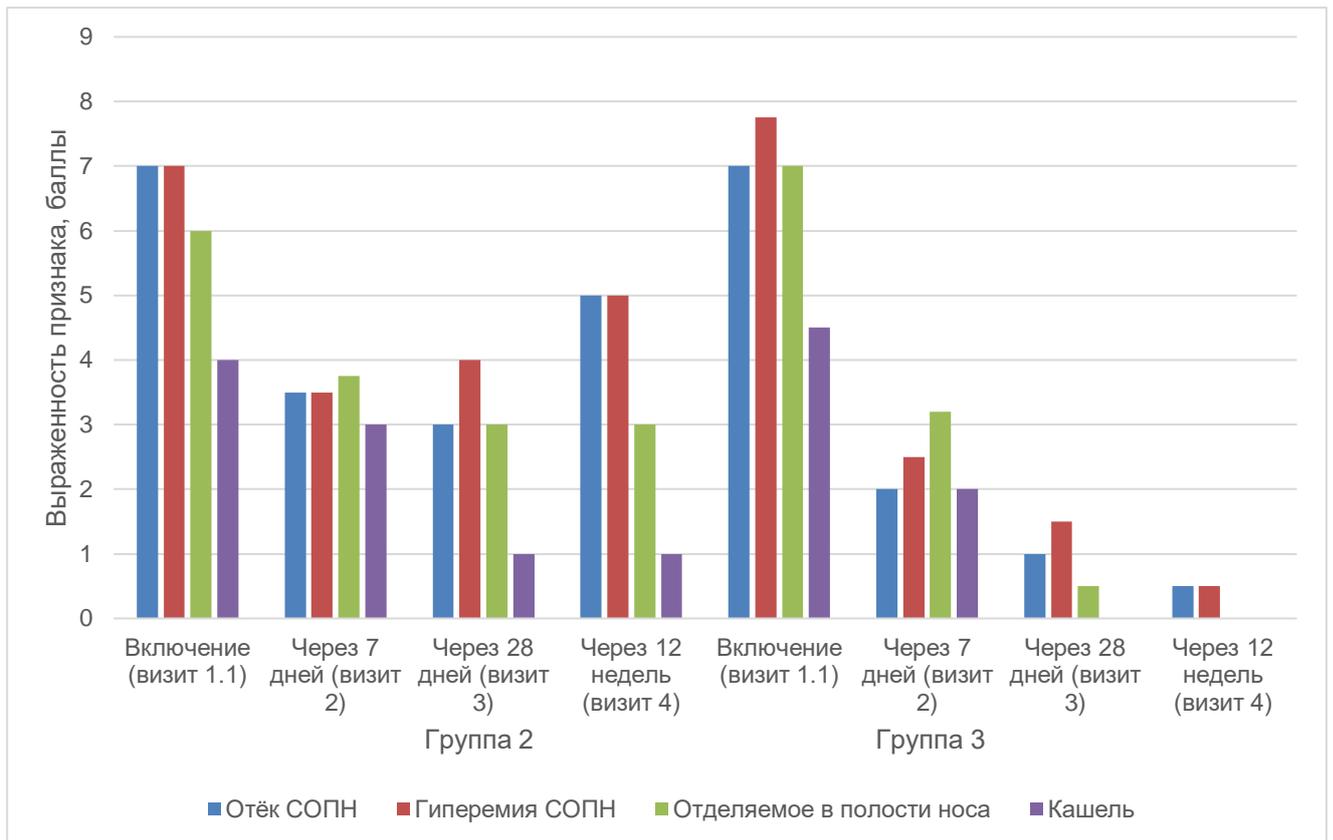


Рисунок 15. Сравнительная характеристика выраженности клинических симптомов ОРС в группе 2 и группе 3

Через 28 дней (визит 3) была достигнута положительная динамика по клиническим проявлениям ОРС у пациентов группы 3: показатель «Ринорея» составил 3,0 [2,0; 4,0] балла для группы 2, и 0,5 (0,0; 1,0) балла для группы 3. Показатель «Кашель» был в пределах 1,0 (1,0; 3,0) балла для группы 2 и 0,0 (0,0; 1,0) для группы 3. Межгрупповая статистическая разница значимая, $p \leq 0,05$ (таблица 25, рисунок 15).

Через 12 недель (визит 4), несмотря на отмену комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, разница в клинических показателях для групп исследования продолжала быть значимой. Так, у пациентов группы 2 показатель «Отек слизистой оболочки полости носа» составил 5,0 (3,0; 6,0) баллов, для группы 3 – 0,5 (0,0; 1,0) баллов, а выраженность ринореи была в пределах 3,0 (2,0; 4,0) баллов для группы 2, и 0,0 (0,0; 1,0) баллов для группы 3 ($p \leq 0,05$).

Выраженная положительная динамика в группе 3 обусловлена продолжающимся, даже после его отмены, противовоспалительным,

антибактериальным и иммуномодулирующим действием комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, который применялся сублингвально, по 1 таблетке 3 раза в день в течении 28 дней с момента развития эпизода ОРС. Нарастание клинических проявлений ОРС в группе 2, вероятнее всего, связано с реакцией слизистой оболочки ВДП на контакт с инфекционными агентами в детских учреждениях, что подтверждается отрицательной динамикой показателей ПАРМ у часто болеющих пациентов группы 2.

Динамика показателей передней активной риноманометрии у пациентов группы 2 и группы 3 за 12 недель наблюдения.

При оценке дыхательной функции носа отмечено, что показатель «Суммарный объемный поток» у пациентов группы 2 на 7 день (визит 2), составляет 489,4 (401,2; 597,4) см³/сек, и остаётся без динамики на 28 день (визит 3) и 12 неделю (визит 4) наблюдений.

В группе 3 на 7 день (визит 2) терапии показатель «Суммарный объемный поток» составил 510 (455,0; 602,0) см³/сек, с выраженной тенденцией к увеличению на 28 день (визит 3) и 12 неделю (визит 4) наблюдений до 620,0 (515,0; 710,0) см³/сек, что статистически значимо больше, чем в группе 2 ($p \leq 0,05$) (рисунок 16).

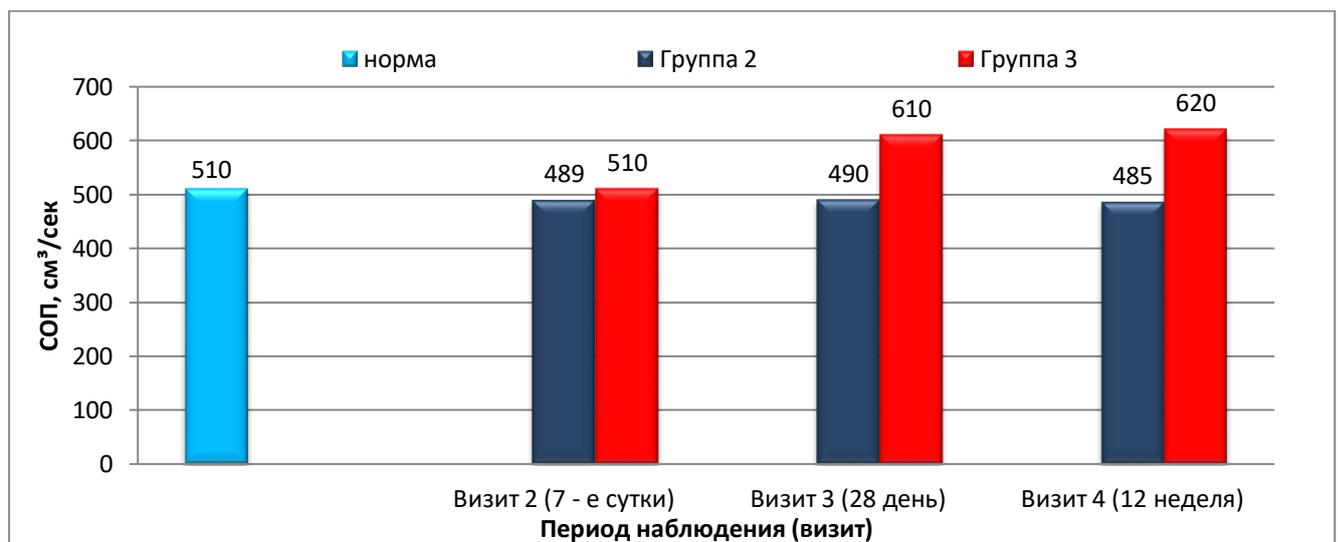


Рисунок 16. Сравнительная характеристика показателя «Суммарный объемный поток» у пациентов группы 2 и группы 3 в отдаленном периоде

Показатель «Суммарное сопротивление» находится в обратной пропорциональной зависимости от показателя «Суммарное объемный поток».

Через 7 дней (визит 2) показатель СС были сравнимы, так для группы 2 составил 0,40 (0,25; 0,50) Па/см³/сек, а для группы 3 – 0,30 (0,20; 0,49) Па/см³/сек ($p \geq 0,05$).

Однако, через 28 дней (визит 3) наблюдается статистически значимая межгрупповая разница по показателю СС: для группы 2 – 0,89 (0,71; 1,07) Па/см³/сек и 0,35 (0,29; 0,41) Па/см³/сек для группы 3, что подтверждает значимо лучший эффект от применения у пациентов группы 3 предложенной нами стартовой терапии ОРС ($p \leq 0,05$).

Через 12 недель (визит 4), несмотря на прекращение приема комплексного гомеопатического препарата Циннабсин еще на 28 день (согласно инструкции по применению препарата), сохраняются достоверно лучшие результаты по показателю СС – 0,3 (0,29; 0,32) Па/см³/сек и СОП – 620,4 (597,2; 640,9) см³/сек для группы 3 ($p \leq 0,05$) (рисунок 16 и 17).

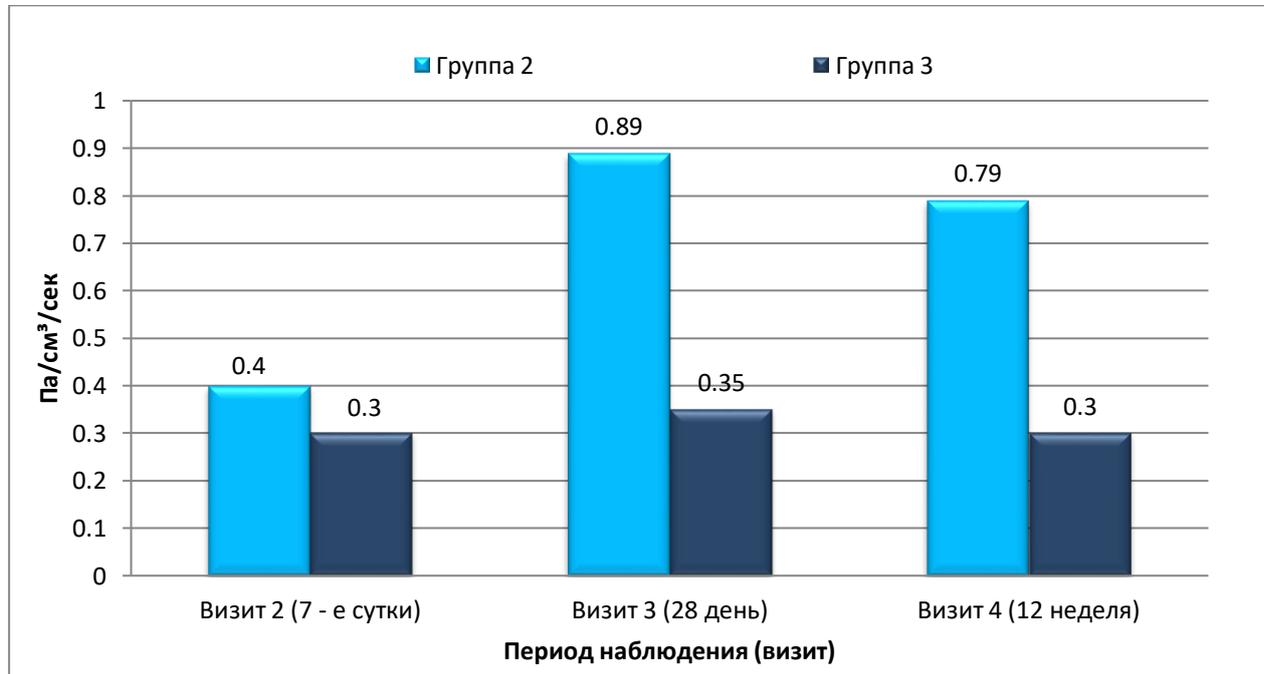


Рисунок 17. Сравнительная характеристика показателя «Суммарное сопротивление» у пациентов группы 2 и группы 3 в отдаленном периоде

Включение в схему лечения комплексного гомеопатического препарата перорально показало достоверно лучшие и стабильные результаты по показателям ПАРМ у пациентов группы 3 по сравнению с пациентами группы 2.

Динамика состояния глоточной миндалины в ходе терапии у пациентов группы 2 и группы 3 за 12 недель наблюдений.

Оценка состояния глоточной миндалины проводилась на 7 сутки (визит 2) после завершения лечения, а также на 28 день (визит 3) и через 12 недель (визит 4) наблюдения. Пациентам группы 2 и группы 3 проводилось эндоскопическое исследование носоглотки.

Было выявлено, что из 150 пациентов у 30 (20%) детей глоточная миндалина была удалена: у 9 (6%) пациентов группы 1, 11 (7%) пациентов группы 2 и у 10 (7%) пациентов группы 3 ранее перенесли аденотомию.

Проведено сравнение состояния глоточной миндалины степени гипертрофии у пациентов, которые получали в качестве стартовой терапии гипертонический раствор морской воды в монотерапии (группа 2) и в комбинации его с пролонгированным применением комплексного гомеопатического препарата Циннабсин (группа 3).

Известно, что в силу своей иммунной активности глоточная миндалина в условиях частого рецидива острого воспаления не только может сохранять, но и усиливать выраженность гипертрофии. Последнее является безусловным фактором для обструкции носового дыхания, фоном для повторных заболеваний не только околоносовых пазух, но и среднего уха. Уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины является показателем эффективности проводимой терапии.

У детей группы 2 и группы 3 на 7 день исследования (визит 2) наблюдалась следующая картина распределения по степени гипертрофии глоточной миндалины: у 7 (19%) пациентов группы 2, у 9 (23%) пациентов группы 3 глоточная миндалина имела размеры, соответствующие I степени. В группе 2 у 24 (61%) детей определялось увеличение глоточной миндалины II степени, а у 8

(20%) пациентов – III степени. В группе 3 у 12 (23%) пациентов отмечены размеры глоточной миндалины, соответствующие I степени гипертрофии, у 29 (59%) пациентов выявлена гипертрофия глоточной миндалины II степени, у 9 (18%) – увеличение глоточной миндалины III степени. Межгрупповой статистической разницы на 7 день (визит 2) терапии по степени выраженности гипертрофии глоточной миндалины не было ($p \leq 0,05$) (рисунок 18).

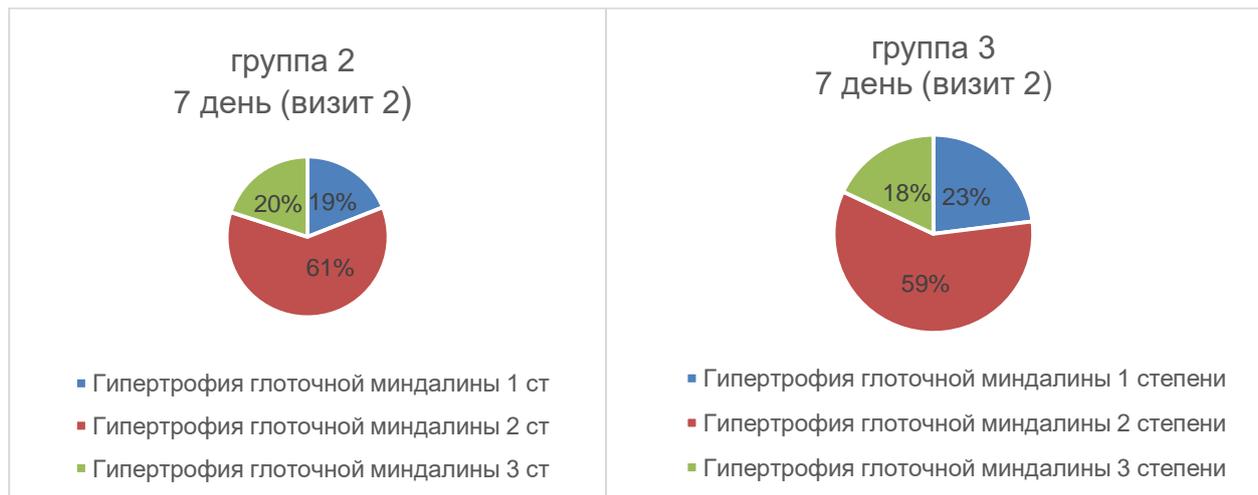


Рисунок 18. Динамика выраженности гипертрофии глоточной миндалины у пациентов группы 2 и группы 3 на 7 день (визит 2) терапии

На фоне проводимой терапии, через 28 дней (визит 3) в группе 2 наблюдается увеличение числа детей с гипертрофией глоточной миндалины I степени на 2 (5%) пациента, а в группе 3 количество пациентов с гипертрофией глоточной миндалины I степени увеличилось на 7 (13%) человек ($p \leq 0,05$). Отмечено снижение количества пациентов с гипертрофией глоточной миндалины II и III степени в группах. Так, в группе 2 количество пациентов с ГГМ II степени снизилось на 1 (2%) ребенка, в группе 3 на 4 (7%) ребенка. Уменьшение количества пациентов с ГГМ III степени в группе 2 произошло на 2 (3%) человека, а в группе 3 на 3 (6%) человека. Выявлена статистически значимая разница в группах сравнения по увеличению количества пациентов с ГГМ I степени и уменьшению количества пациентов с ГГМ II и III степени (рисунок 19). Вышеизложенное свидетельствует о выраженном противовоспалительном

действии комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, который пациенты получали 28 дней наблюдения.

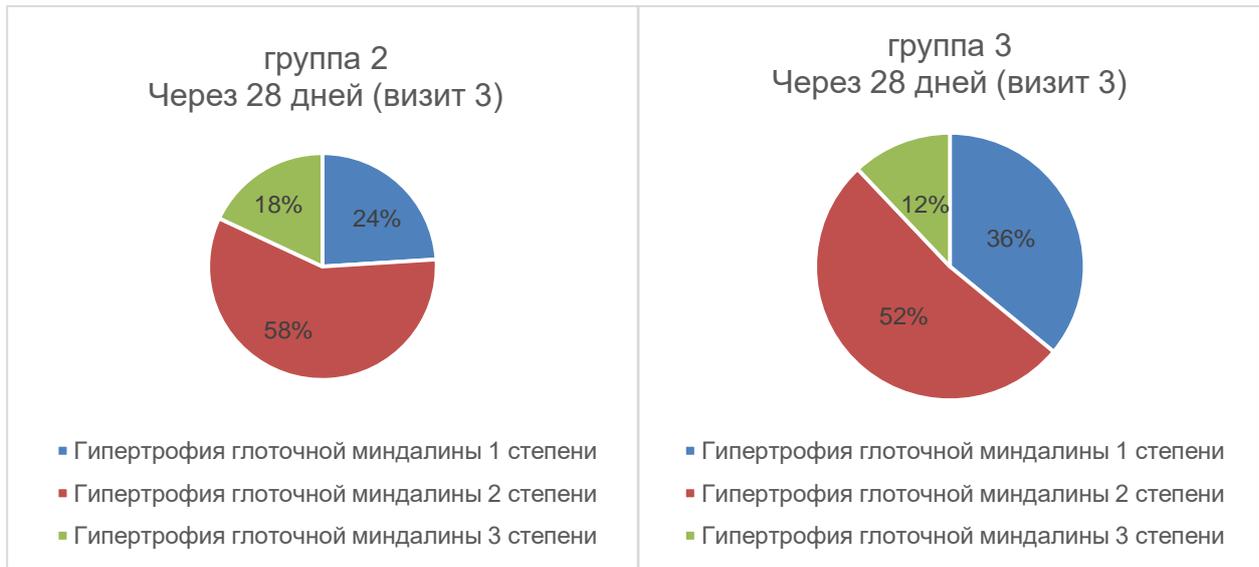


Рисунок 19. Динамика выраженности гипертрофии глоточной миндалины у пациентов группы 2 и группы 3 на 28 день (визит 3)

В результате лечения у пациентов группы 2 к 12 неделе (визит 4) отмечена тенденция к увеличению числа пациентов с гипертрофией глоточной миндалины II и III степени с 29 (58%) до 30 (60%) и с 9 (18%) до 10 (19%) человек соответственно. Уменьшалось количество пациентов группы 2, у которых была гипертрофия глоточной миндалины I степени с 12 (24%) до 10 (21%) человек. Показатели распределения степени гипертрофии глоточной миндалины в группе 2 стали сопоставимы с данными показателями пациентов этой же группы на 7 день лечения (визит 2), что говорит об отсутствии тенденции к уменьшению степени гипертрофии глоточной миндалины и воспаления слизистой оболочки полости носоглотки за период наблюдения ($p \geq 0,05$) (рисунок 20).

Через 12 недель наблюдения (визит 4), несмотря на отсутствие лечения в течении 8 недель, сохраняется тенденция к уменьшению числа пациентов в группе 3 с гипертрофией глоточной миндалины III степени с 6 (12%) до 3 (6 %) человек, а также к увеличению количества детей с гипертрофией глоточной миндалины I степени с 18 (36%) до 20 (40%) и II степени с 26 (52%) до 27 (54%). Были отмечены межгрупповые различия в состоянии глоточной миндалины

между группой 2 и группой 3, с тенденцией к положительной динамике для пациентов группы 3, $p \leq 0,05$ (рисунок 20).



Рисунок 20. Динамика выраженности гипертрофии глоточной миндалины у пациентов группы 2 и группы 3 через 12 недель (визит 4)

Предложенная стартовая терапия ОРС с включением в схему лечения комплексного гомеопатического препарата, применяемого сублингвально с доказанным многоуровневым влиянием на основные звенья воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа, с интенсивным применением в остром периоде и поддерживающей терапией до 28 дней, в сочетании с интраназальной терапией гипертоническими растворами морской воды, не только быстро купируют основные симптомы ОРС, но и способствуют закреплению полученных результатов. Стартовая терапия ОРС у часто болеющих детей группы 3 показала значительно лучшие результаты клинического течения заболевания в сравнении с результатами в других группах с примененной топической монотерапией, что также отражалось на состоянии глоточной миндалины, снижении частоты рецидивов ОРС, объективном улучшении носового дыхания. Все эти данные указывают на то, что терапия ОРС на фоне ОРВИ у детей должна быть направлена не только на быстрое, но кратковременное восстановление носового дыхания, как при применении интраназальных деконгестантов.

Необходимо включать в схему терапии препараты, обладающие антимикробным, иммуномодулирующим, муколитическим и противовоспалительным действиями, способными уменьшить клинические проявления ОРС, ускорить выздоровления с нормализацией функционального состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей и глоточной миндалины, предотвратить рецидивирующее течение заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение острого риносинусита является одной из актуальных проблем оториноларингологии в педиатрической практике у часто болеющих детей. Это связано с круглогодичным ростом числа ОРВИ, незрелостью иммунитета и отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов у детей, а также особенностью физиологии слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В последние годы частота развития круглогодичного аллергического ринита имеет тенденцию к увеличению, что является провоцирующим фактором для развития острого риносинусита со склонностью к рецидивирующему течению заболевания.

Нарастающая резистентность к антибактериальным препаратам и необходимость рационального применения антибиотиков для сдерживания антибиотикорезистентности стала проблемой мирового здравоохранения, что отражено в программе ВОЗ 2019 года. Однако при первичном обращении пациентов с ОРС к врачам различных специальностей лечение зачастую начинается с назначения системной антибактериальной терапии [4, 35, 63, 108].

Высок процент осложнений острых риносинуситов, таких, как острый средний отит, бактериальный риносинусит, что обусловлено патогенезом заболевания. Повреждающий инфекционный агент травмирует реснички эпителия, меняется микробиом ВДП, возникает воспаление собственной пластинки слизистой оболочки, утолщение экссудативного или пролиферативного характера, обтурируются соустья ОНП, нарушаются дренаж и вентиляция пазух, назальный секрет застаивается, повышается его вязкость, происходит замедление мукоцилиарного транспорта, изменяется рН секрета, что приводит к нарушению газообмена слизистой оболочки.

Назначение адекватной стартовой терапии особенно важно в группе часто болеющих детей, для которых характерна более высокая, чем у их сверстников, частота эпизодов ОРВИ.

Изменившаяся эпидемиологическая ситуация, увеличение числа часто болеющих детей, рост рецидивирующих воспалительных заболеваний, глобальная

антибиотикорезистентность требует поиска и разработки лечебных подходов стартовой терапии при острых синуситах для предотвращения развития осложнений и хронического течения заболеваний, особенно в детском возрасте.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности лечения острого риносинусита у часто болеющих детей путём оптимизации стартовой терапии.

Для достижения цели мы поставили следующие задачи:

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 пероральное применение комплексного гомеопатического препарата биорегуляторной направленности;
4. Оценить отдалённые результаты лечения острого риносинусита у детей с применением разработанной методики стартовой терапии.

В соответствии с целью и задачами исследования были обследованы и пролечены 150 часто болеющих детей с ОРС лёгкой степени тяжести в поликлиническом отделении ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

Диссертационное исследование рандомизированное, проспективное, открытое, сравнительное в параллельных группах. Все пациенты были разделены на три группы по 50 детей в каждой, в возрасте от 6 до 13 лет. Группу 1 (контрольную) составили 50 пациентов, которые получали в качестве монотерапии ОРС интраназальный деконгестант на основе 0,1% ксилометазолина. Группа 2

включала в себя 50 пациентов, получающих в качестве противоотёчного интраназального препарата гипертонический раствор морской воды, который применялся по одному впрыскиванию в каждую половину носа, три раза в день, в течение 7 суток. Группу 3 составили 50 пациентов, получавшие комплексную терапию, включающую местное применение гипертонического морской воды и пероральный прием комплексного гомеопатического Циннабсин. Выбор лекарственного средства связан с его доказанным противовоспалительным, противомикробным, секретолитическим и секретомоторным действием. В зависимости от возраста ребенка Циннабсин применяли в следующих дозах: детям 6-12 лет – по 1 таблетке каждый час, но не более 7–8 раз в день, до наступления улучшения, в дальнейшем – по 1 таблетке 3 раза в день, 28 дней; детям старше 12 лет – по 1 табл. каждый час, но не более 12 раз в день, до наступления улучшения, затем – по 1-2 таблетке 3 раза в день, 28 дней.

Пациенты были включены в исследование по следующим критериям: пациенты обоего пола в возрасте от 6 лет до 13 лет включительно; пациенты с диагнозом ринит и острый синусит легкой и средней степени тяжести; наличие формы информированного согласия родителей/представителей пациента на участие в исследовании, подписанной одним из родителей/представителей ребенка.

Критерии исключения заключались в следующем: невозможность или отказ пациента, родителя/представителя пациента следовать требованиям протокола; необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования; возникновение нежелательного явления, требующего отмены препарата; желание пациента или родителя/представителя пациента досрочно завершить исследование по причине неэффективности терапии или любой иной причине; случаи, не оговоренные протоколом, когда исследователь считал, что дальнейшее участие испытуемого в исследовании наносило ему вред.

В ходе исследования ни один участник не был исключен из исследования.

Всем детям проводилось стандартное клиническое обследование. Тщательно собирался анамнез, отмечалось количество эпизодов ОРС за последний год.

Проводили осмотр ЛОР – органов, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с помощью назофарингофиброскопа. Функциональные методы исследования включали в себя переднюю активную риноманометрию, риногигрометрию (с помощью зеркала Глятцеля), оценку функции мукоцилиарного транспорта с помощью сахаринового теста и исследование частоты биения ресничек в мазках отпечатках со слизистой оболочки полости носа.

Выраженность клинических симптомов острого риносинусита (отёк и гиперемия слизистой оболочки полости носа, наличие отделяемого в средних носовых ходах) оценивали по 10-ти балльной визуальной аналоговой шкале, где 0- минимальное проявление признака, 10- максимальное его проявление.

В ходе инструментального осмотра было выявлено, что ЛОР-статус у всех пациентов характеризовался одинаковой выраженностью воспаления, не имевшего значимых межгрупповых различий.

В 48-50% случаев ОРС у детей сопровождался субфебрильной лихорадкой во всех группах исследования.

Группы по возрасту, тяжести ОРС не имели достоверных различий и коррелировались между собой.

Исследование проводилось в два этапа: на первом этапе проводилась оценка клинических проявлений острого риносинусита по ВАШ и сравнительный анализ полученных результатов, исследование функции носового дыхания по данным ПАРМ, сахаринового теста, оценки ЧБР в рамках первого этапа, выделив пять визитов (1.1 –включение в исследование, 1.2 – через 15 ± 5 минут после первого применения интраназальных препаратов, 1.3 – через час, 1.4 – через 24 ± 4 часа, 1.5 –через 48 ± 4 часов от начала лечения).

На втором этапе проведено сравнительное исследование всех трёх групп на четырёх визитах: при включении в исследование (визит 1.1), на 7 – сутки (визит 2), на 28 сутки (визит 3), на 12 неделе (визит 4). Катамнез собирали через 12 недель исследования (визит 4).

Выраженность отека слизистой оболочки полости носа в группах, в среднем, достигала $6,9 \pm 0,50$ баллов, а гиперемии – $7,1 \pm 0,39$ балла. У большинства участников исследования (в 94% случаев) отмечалось наличие отделяемого в средних носовых ходах, во всех группах регистрировалась примерно одинаковая частота признака и преобладал слизисто-серозный характер отделяемого секрета: 60% от общего количества пациентов.

Анализируя результаты выраженности клинических проявлений по ВАШ, полученные в ходе обследования пациентов выявлено, что показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» был резко выражен в двух группах в момент включения (визит 1.1), составляя 7,0 (6,25; 7,75) баллов для группы 1 и 7,0 (6,30; 7,80) баллов для группы 2 ($p \geq 0,05$).

Через 15 минут (визит 1.2) после применения препаратов отмечено резкое снижение показателя в группе 1 до 2,00 (1,00; 3,00) баллов. В группе 2 выраженность признака оставалась на высоком уровне и составила 6,75 (6,00; 7,50) баллов ($p \leq 0,05$).

Через 1 час (визит 1.3) показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» в группе 1 составил 3,00 (2,00; 4,00) баллов, а в группе 2 – снижаться до 6,50 (5,00; 7,50) баллов ($p \leq 0,05$). Через 24 часа (визит 1.4) показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» начал снижаться в обеих группах: в группе 1 зафиксировано 4,00 (3,00; 5,00) балла, а в группе 2 – 3,75 (3,00; 4,50) балла ($p = 0,4372$). Однако, уже через 48 часов (визит 1.5) исследуемый показатель достиг статистической разницы в группах, и соответствовал 6,00 (4,00; 7,00) баллов для группы 1 и 2,00 (0,00; 4,00) балла для группы 2 ($p \leq 0,0001$). Что свидетельствует о более быстром купировании отека слизистой оболочки полости носа у пациентов группы 2 в связи с дегидратирующим действием гипертонического раствора морской воды. Межгрупповая статистическая разница сохранялась до 7-го дня (визит 2) терапии: в группе 1 показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» соответствовал 4,00 (3,00; 5,00) баллам, в группе 2 был в пределах 3,00 (2,00; 4,00) баллов ($p = 0,0005$). Через 28 дней (визит 3) лечения группы были

сопоставимы по признаку: 3,50 (2,50; 4,50) балла в группе 1; 3,00 (2,00; 4,00) балла в группе 2 ($p=0,692$).

Оценка клинической эффективности лечения в группах исследования по показателю «Кашель» не показала статистической межгрупповой разницы за период наблюдения: при включении (визит 1.1) выраженность признака в группе 1 составила 4,00 (3,00; 5,00) балла, в группе 2 – 4,0 (4,0; 4,75) балла ($p\geq 0,005$). Через 7 дней (визит 2) терапии в группе 1 показатели для группы 1 и группы 2 составили 3,50 (2,50; 4,00) балла и 3,50 (2,00; 4,00) балла соответственно ($p\geq 0,005$). Необходимо отметить, что выраженность кашля была умеренная даже при включении пациентов (визит 1.1), преобладал кашель в ночной период времени. На 28 день (визит 3) наблюдений межгрупповая разница стала статистически значимой по показателю «Кашель», так, в группе 1 выраженность признака составила 3,00 (2,00; 4,00) балла, и 1,00 (0,00; 2,00) балл для группы 2 ($p\leq 0,005$).

При сравнении эффекта терапии на 7 - е сутки лечения (визит 2) отмечены статически значимо более выраженные положительные клинические эффекты гипертонического раствора морской воды по всем показателям, кроме показателя «Кашель» ($p\leq 0,05$).

Через 48 часов (визит 1.5) данный показатель остаётся также ниже в группе 1 (2 балла), чем в группе 2 (3 балла).

Однако, через 7 суток (визит 2) после начала лечения выявляется статистическая межгрупповая разница по показателю «Затруднение носового дыхания» за счет уменьшения показателя в группе 2 (2 балла) и увеличения его в группе 1 (4 балла), что коррелирует с показателями передней активной риноманометрии. При этом было выявлено, что эффект от терапии назальным гипертоническим раствором морской воды был более длительным и достоверно лучшим даже на 28 день (2,5 балла) по сравнению с клиническим эффектом назального деконгестанта (3,5 балла) к этому же времени, что можно расценивать как возможные вазомоторные расстройства на топический деконгестант.

Показатель «Ринорея» через 15 минут (визит 1.2) в группе 1 составил 3,00 (2,00; 4,00) балла, а в группе 2 – 0,50 (0,00; 2,00) баллов ($p \leq 0,009$). Через час (визит 1.3) не было выявлено статистических различий в группе 1 и группе 2, показатели составили: 1,00 (0,00; 2,00) балл и 2,00 (0,00; 4,00) балла соответственно ($p = 0,081$).

Однако, через 48 часов (визит 1.5) наблюдается положительная динамика по признаку «Ринорея»: в группе 2 показатель составил 2,00 (1,00; 4,00) балла, а в группе 1 – 4,00 (2,00; 5,00) балла ($p \leq 0,05$). По – видимому это связано с дегидратационными свойствами гипертонического раствора морской воды. На 7 – е сутки (визит 2) показатель «Ринорея» для группы 1 составил 4,00 (3,00; 5,00) балла, а для группы 2 – 1,00 (0,00; 2,00) балл ($p \leq 0,05$). Так был выявлен лучший эффект по показателю «Ринорея» для группы 2, где дегидратационный эффект от терапии становится выраженным спустя 48 часов (визит 1.5) после использования гипертонического раствора морской воды.

Снижение клинического признака “Ринорея” у пациентов группы 1 и группы 2 через 15 минут и через 1 час после начала лечения мог быть связан с проведением ирригационно – элиминационной терапии на приеме.

Через 15 минут (визит 1.2) и через час (визит 1.3) после интраназального введения ксилометазолина 0,1% показатель «Затруднение носового дыхания» был статистически значимо ниже в группе 1 (0,5 (0,00; 1,00) баллов), чем в группе 2 (6,00 (4,00; 8,00) баллов), где интраназально применялся гипертонический раствор морской воды ($p \leq 0,003$).

При включении пациентов в исследование (визит 1.1) по ПАРМ было отмечено резкое снижение показателя «Суммарный объемный поток» и увеличение показателя «Суммарное сопротивление» во всех исследуемых группах, что объективно свидетельствует о выраженной назальной обструкции, связанной с острым воспалением слизистой оболочки полости носа и носоглотки.

Анализируя эффект лечения в группе 1 и группе 2 по данным передней активной риноманометрии, выявлена тенденция к нормализации показателей ПАРМ. Отмечалось снижение показателя «Суммарное сопротивление», и

увеличение показателя «Суммарный объемный поток» через 15 минут (визит 1.2) после начала лечения в двух группах, однако было более выраженным у пациентов группы 1. Так показатель СОП для группы 2 через 15 минут (визит 1.2) составили 268,7 (189,1; 330,9) см³/сек, а для группы 1 – был в пределах 446,0 (329,2; 528,0) см³/сек. Через 15 минут (визит 1.2) значения СС составили 1,25 (1,13; 1,43) Па/см³/сек и 0,88 (0,61; 1,53) Па/см³/сек в группе 1 и группе 2 соответственно ($p=0,0012$). Полученные результаты говорят о более выраженном противоотёчном действии назального деконгестанта в первые часы терапии.

Через 1 час (визит 1.3) положительная динамика в группах по исследуемым показателям сохраняется. Наблюдается дальнейший прирост СОП в группе 1 до 465,0 (378,5; 533,7) см³/сек и снижение СС в пределах 0,72 (0,37; 1,1) Па/см³/сек, что говорит о резком улучшении носового дыхания в группе 1 за исследуемый период. В группе 2 через 1 час (визит 1.3) также отмечается слабopоложительная динамика по показателям СОП и СС, которые составляют 375,9 (283,5; 492,2) см³/сек и 1,09 (0,9; 1,33) Па/см³/сек соответственно.

Однако, через 24 часа (визит 1.4) исследуемые показатели были сопоставимы в группах сравнения. Так в группе 1 и группе 2 выраженность СОП составила 424,8 (363,8; 549,3) см³/сек и 374,1 (263,3; 472,6) см³/сек соответственно ($p=0,0521$). Показатель СС через 24 часа (визит 1.4) в группе 1 был 0,75 (0,38; 1,04) Па/см³/сек, а в группе 2 – 1,05 (0,81; 1,33) Па/см³/сек, что можно расценивать как положительный противоотёчный эффект от применения гипертонического раствора морской воды, сопоставимый с действием интраназального деконгестанта ($p=0,051$).

А уже через 48 часов (визит 1.5) наблюдается более положительная динамика от применения гипертонического раствора, что выражалось в снижении показателя «Суммарное сопротивление» до 0,87 (0,47; 1,13) Па/см³/сек и увеличении «Суммарного объемного потока» в пределах 428,0 (401,0; 556,0) см³/сек у пациентов группы 2 ($p\leq 0,01$).

У 3 пациентов (6% от общего количества пациентов группы 1) определялись низкие показатели суммарного объемного потока ($90\pm 12\text{см}^3$), а также

наблюдалась парадоксальная реакция на интраназальные деконгестанты, то есть изменение параметров передней активной риноманометрии в сторону снижения СОП, увеличения СС после использования интраназальных α_2 – адреномиметиков, что подтверждает возможное развитие НЯ при использовании топических деконгестантов, а также развитие вазомоторных расстройств.

К 7 – м суткам (визит 2) противоотечное действие гипертонического раствора морской воды было достоверно более выраженное, чем препарата ксилометазолин 0,1%. Показатель СОП для группы 1 снизился и составил 310,5 (232,0; 392,0) см³/сек, а для группы 2 увеличился до 489,4 (401,2; 597,4) см³/сек. При этом высокие цифры СС были зафиксированы для группы 1 – 1,06 (1,02; 1,90) сек/Па/мл³, для группы 2 показатель СС был в пределах нормы, и составил 0,30 (0,20; 0,49) сек/Па/мл³ ($p \leq 0,05$).

Лучшая динамика показателей ПАРМ у пациентов группы 2 соответствовала улучшению клинической симптоматики у детей данной группы.

Анализ полученных данных показал, что при интраназальном применении деконгестанта (ксилометазолин 0,1%), происходит быстрое снятие отёка слизистой оболочки полости носа, а интраназальное применение гипертонического раствора морской воды вызывает противоотёчное действие постепенно, но стабильно и длительно его поддерживает при дальнейшем использовании.

У детей младшей возрастной группы оценка носового дыхания проводилась на основании данных риногигрометрии, которая выполнялась с помощью зеркала Глятцеля.

В качестве дополнительного первичного критерия эффективности терапии оценивались доли детей, у которых на фоне лечения были достигнуты нормализация или улучшение носового дыхания на 2 и 3 балла.

В результате применения комбинированной схемы лечения в группе 2, через 7 дней (визит 2) доля пациентов, достигнувших нормализации носового дыхания, составила 64% (n=11) по сравнению с пациентами из группы 1, где применяли

интраназальный деконгестант: 17% (n=2). Указанные межгрупповые различия имели статистически значимый уровень (p=0,0011).

Улучшение носового дыхания по данным риногигрометрии на 2 балла и более через 7 дней (визит 2) от начала терапии, было достигнуто у 8 (66%) и у 3 (17%) пациентов для группы 1 и группы 2 соответственно ($\chi^2=2,61$; df=1; p=0,007).

Улучшение носового дыхания на 3 балла и более через 7 дней (визит 2) от начала терапии было у 2 (17%) пациентов группы 1 и у 3 (19%) пациентов группы 2. Статистической разницы по данному критерию в группах достигнуто не было, p=0,69.

При оценке степени достижения дополнительного первичного критерия «Нормализация или улучшение носового дыхания» через 28 дней (визит 3) была отмечена положительная динамика в обеих группах, однако выявлены лучшие результаты для группы 2. Так, нормализации носового дыхания достигли 7 (58%) пациентов группы 1 и 10 (59%) пациентов группы 2 (p=0,01).

При оценке динамики показателей транспортной функции назального мерцательного эпителия у пациентов группы 1 и группы 2 в ходе терапии отмечено угнетение ЧБР и увеличение времени сахаринового теста у пациентов во всех исследуемых группах при включении в исследование (визит 1.1).

Диагностика скорости МЦТ и определение ЧБР производили при включении пациентов в исследование (визит 1.1), через 24 часа (визит 1.4), через 48 часов (визит 1.5) и на 7 – е сутки (визит 2). А через 15 минут (визит 1.2) и через 1 час (визит 1.3) измерение не проводилось ввиду возможности получения некорректных данных для статистической обработки в связи с вероятным замедлением работы ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа сразу после нанесения препаратов [50].

Измерение ЧБР производили у 23 (46%) пациентов группы 1, 26 (52%) пациентов группы 2, в старшей возрастной группе. Материал для исследования получали со средних отделов нижней носовой раковины той половины носа, где представлялось возможным менее травматично произвести забор (широкая полость носа).

При включении пациентов в исследование показатели ЧБР составили 14,86 (14,40; 15,42) Гц и 14,94 (14,53; 15,46) Гц соответственно для группы 1 и группы 2 ($p \geq 0,05$). Уже через 24 часа (визит 1.4) наблюдается более выраженное ускорение ЧБР в группе 2 до 3,66 (3,48; 3,85) Гц. При этом в группе 1 происходило угнетение показателя, который составил 2,35 (2,05; 2,49) Гц. Межгрупповая разница была статистически значимой, $p=0,01$. Полученные результаты могут расцениваться, как токсическое действие интраназального деконгестанта на реснички мерцательного эпителия.

Через 48 часов (визит 1.5) показатель ЧБР в группе 1 и группе 2 составил 3,72 (3,48; 3,91) Гц и 4,84 (4,68; 5,00) Гц соответственно ($p < 0,001$). Происходило увеличение частоты биения ресничек клеток мерцательного эпителия, более выраженное в группе 2. И уже к 7 дню (визит 2) применения гипертонического раствора морской воды в группе 2, ЧБР практически достигла показателя нормы, составляя 6,93 (6,69; 7,06) Гц. В группе 1 частота биения ресничек клеток мерцательного эпителия оставалась на низком уровне, составляя 3,65 (3,40; 3,79). Межгрупповая статистическая разница была значимой, $p < 0,0001$ (таблица 12).

Результаты сахаринового теста через 24 часа (визит 1.4), 48 часов (визит 1.5) и на 7 – сутки (визит 2) продемонстрировали лучшую динамику в группе 2.

У пациентов группы 1 от визита к визиту отмечалось незначительное улучшение функции МЦТ. Так, при включении (визит 1.1) время сахаринового теста составило 14,86 (14,40; 15,42) мин., через 24 часа (визит 1.4) показатель улучшился лишь до 14,00 (13,52; 14,36) мин. При этом в группе 2 зафиксированное время сахаринового теста при включении (визит 1.1) составило 14,94 (14,53; 15,46) мин., а уже через 24 часа показатель вырос до 13,41 (12,98; 13,93) мин. ($p \leq 0,05$).

Межгрупповая статистическая разница по времени сахаринового теста наиболее отчетливо прослеживается через 48 часов (визит 1.5) от начала терапии: в группе 1 показатель составил 12,49 (12,08; 13,12) мин., в группе 2 – 9,66 (9,04; 10,21) мин. ($p=0,0001$).

К 7 дню (визит 2) лечения в группе 1 скорость МЦТ так и не достигла нормальных значений, составляя 12,14 (11,69; 12,80) мин. Под влиянием гипертонического раствора морской воды в группе 2 отмечалась нормализация работы мукоцилиарного эпителия через 7 дней (визит 2) терапии, которая характеризовалась увеличением скорости сахаринового теста до 7,78 (7,36; 8,53) мин.

Все вышеизложенное говорит о медленном восстановлении мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа у пациентов в группе 1, получавших ксилометазолин 0,1%. Вероятнее всего это связано с вазоконстрикторным действием интраназального деконгестанта и с наличием в нем консервантов, которые оказывают “парализующее” действие на слизистую оболочку полости носа, замедляя работу ресничек мерцательного эпителия.

Полученные результаты обосновывают целесообразность использования гипертонической натуральной стерильной морской воды на начальных этапах ОРС в качестве альтернативы интраназальным топическим деконгестантам, которые имеют противопоказания и некоторые ограничения к применению у части пациентов, особенно детского возраста. Можно констатировать, что терапия, с использованием лекарственных препаратов, направленных на восстановление функции мерцательного эпителия, к которым относится гипертонический раствор морской воды, в том числе обладающий противоотечным, осмотическим действием и, благодаря наличию в своем составе микроэлементов, опосредованно повышающим мукозальный иммунитет, является более эффективной, чем традиционно используемые интраназальные деконгестанты. Применение гипертонического раствора морской воды в терапии начальной стадии ОРС у часто болеющих детей является не только альтернативой сосудосуживающим препаратам, но и лекарственным препаратом, нормализующим физические свойства носового секрета и работу слизистой оболочки полости носа, а также повышающего местный иммунитет.

В группе 2, получавших гипертонический раствор морской воды, у 1 (2%) пациента выявлен острый тубоотит, а у 2 (4%) пациентов зафиксировано

кровянистое отделяемое из носа, как нежелательные явления. В целом, интраназальное применение гипертонического раствора морской воды переносилось пациентами хорошо, жалоб на дискомфорт и болевые ощущения в полости носа не было.

Частота нежелательных явлений в группе пациентов, получавших в качестве лечения топический деконгестант была статистически значимо выше, чем в группе пациентов, получавших в качестве лечения гипертонический раствор морской воды ($p < 0,001$). НЯ в группе 1 зафиксированы у 20 (40%) больных, относительная частота составила 0,40, 95% доверительный интервал [0,264; 0,536].

У пациентов, получавших в качестве стартовой терапии интраназально ксилометазолин 0,1%, жалобы на головную боль были отмечены у 2 (4%) пациентов (ОЧ = 0,60; 95% ДИ [0,00; 0,126]), у 2 (4%) пациентов (ОЧ = 0,04; 95%ДИ [0,00; 0,094]) диагностирован тубоотит, у 2 (4%) пациентов (ОЧ=0,02; 95%ДИ [0,00; 0,059]) – острый фарингит, у 14 (28%) пациентов (ОЧ = 0,32; 95%ДИ [0,191; 0,449]) – местные явления, такие как неприятные ощущения в носу, образование сухих корок в полости носа, геморрагическое отделяемое из носа и инъекция слизистой оболочки носа. Выявленные НЯ отмечались во всех возрастных группах, и не привели к исключению пациентов из исследования.

Пациенты группы 1 (50 человек) и пациенты группы 3 (50 человек) относились к категории часто болеющих детей. Течение ОРВИ, в частности ОРС у ЧБД носит затяжной, рецидивирующий характер, с тенденцией к развитию осложнений со стороны ЛОР – органов. В задачу нашей работы входило предложить схему стартовой терапии ОРС, способствующую ускорению клинического течения заболевания, уменьшению числа рецидивов и осложнений.

В соответствии с поставленными задачами и результатом анализа деконгестантных свойств гипертонического раствора морской воды нами был разработан метод стартовой терапии ОРС у часто болеющих детей (3 группа исследования), включающий применение гипертонического раствора морской воды в качестве местного противоотёчного средства в сочетании с комплексным

препаратом биорегуляторной направленности Циннабсин, обладающий противомикробным, секретолитическим, противовоспалительным действием. Также, одним из компонентов гомеопатического препарата является Echinacea D1 – компонент, оказывающий выраженное иммуностимулирующее свойство. Мишенями для органотропного действия препарата являются слизистые оболочки полости носа и околоносовых пазух.

Полученные данные сравнивали с группой 1, где в качестве стартовой терапии пациенты применяли интраназальный деконгестант.

В группе 3 средний возраст пациентов составил 10,0 (9,0; 11,0) лет, из них 26 (52%) мальчиков и 24 (48%) девочек. Группа 1 и группа 3 значимо не различались по возрастным характеристикам, половой принадлежности пациентов, выраженности клинических проявлений ОРС ($p \geq 0,5$).

Анализ 50 ИРК пациентов 3 группы выявил, что в среднем, дети обратились к врачу на третьи сутки ($2,5 \pm 1,1$ дня) от начала возникновения заболевания. У всех пациентов отмечалось резкое нарушение носового дыхания, выраженное отделяемое из носа, кашель в основном в ночные часы, субфебрильная лихорадка. У подавляющего числа участников отмечалась закрытая гнусавость. Общее состояние пациентов страдало в незначительной степени.

Выраженность показателя «Гиперемия слизистой оболочки полости носа», носоглотки под влиянием проводимой терапии значимо уменьшалась в исследуемых группах от визита к визиту. Однако, в группе 3 прогресс был более выраженным, имея статистически значимую разницу по сравнению с группой 1, начиная уже с 7 – го дня (визит 2): средние значения для группы 3 составили $2,5 \pm 0,25$ (2,0-3,0) баллов против $4,0 \pm 0,76$ (3,0-5,0) баллов в группе 1 ($p = 0,001$).

Далее в группе 1 эффект от проводимого лечения развивался более медленными темпами, межгрупповые различия по показателю «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» сохраняли статистическую значимость и к 28 дню лечения (визит 3): $0,0 \pm 0,2$ (0,0-1,0) баллов и $2,2 \pm 0,49$ (1,0-3,0) для группы 3 и группы 1 соответственно ($p = 0,003$).

При включении (визит 1.1) пациентов в исследование показатель «Отёк слизистой оболочки полости носа» был сравним между группой 1 и группой 3, составляя $7,1 \pm 0,50$ (6,0-8,0) баллов и $6,2 \pm 0,37$ (5,0-7,0) баллов соответственно ($p=0,78$). Так, через 7 дней (визит 2) отмечается выраженная положительная динамика в группе 3, где показатель «Отёк слизистой оболочки полости носа» резко снизился до $3,0 \pm 0,70$ (2,0-4,0) баллов, то есть фактически в 2 раза в сравнении с визитом при включении. В группе 1 указанный показатель также снижался, но незначительно, составляя на 7 день лечения (визит2) $5,2 \pm 0,77$ (4,0-6,0) баллов. Выявлена статистически значимая межгрупповая разница, $p=0,01$.

На 28 день (визит 3) лечения также выявлена лучшая динамика по выраженности показателя «Отёк слизистой оболочки полости носа» в группе 3, который составил всего $0,2 \pm 0,40$ (0,0-1,0) баллов, при этом в группе 1 этот показатель был в пределах $3,4 \pm 0,66$ (2,0-4,0) баллов ($p=0,021$).

По данным риноманометрии на через 15 минут (визит 1.2) показатели суммарного объемного потока возрастают практически в 2 раза в группе 1, и составляют $446,0$ (329,2; 528,0) см³/сек (при включении СОП= $233,3$ (144,8; 277,8) см³/сек), а суммарное сопротивление значительно снижается с $1,31$ (0,92; 1,73) до $0,88$ (0,61; 1,53) сек/Па/мл³, что объясняется достаточно быстрым противоотёчным действием ксилометазолина 0,1% на слизистую оболочку полости носа. В группе 3 показатели СОП и СС через 15 минут (визит 1.2) остаются практически без динамики и составляют $292,6$ (219,1; 406,1) см³/сек и $1,14$ (0,88; 1,63) сек/Па/мл³ соответственно (при включении СОП в группе 3 = $265,2$ (177,1; 315,8) см³/сек , СС = $1,18$ (0,95; 1,47) сек/Па/мл³).

Через час (визит 1.3) показатель «суммарный объемный воздушный поток» продолжает увеличиваться, а показатель «суммарное сопротивление» снижаться в группах сравнения, однако статистическая межгрупповая разница продолжает быть значимой за счет большего СОП и меньшего СС в группе 1 ($p \leq 0,05$).

Через 24 часа (визит 1.4) статистической разницы в группе 1 и группе 3 по показателям СОП и СС нет ($p \geq 0,05$).

Через 48 часов (визит 1.5) показатели СОП, СС для группы 1 и группы 3 составляют 340,5 (212,0; 376,0) см³/сек; 1,12 (1,03; 1,2) сек/Па/мл³ и 435,9 (314,9; 472,6) см³/сек; 0,89 (0,51; 1,1) сек/Па/мл³ соответственно ($p \leq 0,05$).

Через 7 дней (визит 2) показатель СОП статистически значимо выше в группе 3, где применялась комбинированная терапия гипертоническим раствором морской воды и препаратом биорегуляторной направленности Циннабсин: 511,0 (455,0; 602,0) см³/сек против 310,5 (232,0; 392,0) см³/сек в группе 1 (контрольной) ($p \leq 0,05$). Показатель «Суммарное сопротивление» через 7 дней (визит 2) снижалось обратно пропорционально увеличению показателя «Суммарный объемный поток» СОП в группе 1 и группе 3: 1,06 (1,02; 1,90) сек/Па/мл³ и 0,30 (0,20; 0,49) сек/Па/мл³ соответственно ($p \leq 0,05$).

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 противоотечный эффект в течении всего периода его использования до 28 дней, способствуют длительному противовоспалительному действию.

В качестве дополнительного первичного критерия эффективности терапии оценивались доли детей, у которых на фоне лечения были достигнуты нормализация или значительное улучшение носового дыхания по данным риногигрометрии.

Улучшение носового дыхания по данным риногигрометрии на 2 балла и более через 7-10 дней (визит 2) от начала терапии, было достигнуто у 13/26,0 [13,84–38,16] и у 21/42,0 [28,32–55,68] для группы 1 и группы 3 соответственно ($\chi^2=2,61$; $df=1$; $p=0,107$).

В результате применения комбинированной схемы лечения в группе 3, через 7 дней (визит 2) доля пациентов, достигнувших указанного уровня, составила 84% ($n=42$) по сравнению с пациентами из группы 1, не получавшими в ходе лечения комплексного гомеопатического препарата Циннабсин: 48% ($n=24$). Указанные межгрупповые различия имели статистически значимый уровень ($p=0,0011$).

При оценке динамики средних показателей функции мукоцилиарного транспорта с помощью сахаринового теста через 24 часа (визит 1.4), 48 часов (визит 1.5) и на 7 – сутки (визит 2), а также, средние значения их изменений продемонстрировали лучшую динамику в группе 3.

У пациентов из группы 1 от визита к визиту отмечалось незначительное, но стабильное улучшение функции МЦТ с 14,86 (14,40; 15,42) мин. до 12,14 (11,69; 12,80) мин. При использовании комбинации гипертонического раствора и препарата биорегуляторной направленности Циннабсин через 7 дней (визит 2) наблюдалось ускорение работы мукоцилиарного транспорта практически в 2 раза с 15,14 (14,49; 15,82) мин. до 7,84 (7,37; 8,35) мин.

Выявлено, что через 7 дней (визит 2), в группе 3, где использовали комбинацию гипертонического раствора морской воды интраназально и комплексного препарата биорегуляторной направленности Циннабсин, средние показатели сахаринового теста составили 7,84 (7,37; 8,35) мин., против 12,14 (11,69; 12,80) мин. для группы 1, что говорит о благотворном влиянии выбранной терапии на работу респираторного эпителия ($p < 0,0001$).

Метод определения ЧБР гораздо чувствительнее, и точнее определяет работу мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа. Так, при включении (визит 1.1) ЧБР не имела достоверной разницы в группах и составила 3,11 (2,98; 3,37) Гц и 3,16 (3,09; 3,47) Гц для группы 1 и группы 3 соответственно ($p \geq 0,05$). Выявленное снижение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия обусловлено острым воспалением СОПН и указывает на угнетение её транспортной функции. Через 24 часа (визит 1.4) отмечается еще большее угнетение ЧБР в группе 1 с 3,11 (2,98; 3,37) Гц при включении (визит 1.1) до 2,35 (2,05; 2,49) Гц, что возможно связано с отрицательным действием препарата ксилометазолин 0,1% и сопутствующих консервантов (бензалкония хлорид) на слизистую оболочку полости носа. В группе 3 через 24 часа (визит 1.4) показатели ЧБР выросли в сравнении с визитом при включении (1.1) и составили 4,59 (4,62; 4,82) Гц.

Через 24 часа (визит 1.4) показатель ЧБР стабильно и значимо увеличивается, достигая к 7 – м суткам (визит 2) нормальных значений – 7,39 (6,92; 7,85) Гц, в отличие от группы 1.

В группе 1 показатель ЧБР к 7 – суткам (визит 2) составляет всего 3,65 (3,40; 3,79) Гц, что практически в 2 раза ниже нормальных показателей.

Таким образом, использование топического гипертонического раствора морской воды в сочетании с препаратом биорегуляторной направленности Циннабсин показало, что данная схема стартовой терапии ОРС эффективна, подтверждает выраженное, стойкое противовоспалительное действие, что нашло отражение в укорочении длительности клинических проявлений. Это подтверждается ускорением сроков восстановления носового дыхания, уменьшением патологического отделяемого, снижением выраженности гиперемии СОПН, ускорением транспортной функции слизистой оболочки полости носа и увеличением ЧБР в группе 3 в сравнении с группой 1. В свою очередь это снижало риск рецидива ОРС у пациентов группы 3, применявших предложенную схему терапии.

Полученные результаты обосновывают целесообразность включения предложенного метода стартовой терапии в лечении пациентов с ОРС. Применение гипертонической натуральной стерильной морской воды и препарата биорегуляторной направленности Циннабсин на начальных этапах развития ОРС может быть альтернативой интраназальным деконгестантам и ряду синтетических препаратов, особенно у часто болеющих детей. Предложенная комбинированная схема лечения не только снимает симптомы заболевания, но и в относительно короткие сроки позволяет восстановить функциональную активность слизистой оболочки полости носа.

Одной из задач научной работы явилось определить влияние предложенных методов стартовой терапии ОРС на отдаленные результаты лечения. Оценка производилась через 28 дней (визит 3) и 12 недель (визит 4), на основании данных о количестве рецидивов заболевания, оценки клинического состояния полости

носа по ВАШ, объективной оценки дыхательной функции носа, состояния глоточной миндалины пациентов.

Динамика отдалённых результатов ПАРМ у пациентов группы 1 и группы 2 оценивалась относительно 7 – го дня (визит 2) лечения. В группе 1 показатель «Суммарный объемный поток» составил 310,5 (232,0; 392,0) см³/сек, а в группе 2 – 489,4 (401,2; 597,4) см³/сек, что статистически больше, чем в группе 1 ($p \leq 0,05$).

В группе 2 даже на 28 день (визит 3) наблюдений показатель СОП остаётся высоким, и составляет 550,1 (478,2; 623,2) см³/сек. В группе 1 средние значений исследуемого показателя несколько ниже, и находятся в пределах 491,2 (438,4; 541,6) см³/сек. Межгрупповая статистическая разница продолжала оставаться значимой для группы 1 и группы 2, $p \leq 0,05$. Полученные данные позволяют обоснованно делать выводы о лучшем терапевтическом эффекте в отношении уменьшения назальной обструкции у часто болеющих пациентов при ОРС в результате использования гипертонического раствора морской воды.

Показатель «Суммарное сопротивление» находится в обратной пропорциональной зависимости от показателя «Суммарный объемный поток». На рисунке 12 к 7 дню (визит 2) исследования средние значения СС для группы 2, которые составляют 0,4 (0,25; 0,50) Па/см³/сек,. Для группы 1 показатель СС находится в пределах 1,06 (1,02; 1,90) Па/см³/сек, что выше нормы и говорит о наличии выраженной назальной обструкции у пациентов группы 1, $p \leq 0,05$.

Эта динамика сохраняется и на 28 день (визит 3) исследования. Так, в группе 1 показатель СС составляет 0,67 (0,52; 0,81) Па/см³/сек, а для группы 2 – 0,41 (0,29; 0,55) Па/см³/сек ($p \leq 0,05$).

Таким образом, в результате анализа данных, полученных в ходе клинико-функционального исследования применения гипертонического раствора морской воды у пациентов детского возраста с острым риносинуситом (группа 2) выявлено статистически значимое снижение СС до 0,41 (0,29; 0,55) Па/см³/сек, увеличение СОП до 550,1 (478,2; 623,2) см³/сек, по сравнению с исходными значениями при включении (визит 1.1), где СОП был в пределах 249,9 (162,4; 345,8) см³/с, а СС составлял 1,28 (0,95; 1,53) Па/см³/с ($p \leq 0,05$).

По данным риногигрометрии, при клинической оценке терапии на 28 день (визит 3) было выявлено, что доля пациентов, достигших улучшения показателя «Носовое дыхание» не менее, чем на 3 балла, отмечались в 65% (у 8 пациентов) и 84% (у 14 пациентов) случаях в группе 1 и группе 2 соответственно ($p=0,011$)

Через 28 дней (визит 3) полная нормализация носового дыхания стабильно была отмечена в группе 2 – средний балл составил 2,1, а в группе 1 этот показатель был ниже – 1,9 баллов. Эта динамика сохранялась и через 12 недель (визит 4). Так, средние показатели прироста запотевания металлической пластины по данным риногигрометрии в группе 1 составляли 2,8 баллов, в группе 2 – 3,0 балла.

Сравнение клинической эффективности интраназального деконгестанта и гипертонического раствора морской воды показало стабильный и длительный противоотёчный эффект последнего. Нами был предложен метод стартовой терапии ОРС с включением гипертонического раствора морской воды с добавлением комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, обладающего противовоспалительным, муколитическим, иммуномодулирующим свойствами, который пациенты группы 3 получали в течении 28 дней. Одной из задач научной работы явилось определить влияние предложенного метода стартовой терапии ОРС, а именно гипертонического раствора морской воды в монотерапии (группа 2) и в комбинации с комплексным гомеопатическим препаратом (группа 3), на отдаленные результаты лечения. Оценка производилась через 12 недель (визит 4), на основании данных о количестве рецидивов заболевания за этот период, оценки клинического состояния пациентов по ВАШ и эндоскопической картины полости носа, объективной оценки дыхательной функции носа, состояния глоточной миндалины пациентов.

Из 50 пациентов группы 2, получавшие в качестве терапии гипертонический раствор морской воды, за 12 недель наблюдения не заболели 37 (74%) детей, дважды обострения ОРС отмечалось у 5 (10%) пациентов, по одному эпизоду ОРС перенесли 8 (16%) пациентов.

За исследуемый период наблюдения в группе 3, 44 (88%) пациента не заболели, только у 1 пациента (2%) рецидив ОРС наблюдался дважды, у 5 (10%) пациентов рецидив ОРС отмечен 1 раз.

Таким образом, в группе 3, применявших интраназально гипертонический раствор морской воды и комплексный препарат биорегуляторной направленности Циннабсин в течении 28 дней, наблюдалась стойкая тенденция к снижению количества рецидивов ОРС за 12 недель наблюдения в сравнении с группой 2 ($p \leq 0,05$).

Было отмечено, что в группе 2 длительность эпизода ОРС составила 7,4 (5,8; 9,1) дня, а в группе 3 дети болели в среднем 5,7 (4,9; 6,5) дня ($p \leq 0,05$). Добавление в схему лечения комплексного гомеопатического препарата статистически значимо сокращало длительность течения ОРС.

По результатам оценки клинических проявлений ОРС в группах сравнения наблюдалась хорошая положительная динамика у пациентов в группе 3, которая была отмечена к 7 дню терапии в сравнении с пациентами группы 2, получавшие интраназально гипертонический раствор морской воды.

Так, выраженность показателя «Отёк слизистой оболочки полости носа» у пациентов в группе 2 составил 3,5 (2,0; 5,0) балла, для группы 3 – 2,0 (1,0; 3,0) балла ($p \leq 0,05$). Показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» для пациентов группы 2 составил 3,5 (2,0; 4,5) балла, для группы 3 – 2,5 (1,0; 4,0) балла ($p \leq 0,05$). Также межгрупповая разница была достигнута по показателю «Кашель»: 3,0 (2,0; 4,0) балла и 2,0 (1,0; 3,0) балла для пациентов группы 2 и группы 3 соответственно ($p \leq 0,05$). Улучшение клинических показателей у пациентов группы 3 можно связать с противовоспалительным, антибактериальным действием препарата Цинабсин.

Через 7 дней (визит 2) выраженность показателя «ринорея» не имела статистической разницы в группах, и составила: 3,75 (2,0; 4,25) балла для группы 2; 3,2 (2,0; 4,0) балла для группы 3 ($p \geq 0,05$).

К 28 дню наблюдения (визит 3) дети продолжали посещать детские общеобразовательные коллективы. Однако, положительная динамика

клинических проявлений продолжала сохраняться в группе 3 и была более выражена, чем у пациентов группы 2.

Пациенты группы 2 через 28 дней уже не получали терапию, а пациенты группы 3 продолжали получать терапию гомеопатическим препаратом Циннабсин. Через 28 дней (визит 3) показатель «Отёк слизистой оболочки полости носа» у пациентов в группе 2 составил 3,0 (2,0; 4,0) балла, для группы 3 составил 1,0 (0,0; 2,0) балл; показатель «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» для пациентов группы 2 определен 4,0 (3,0; 5,0) балла, для группы 3 – 1,5 (0,5; 2,5) балла ($p \leq 0,05$).

Через 28 дней (визит 3) была достигнута положительная динамика по клиническим проявлениям ОРС у пациентов группы 3: показатель «Ринорея» составил 3,0 [2,0; 4,0] балла для группы 2, и 0,5 (0,0; 1,0) балла для группы 3. Показатель «Кашель» был в пределах 1,0 (1,0; 3,0) балла для группы 2 и 0,0 (0,0; 1,0) для группы 3. Межгрупповая статистическая разница значимая, $p \leq 0,05$.

Через 12 недель (визит 4), несмотря на отмену комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, разница в клинических показателях для групп исследования продолжала быть значимой. Так, у пациентов группы 2 показатель «Отёк слизистой оболочки полости носа» составил 5,0 (3,0; 6,0) баллов, для группы 3 – 0,5 (0,0; 1,0) баллов, а выраженность ринореи была в пределах 3,0 (2,0; 4,0) баллов для группы 2, и 0,0 (0,0; 1,0) баллов для группы 3 ($p \leq 0,05$).

Выраженная положительная динамика в группе 3 обусловлена продолжающимся, даже после его отмены, противовоспалительным, антибактериальным и иммуномодулирующим действием комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, который применялся сублингвально, по 1 таблетке 3 раза в день в течении 28 дней с момента развития эпизода ОРС. Нарастание клинических проявлений ОРС в группе 2, вероятнее всего, связано с реакцией слизистой оболочки ВДП на контакт с инфекционными агентами в детских учреждениях, что подтверждается отрицательной динамикой показателей ПАРМ у часто болеющих пациентов группы 2.

При оценке дыхательной функции носа отмечено, что показатель «Суммарный объемный поток» у пациентов группы 2 на 7 день (визит 2), составляет 489,4 (401,2; 597,4) см³/сек, и остаётся без динамики на 28 день (визит 3) и 12 неделю (визит 4) наблюдений.

В группе 3 на 7 день (визит 2) терапии показатель «Суммарный объемный поток» составил 511,0 (455,0; 602,0) см³/сек, с выраженной тенденцией к увеличению на 28 день (визит 3) и 12 неделю (визит 4) наблюдений до 620,0 (515,0; 710,0) см³/сек, что статистически значимо больше, чем в группе 2 ($p \leq 0,05$).

Показатель «Суммарное сопротивление» находится в обратной пропорциональной зависимости от показателя «Суммарный объемный поток».

Через 7 дней (визит 2) показатель СС были сравнимы, так для группы 2 составил 0,40 (0,25; 0,50) Па/см³/сек, а для группы 3 – 0,30 (0,20; 0,49) Па/см³/сек ($p \geq 0,05$).

Однако, через 28 дней (визит 3) наблюдается статистически значимая межгрупповая разница по показателю СС: для группы 2 – 0,89 (0,71; 1,07) Па/см³/сек и 0,35 (0,29; 0,41) Па/см³/сек для группы 3, что подтверждает значимо лучший эффект от применения у пациентов группы 3 предложенной нами стартовой терапии ОРС ($p \leq 0,05$).

Через 12 недель (визит 4), несмотря на прекращение приема комплексного гомеопатического препарата Циннабсин еще на 28 день (согласно инструкции по применению препарата), сохраняются достоверно лучшие результаты по показателю СС – 0,3 (0,29; 0,32) Па/см³/сек и СОП – 620,4 (597,2; 640,9) см³/сек для группы 3 ($p \leq 0,05$).

Оценка состояния глоточной миндалины проводилась на 7 сутки (визит 2), после завершения острого периода заболевания. Пациентам группы 2 и группы 3 проводилось эндоскопическое исследование носоглотки.

Было выявлено, что из 150 пациентов трёх групп у 30 (20%) человек глоточная миндалина была удалена: у 9 (6%) пациентов группы 1, 11 (7%) пациентов группы 2 и у 10 (7%) пациентов группы 3.

Было проведено сравнение состояния глоточной миндалины у пациентов, которые получали в качестве стартовой терапии гипертонический раствор морской воды в монотерапии (группа 2) и в комбинации его с пролонгированным применением комплексного гомеопатического препарата Циннабсин (группа 3).

В силу своей иммунной активности глоточная миндалина в условиях частого рецидива острого воспаления не только может сохранять, но и усиливать выраженность гипертрофии. Последнее является безусловным фактором для обструкции носового дыхания, фоном для повторных заболеваний не только околоносовых пазух, но и среднего уха. Уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины является показателем эффективности проводимой терапии.

У детей группы 2 и группы 3 на 7 день исследования (визит 2) наблюдалась следующая картина распределения по степени гипертрофии глоточной миндалины: у 7 (19%) пациентов группы 2, у 9 (23%) пациентов группы 3 глоточная миндалина имела размеры, соответствующие I степени. В группе 2 у 24 (61%) детей определялось увеличение глоточной миндалины II степени, а у 8 (20%) пациентов – III степени. В группе 3 у 12 (23%) пациентов отмечены размеры глоточной миндалины, соответствующие I степени гипертрофии, у 29 (59%) пациентов выявлена гипертрофия глоточной миндалины II степени, у 9 (18%) – увеличение глоточной миндалины III степени. Межгрупповой статистической разницы на 7 день (визит 2) терапии по степени выраженности гипертрофии глоточной миндалины не было ($p \leq 0,05$).

На фоне проводимой терапии, через 28 дней (визит 3) в группе 2 наблюдается увеличение числа детей с гипертрофией глоточной миндалины I степени на 2 (5%) пациента, а в группе 3 количество пациентов с гипертрофией глоточной миндалины I степени увеличилось на 7 (13%) человек ($p \leq 0,05$). Отмечено снижение количества пациентов с гипертрофией глоточной миндалины II и III степени в группах. Так, в группе 2 количество пациентов с ГГМ II степени снизилось на 1 (2%) ребенка, в группе 3 на 4 (7%) ребенка. Уменьшение количества пациентов с ГГМ III степени в группе 2 произошло на 2 (3%) человека, а в группе 3 на 3 (6%) человека, т.е. выявлена статистически значимая

разница в группах сравнения по увеличению количества пациентов с ГГМ I степени и уменьшению количества пациентов с ГГМ II и III степени. Вышеизложенное свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии комплексного гомеопатического препарата Циннабсин, который пациенты получали все 28 дней наблюдения.

В результате лечения у пациентов группы 2 к 12 неделе (визит 4) отмечена тенденция к увеличению числа пациентов с гипертрофией глоточной миндалины II и III степени с 29 (58%) до 30 (60%) и с 9 (18%) до 10 (19%) человек соответственно. Уменьшалось количество пациентов группы 2, у которых была гипертрофия глоточной миндалины I степени с 12 (24%) до 10 (21%) человек. Показатели распределения степени гипертрофии глоточной миндалины в группе 2 стали сопоставимы с данными показателями пациентов этой же группы на 7 день лечения (визит 2), что говорит об отсутствии тенденции к уменьшению степени гипертрофии глоточной миндалины и воспаления слизистой оболочки полости носоглотки за период наблюдения ($p \geq 0,05$).

Через 12 недель наблюдения (визит 4), несмотря на отсутствие лечения в течении 8 недель, сохраняется тенденция к уменьшению числа пациентов в группе 3 с гипертрофией глоточной миндалины III степени с 6 (12%) до 3 (6 %) человек, а также к увеличению количества детей с гипертрофией глоточной миндалины I степени с 18 (36%) до 20 (40%) и II степени с 26 (52%) до 27 (54%). Были отмечены межгрупповые различия в состоянии глоточной миндалины между группой 2 и группой 3, с наиболее положительной динамикой для пациентов группы 3, $p \leq 0,05$.

Предложенная стартовая терапия ОРС с включением в схему лечения комплексного гомеопатического препарата с многоуровневым влиянием на основные звенья воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа, применяемые непосредственно сублингвально, с интенсивным применением в остром периоде и поддерживающей терапией до 28 дней, в сочетании с интраназальной терапией гипертоническими растворами морской воды, не только быстро купируют основные симптомы ОРС, но и способствуют закреплению

полученных результатов. Стартовая терапия ОРС у часто болеющих детей группы 3 показала значительно лучшие результаты клинического течения заболевания в сравнении с результатами в других группах с примененной топической монотерапией, что также отражалось на состоянии глоточной миндалины, снижении частоты рецидивов ОРС, объективном улучшении носового дыхания. Все эти данные указывают на то, что терапия ОРС на фоне ОРВИ у детей должна быть направлена не только на быстрое, но кратковременное восстановление носового дыхания, как это бывает при применении интраназальных деконгестантов. Необходимо включать в схему терапии препараты, обладающие противоотёчным, муколитическим и противовоспалительным действиями, способными уменьшить клинические проявления ОРС, ускорить выздоровления с нормализацией функционального состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей и глоточной миндалины, предотвратить рецидивирующее течение заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Гипертонический раствор морской воды обладает противоотёчным действием, которое проявляется постепенно, через 1 час после применения происходит увеличение СОП на $126,2 \pm 38,4$ см³/сек, снижение СС 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 суммарного сопротивления в 1,2 раза (с $1,28 \pm 0,16$ Па/см³/сек до $1,05 \pm 0,1$ Па/см³/сек,) и увеличении суммарного объемного потока 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 ПАРМ и отмечена стойкая положительная динамика к 7 суткам: в группе 1 СОП= $310,5 \pm 37,4$ см³/сек , СС= $1,06 \pm 0,3$ Па/см³/сек,; в группе 2 СОП= $489,4 \pm 61,8$ см³/сек, СС= $0,40 \pm 0,1$ 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 ускорении ЧБР 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 ОРС в качестве альтернативы α -адреномиметикам.

3. Предложенный метод стартовой терапии острого риносинусита, включающий местное применение гипертонического раствора морской воды и пероральное применение комплексного гомеопатического препарата (Циннабсин) способствует восстановлению слизистой оболочки полости носа, выражающееся в улучшении показателей риноманометрии и мукоцилиарной активности мерцательного эпителия. Через 24 часа от начала терапии отмечалось: увеличение

СОП до $412,9 \pm 108,3$ см³/сек и снижение СС до $0,78 \pm 0,2$ Па/ см³/сек (с положительной динамикой к 7 дню, СОП до $511,0 \pm 94,6$ см³/сек, СС до $0,30 \pm 0,1$ Па/ см³/сек ($p \leq 0,05$)), а также улучшение показателя ЧБР 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 ОРС 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 ОРС лёгкой степени у часто болеющих детей, включающее гипертонический раствор морской воды интраназально и гомеопатический препарат Циннабсин может быть рекомендовано для использования в практике ЛОР – врача, врача педиатра, врача инфекциониста, врача общей практики.

Приложение 1

Инструкция по заполнению дневника пациента

(для родителей/представителей ребенка, участвующего в исследовании)

Дневник имеет вид таблицы (2 таблицы, каждая из которых расположена на 1 странице). Раздел «КОД», расположенный вверху каждой страницы, заполняется врачом.

Левый столбец таблицы содержит перечисление различных характеристик, которые позволяют оценить состояние здоровья ребенка, а остальные 7 столбцов содержат пустые ячейки, которые подлежат заполнению родителем (соответствуют первым 7 дням наблюдения – на 1-й странице и дням наблюдения/лечения с 8-го по 14-й – на 2-й странице). Первые две строки содержат информацию, касающуюся времени заполнения: Дата (заполняется родителем), День лечения (заполнен исходно).

3-я строка нужна для записи результатов утреннего измерения температуры тела. Пожалуйста, проводите измерение температуры тела примерно в одно и то же время суток утром, одним и тем же термометром и с одной и той же продолжительностью измерения в течение всего наблюдения/лечения).

Остальные строки необходимо заполнять, делая отметки в строках, в которых описаны жалобы, которые имеются у Вашего ребенка на момент заполнения дневника. Используйте, пожалуйста, варианты оценок, которые предлагаются для соответствующей характеристики. Например, если заложенность носа отсутствует, то используйте оценку «0», если кашель выражен сильно – используйте оценку «3». Следует учитывать, что дети редко могут определить и подробно

описать, что и как у них болит, поэтому, Ваша оценка будет во многом зависеть от Вашего восприятия состояния ребенка. Делайте отметки только в тех строках, в которых имеется точное описание жалоб Вашего ребенка.

Несколько последних строк выделено для того, чтобы отмечать прием препаратов, которые назначены врачом для лечения данного заболевания Вашего ребенка (список препаратов заполняется врачом). Для того, чтобы результаты исследования, в котором Вы и Ваш ребенок принимает участие, были максимально наглядными и полными, большая просьба – отнеситесь внимательно к заполнению и тех пунктов, которые отражают состояние Вашего ребенка и к пунктам, отражающим реальный прием препаратов Вашим ребенком.

На третьем визите передайте, пожалуйста, заполненный дневник врачу Вашего ребенка.

При проведении телефонного разговора с врачом-исследователем (примерно через 3 недели после начала исследования), он задаст Вам несколько вопросов, ответы на которые помогут получить информацию относительно состояния здоровья Вашего ребенка: каково общее состояние ребенка, сохраняется ли (или не появилась ли вновь) повышенная температура тела, имеются ли и насколько выражены кашель, гнусавость голоса, дышит ли ребенок через нос и насколько выражено нарушение носового дыхания, имеется ли отделяемое из носа (из наружных носовых ходов или, напротив, ребенок вынужден постоянно втягивать их в себя на вдохе и проглатывать), прозрачные ли эти выделения, жидкие или густые, имеют ли цвет или прозрачны, наконец, имеется ли жалобы на боль или неприятные ощущения в области головы/лица или вообще любые другие жалобы.

Приложение 2

(приводится первая из двух идентичных страниц)

Дневник пациента, получающего лечение по поводу острого риносинусита

(заполняется родителями)

Дневник выраженности жалоб – симптомов заболевания (дни лечения 1-7)

1. Дата	___/___/20__ г	___/___/2019 г	___/___/2019 г				
2. День лечения	1	2	3	4	5	6	7
3. Температура (утреннее измерение) в подмышечной впадине							
4. Самочувствие (0 – хорошее, 1 – снижено, 2 – плохое, 3 – очень плохое)							
5. Головная боль (0 – нет, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная)							
6. Боль / давление в области лица (0 – нет, 1 – слабо, 2 – умеренно, 3 – сильно)							

7. Выраженность кашля (0 – нет 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – сильный)							
8. Гнусавость голоса (0 – нет, 1 – есть)							
9. Заложенность носа (0 – нет, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная)							
10. Выделения из носа (0 – нет, 1 – слабые, 2 – умеренные, 3 – сильные)							
11. Описание выделений (1 – прозрачные, 2 – непрозрачные, 3 – кровянистые)							
Отметки о приеме лекарственных препаратов, назначенных врачом (ВНИМАНИЕ! список вносится врачом)							
Ринонорм 0,1%; капли или спрей (нужное обвести) по схеме: _____ (вписать схему)	<input type="checkbox"/> утро						
	<input type="checkbox"/> день						
	<input type="checkbox"/> вечер						
Циннабсин по схеме: _____							

Список литературы

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 634 с. – ISBN 978-5-9704-2101-7.
2. Альбицкий, В. Ю. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1986. – 181 с.
3. Бабаян, М. Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей / М. Л. Бабаян // Медицинский совет. – 2014. – № 14. – С. 11–13.
4. Безшапочный, С. Б. Применение препарата Циннабсин для лечения больных риносинуситом / С. Б. Безшапочный, О. Г. Подовжный, В. В. Лобурец // Ринология. – 2006. – № 2. – С. 24–29.
5. Богомильский, М.Р. Болезни уха, горла, носа при ОРЗ у детей. / М. Р. Богомильский, Е. Ю. Радциг, Е. П. Селькова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 128 с. – ISBN 978-5-9704-3917-3.
6. Богомильский, М.Р. Эффективность гипертонических растворов в лечении неосложнённых риносинуситов у детей / М. Р. Богомильский, Е. Ю. Радциг, Д. В. Шкляр // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 124–129.
7. Быкова, В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей / В.П. Быкова // Российская ринология. – 1993. – № 1. – С. 40–46.
8. Васина, Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток / Л. А. Васина // Российская ринология. – 2008. – № 16 (3). – С. 14–16.
9. Васина, Л. А. Влияние местных сосудосуживающих препаратов на мукоцилиарный транспорт полости носа: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.03 / Васина Лариса Алексеевна. – Москва, 2010. – 22 с.

10. Возможности гомеопатической терапии в лечении инфекционных и аллергических ринитов у детей / Т. И. Гаращенко, Л. И. Ильенко, В. А. Ревякина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – № 11 (6). – С. 45–51.
11. Возможности клинической гомеопатии в лечении и профилактике верхних дыхательных путей (заседание экспертного совета по оториноларингологии, г. Калининград, 14.10.2016 г.) // Российская оториноларингология. – 2016. – № 6 (85). – С. 143–144.
12. Возможности стартовой терапии острых риносинуситов у детей / Т. И. Гаращенко, О. В. Карнеева, А. С. Тулина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 5. – С. 61–67.
13. Волков, А. Г. Эффективность препарата синупрет в лечении острого риносинусита у детей / А. Г. Волков, Н. В. Бойко // Материалы I Петербургского Форума оториноларингологов России, 17 – 18 апреля 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – Т. 2. – С. 25–29.
14. Гаращенко, Т.И. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух / Т. И. Гаращенко // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 9, № 19. – С. 806–808.
15. Гаращенко, Т.И. Обоснование возможностей применения комплексных гомеопатических препаратов в лечении аллергических ринитов у детей / Т. И. Гаращенко // Детская оториноларингология. – 2012. – № 2. – С. 31–37.
16. Гаращенко, Т.И. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР–органов / Т. И. Гаращенко // Российская оториноларингология. – 2008. – № 5. – С. 195–199.
17. Гончарова, О.В., Куранов Г.В., Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций и профилактике бактериальных осложнений у часто болеющих детей / О. В. Гончарова, Г. В. Куранов // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 18. – С. 1183–1186.

18. Гуляева, Л. В. Проблема заложенности носа в педиатрической практике / Л. В. Гуляева, Е. Л. Баньковская, В. В. Муранова // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2013. – № 3. – С. 62–63.
19. Гуляева, Л. В. Роль мукомодификаторов в неинвазивных методах лечения бактериальных риносинуситов у детей / Л. В. Гуляева // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2012. – № 5. – С. 44–46.
20. Гуревич, К. Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств / К. Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 2–5.
21. Дарманиян, А. С. Современные стандарты диагностики и лечения острых риносинуситов у детей / А. С. Дарманиян, Д. П. Поляков // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, № 6. – С. 23–30.
22. Денисова, А. Р. Роль ирригационных солевых растворов в терапии ринитов у детей // А. Р. Денисова, И. А. Дронов, Н. Г. Колосова // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 25. – С. 1846–1849.
23. Десятова, Л.Ф. Реаферон–ЕС–Липинт в лечении ОРВИ у детей раннего возраста / Л. Ф. Десятова, З. А. Маевская, С. Н. Таргонский [и др.] // Поликлиника. – 2008. – № 6. – С. 46–48.
24. Диагностика и лечение острых риносинуситов в детском возрасте / А. И. Крюков, А. Ю. Ивойлов, В. Р. Панина [и др.] // Фармакологические и физические методы в оториноларингологии: тез. докл. X науч.-практ. конф., 24–25 мая 2012 г. – Москва, 2012. – С. 34–35.
25. Дополнительное лечение распространённых заболеваний и состояний растительными и гомеопатическими лекарственными средствами: Методические рекомендации. – Москва, 2021. – 204 с.
26. Еременко, Ю.Е. Применение гипертонических растворов морской воды в лечении пациентов с острым риносинуситом / Ю. Е. Еременко // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 190–197.

27. Ермолина, Г.Б. Особенности микрофлоры дыхательных путей при различных респираторных заболеваниях / Г. Б. Ермолина, Е. В. Беляева, Г. К. Дегтева [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2004. – №1. – С. 106–109.
28. Залыгина, Л. В. Вирусный риносинусит у детей: этиология, эпидемиология, тактика ведения пациента / Л. В. Залыгина, Е. Ю. Радциг, О. Б. Миронова // Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии: тез. докл. XIV науч.-практ. конф. 19–20 мая 2016 г. – Москва, 2016. – С. 55–56.
29. Заплатников, А. Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей / А. Л. Заплатников // Лечащий врач. – 2006. – № 9. – С. 50–56.
30. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник / Росстат. – Москва, 2017 – 170 с. – ISBN 978-5-89476-448-1.
31. Золотова, А. В. Современные особенности течения острого риносинусита у детей / А. В. Золотова, В. М. Свистушкин // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 11. – С. 90–93.
32. Иванов, О. В. Доверительные интервалы. Проверка гипотез. Методы и их применения / О. В. Иванов // Статистика: учебный курс для социологов и менеджеров / О. В. Иванов. – М.: Изд-во МГУ, 2005. – 187 с.
33. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия / Е. В. Образцова, Л. В. Осидак, Е. Г. Головачева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8. – С. 22–26.
34. Карпищенко, С. А. Клинический подход к выбору топических деконгестантов в детской оториноларингологической практике / С. А. Карпищенко, О. Е. Верещагина, Е. О. Теплова // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 168–172.
35. Карпова, Е. П. Возможности Миртола стандартизированного в терапии острого риносинусита у детей / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, №1. – С. 47–50.

36. Карпова, Е. П. Возможности миртола стандартизированного в терапии острого риносинусита у детей / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов, М. П. Емельянова // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 1. – С. 47–50.
37. Карпова, Е. П. Лечебная тактика при обострении хронического аденоидита у детей / Е. П. Карпова, М. П. Божатова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 85–87.
38. Карпова, Е. П. Назальные деконгестанты и средства ирригационной терапии в комплексном лечении вирусно – бактериальных риносинуситов у детей / Е. П. Карпова, А. Л. Заплатников, Е. Е. Вагина // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 117–122.
39. Карпова, Е. П. О безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов // Российская ринология. – 2014. – № 1. – С. 12–14.
40. Карпова, Е. П. Особенности терапии острых инфекционно–воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей и подростков / Е. П. Карпова, Е. Е. Вагина, Г. В. Бочоришвили // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 166–167.
41. Карпова, Е. П. Острый и обострение хронического аденоидита у детей / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов, Е. Е. Божатова // Педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 10–15.
42. Карпова, Е. П. Стандартизированные фитопрепараты в терапии острых риносинуситов у детей / Е. П. Карпова, М. П. Емельянова, Д. А. Тулупов // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 98–102.
43. Карпова, Е. П. Особенности антибактериальной терапии острого риносинусита у детей с хроническим аденоидитом / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 116–119.
44. Коленова, И. Е. Новые возможности сочетанного использования низкочастотного ультразвука и струйного орошения / И. Е. Коленова // Поликлиника. – 2007. – № 4. – С. 8–9.

45. Котов, Р. В. Современный подход к лечению острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей / Р. В. Котов, И. В. Рахманова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 107–110.
46. Лесиовская, Е. Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии: учебное пособие / Е. Е. Лесиовская, Л. В. Пастушенков. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР–МЕД, 2003. – 592 с. – ISBN 5-9231-0266-8.
47. Лиманский, С. С. Диагностика и лечение риносинусита у детей / С. С. Лиманский, О. В. Кондрашова, О. Л. Шуюпова // Материалы I Петербургского Форума оториноларингологов России, 17–18 апреля 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – Т. 2. – С. 65–68.
48. Лопатин, А. С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа. – 2-е изд. – М.: ЛитТерра, 2022. – 528 с. – ISBN 978-5-4235-0335-2.
49. Лопатин, А. С. Антибиотикотерапия острых воспалительных заболеваний околоносовых пазух / А.С. Лопатин // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 1–8.
50. Малыгина, Л. В. Рациональность применения системных антибактериальных препаратов в лечении различных форм синусита у детей / Л. В. Малыгина, Е. Ю. Радциг // Материалы IV Петербургского Форума оториноларингологов России, 21–23 апреля 2015 г. – Санкт-Петербург, 2015. – С.87–88.
51. Место назальных деконгестантов в лечении острых инфекционных синуситов у детей / А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова, Л. Л. Петренко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2018. – № 13 (7). – С. 691–697.
52. Мирзабекян, Е.В. Эффективность и безопасность ирригационно–эллиминационной терапии при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей: дис. канд. мед. наук: 14.01.03 / Мирзабекян Екатерина Вячеславовна. – Москва, 2017. – 124 с.
53. Мокроносова, М. А. Ирригационная терапия полости носа с позиций доказательной медицины // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (20). – С. 142–146.

54. Новое об этиологии верхнечелюстного синусита у детей / Л. В. Малыгина, Е. Ю. Радциг, А. С. Лапицкая [и др.]. // Фармакологические и физические методы в оториноларингологии: тез. докл. X науч.-практ. конф., 27–28 мая 2015 г. – Москва, 2015. – С. 49–50.
55. О безопасности применения назальных деконгестантов в педиатрической практике / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов, М. П. Воробьева [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – № 2. С. 46–50.
56. Озерская, И. В. Морфо - функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом: дис. канд. мед. наук: 14.01.08 / Озерская Ирина Владимировна. – Москва, 2018. – 135 с.
57. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра: пособие для врачей / Н. А. Коровина, Л. А. Заплатников, И. Н. Захарова [и др.]; под ред. Н. А. Коровиной, Л. А. Заплатникова. – М.: РМАПО, 2004. – С. 1–45.
58. Острый синусит. Клинические рекомендации: Одобрено Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации: Разработчик – Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов: Год утверждения 2021. – Москва. – URL:
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2?ysclid=lflagdbjks754409953 (23.03.23)
59. Официальная документация к библиотеке Python. – URL:
https://www.statsmodels.org/stable/generated/statsmodels.stats.proportion.proportion_confint.html, (дата обращения: 03.01.2023).
60. Пискунов, Г. З. Опыт применения Циннабсина в лечении острого и хронического синусита / Г. З. Пискунов // Российская ринология. – 1998. – № 2. – С. 40.
61. Поляков, Д. П. Возможности применения интраназальных глюкокортикостероидов в современной оториноларингологической практике / Д. П. Поляков // Доктор.Ру. – 2010. – № 6 (67). – С. 16–21.

62. Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, А. Ю. Ивойлов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 19. – С. 1357–1359.
63. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Х. Т. Абдулкеримов, Т. И. Гаращенко, В. И. Кошель [и др.]; под ред. С.В. Рязанцева. – СПб: Полифорум Групп, 2014. – 39 с. 74
64. Противовирусная терапия ОРВИ у детей / Ф. И. Ершов, С. С. Григорян, Т. Г. Орлова [и др.] // Детские инфекции. – 2006. – №3. – С. 56–61.
65. Пшеничная, Е.В. Деконгестанты и их побочные действия в лечении острого ринита у детей (клинический пример) / Е. В. Пшеничная, А. П. Дудчак, Н. А. Усенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 3 (74). – С. 50–53.
66. Радциг, Е. Ю. О возможности монотерапии ринита различной этиологии / Е. Ю. Радциг, Т. И. Гаращенко, М. Р. Богомильский // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 1. – С. 65–67.
67. Радциг, Е. Ю. Эффективность комбинации ксилометазолина и морской воды в амбулаторной практике врача – педиатра и оториноларинголога / Е. Ю. Радциг, Н. В. Ермилова // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 101–106.
68. Риниты у детей: современные аспекты диагностики и лечения / Е. А. Вишнёва, Л. С. Намазова–Баранова, Л. Р. Селимзянова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 149–157.
69. Роль респираторных вирусов в этиологии риносинусита у детей / Е. Ю. Радциг, Е. П. Селькова, Л. В. Малыгина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2014. – № 6. – С. 39–40.
70. Самсыгина, Г. А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 137–147.
71. Современные тенденции и проблемы безопасности применения деконгестантов в детском возрасте. Резолюция совета экспертов / О. В. Карнеева, Т. И. Гаращенко, Е. П. Карпова [и др.] // Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum). – 2018. – № 1. – С. 32–35.

72. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей / А. Б. Малахов, М. Д. Шахназарова, И. М. Фарбер [и др.] // Лечебное дело. – 2016. – № 2. – С. 22–27.
73. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. – М.: Изд-во «Медком-Про», 2022. – 203 с. – ISBN 978-5-6047563-0-0.
74. Титарова, Л. С. Применение фитопрепаратов в комплексной терапии острых риносинуситов у детей / Л. С. Титарова, Д. П. Поляков // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 145–149.
75. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита / А. С. Лопатин, А. Ю. Овчинников, В. М. Свистушкин [и др.] // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 123–126.
76. Тулупов, Д.А. Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой ринологической патологии у детей / Д. А. Тулупов, Е. П. Карпова // Медицинский совет. – 2021. – № 1. – С. 67–70.
77. Учайкин, В. Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей: пособие для врачей / В.Ф. Учайкин. – М.: РГМУ, 2001. – 16 с.
78. Шиленкова, В. В. Мукоцилиарный транспорт и частота биения ресничек слизистой оболочки носа у детей в норме и при острых риносинуситах / В. В. Шиленкова // Российская ринология. – 2011. – № 2. – С. 51.
79. Шиленкова, В. В. О некоторых функциях полости носа у детей / В. В. Шиленкова // Детская оториноларингология. – 2013. – № 2. – С. 23–26.
80. Шиленкова, В. В. Функциональные параметры полости носа у детей в норме и при острых риносинуситах / В. В. Шиленкова // Материалы XVIII съезда оториноларингологов России, 26–28 апреля 2011 г. – Санкт-Петербург. – 2011. – Т. 1. – С. 423–425.
81. Шиленкова, В. В. Медикаментозный ринит вопросы и ответы / В. В. Шиленкова // Медицинский совет. – 2017. – № 8. – С.112–115.

82. Шиленкова, В. В. Острые и рецидивирующие синуситы у детей (диагностика и лечение): дис. д-ра мед. наук: 14.01.03 / Шиленкова Виктория Викторовна; Москва, 2008. – 344 с.
83. Яковлев С. В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике // Вестник практического врача (Спецвыпуск). – 2016. – № 1.– С. 2–4. 41
84. Яковлев, С. В. Рациональное применение антимикробных средств в амбулаторной практике врачей: учебное пособие / С. В. Яковлев. – 2018. – URL: https://antimicrob.net/wpcontent/uploads/Alliance_workbook_2018c.pdf?ysclid=lf1bmc_bmy1511680521 (дата обращения: 23.03.2023)
85. Achilles, N. Nasal Saline Irrigations for the Symptoms of Acute and Chronic Rhinosinusitis / N. Achilles, R. Mösges // Current Allergy and Asthma Reports. – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 229–235.
86. Acute bacterial rhinosinusitis and its complications in our pediatric otolaryngological department between 1997 and 2006 / M. Sultész, Z. Csákányi, T. Majoros [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2009. – Vol. 73, № 11. P. 1507–1512.
87. Acute rhinosinusitis in immunosuppressed children: diagnostic and therapeutic management / A. Ritter, S. Fischer, E. Yaniv [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 80–86.
88. Akute bronchitis: nutzen von Sinupret. Vergleichende anwendungsbeobachtung gegenüber vergleichbaren expektoranzien bei 3187 patienten / E. Ernst, R. W. März, C. Siedler // Fortschritte der Medizin. – 1997. – Vol. 115, № 11. – P. 52–53.
89. Allergic rhinitis and the common cold – high cost to society / J. Hellgren, A. Cervin, S. Nordling, A. Bergman [et al.] // Allergy. – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 776–783.
90. Alternative therapies for sinusitis and rhinitis: a systematic review utilizing a modified Delphi method / A. W. Wu, J. D. Gettelfinger, J. Y. Ting [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2020. Vol. 10, № 4. – P. 496–504.

91. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data / J. Young, A. De Sutter, D. Merenstein [et al.] // *Lancet*. – 2008. – № 371. – P. 908–914.
92. Antimicrobial activity of aurein 2.5 against yeasts / S. R. Dennison, F. Harris, L.H.G. Morton [et al.] // *FEMS Microbiology Letters*. – 2013. – Vol. 346, № 2. – P. 140–145.
93. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials / K. Linde, N. Clausius, G. Ramirez [et al.] // *Lancet*. – 1997. – № 350. – P. 834–843.
94. ArhiSi II study group. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis / R. Jund, M. Mondigler, H. Steindl [et al.] // *Rhinology*. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 417–426.
95. Bachmann, G. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease / G. Bachmann, G. Hommel, O. Michel // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2000. – № 257. – P. 537–541.
96. Bacterial biofilms: a diagnostic and therapeutic challenge / C. A. Fux, P. Stoodley, L. Hall-Stoodley [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. – 2003. – № 1. – P. 667–683.
97. Badr, D. T. Pediatric rhinosinusitis / D. T. Badr, J. M. Gaffin, W. Phipatanakul // *Current Treatment Options in Allergy*. – 2016. – Vol. 3, № 3. – P. 268–281.
98. Berger, T. Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract / T. Berger // *MMW – Fortschritte der Medizin*. – 2008. – Vol. 150, Suppl. 2. – P. 85–90.
99. Biofilm formation induces C3a release and protects *Staphylococcus epidermidis* from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing / S. A. Kristian, T. A. Birkenstock, U. Sauder [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 197, № 7. – P. 1028–1035.
100. Chirico, G. Nasal congestion in infants and children: a literature review on efficacy and safety of non-pharmacological treatments / G. Chirico, G. Quartarone, P. Mallefet // *Minerva pediatrics*. – 2014. – Vol. 66, №6. – P. 549–57.

101. Clement, P. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry / P. Clement, F. Gordts // *Rhinology*. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 169–179.
102. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children / J. Veskitkul, P. Vichyanond, P. Pacharn [et al.] // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 276–280.
103. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis / R. Jund, M. Mondigler, H. Steindl [et al.] // *Rhinology*. – 2012. – № 50. – P. 417–426.
104. Combination preparation in the treatment of feverish upper respiratory tract infections: an international randomized controlled trial / M. Thinesse-Mallwitz, V. Maidannyk, T. Keller [et al.] // *Forschende Komplementärmedizin*. – 2015. – № 22. – P. 163–170.
105. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI / M. Caenen, K. Hamels, P. Deron, [et al.] // *Rhinology*. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 205–209.
106. Corticosteroids for the common cold (Review) / G. Hayward, M. J. Thompson, R. Perera, C. B. [et al.] // *The Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2015. – Iss.10, Art. № CD008116.
107. Cronin, M. J. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review / M. J. Cronin, S. Khan, S. Saeed // *Archives of Disease in Childhood*. – 2013. – Vol. 98, № 4. – P. 299–303.
108. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis / L. Martinez Campos, R. Albañil Ballesteros, J. de la Flor Bru [et al.] // *Revista Pediatría de Atención Primaria*. – 2013. – Vol. 15, № 59. – P. 203–218.
109. Echinacea for preventing and treating the common cold (Review) / Marlies Karsch-Völk, Bruce Barrett, David Kiefer [et al.] // *The Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2014. – Iss.2, Art. № CD000530.
110. Effectiveness and safety of a homeopathic medicinal product in pediatric upper respiratory tract infections with fever. A randomized Controlled Trial / R. Van Haselen, M. Thinesse-Mallwitz, V. Maidannyk [et al.] // *Global Pediatric Health*. – 2016. – Vol. 3, № 2333794X16654851.

111. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial / D. Rabago, A. Zgierska, M. Mundt [et al.] // *The Journal of family practice*. – 2002. – Vol. 51, № 12. – P. 1049–1055.
112. Esposito, S. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children / S. Esposito, N. Principi // *Journal of Chemotherapy*. – 2008. – Vol. 20, № 2. – P. 147–157.
113. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / W. J. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58, № S29. – P. 1–464.
114. François, M. Rhinosinusitis in children / M. François // *La Revue du Praticien*. – 2019. – Vol. 69, № 3. – P. 281–284.
115. Friese, K. H. Homeopathy in acute rhinosinusitis: a double - blind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy / K. H. Friese, D. I. Zabalotnyi // *HNO*. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 271–277.
116. Guo, R. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review / R. Guo, P. H. Canter, E. Ernst // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2006. – № 135. – P. 496–506.
117. Harris, F. Sounding the death knell for microbes? / F. Harris, S. R. Dennison, D. A. Phoenix // *Trends in Molecular Medicine*. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 363–367.
118. Harris, F. Using sound for microbial eradication – light at the end of the tunnel / F. Harris, S. R. Dennison, D. A. Phoenix // *FEMS Microbiology Letters*. – 2014. – № 356. – P. 20–22.
119. Khianey R. Is nasal saline irrigation all it is cracked up to be? / R. Khianey, J. Oppenheimer // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2012. – Vol. 109, № 1. P. 20–28.
120. Mah, T.F. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents / T. F. Mah, G. A. O'Toole // *Trends in Microbiology*. – 2001. – Vol. 9, № 1. – P. 34–39.
121. Major symptom score utility index for patients with acute rhinosinusitis / D. A. Revicki, M. K. Margolis, C. L. Thompson [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 99–106.

122. Management of recurrent acute rhinosinusitis: a systematic review / M. Z. Saltagi, B. T. Comer, S. Hughes [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 902–909.
123. März, R. W. Profile and effectiveness of a phytogetic combination preparation for treatment of sinusitis / R. W. März, C. Ismail, M. A. Popp // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 1999. – Vol. 149, № 8-10. – P. 202–208.
124. Meltzer, E. O. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo / E. O. Meltzer, C. Bachert, H. Staudinger // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2005. – № 116. – P. 1289–1295.
125. Metelmann, H. Antiviral action of a homeopathic medication / H. Metelmann, B. Glatthaar-Saalmueler // *Biomedical therapy*. – 2000. – Vol. 18, № 1. – P. 160–164.
126. Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosinusitis / C. Bachert, M. Mondigler, H. Steindl [et al.] // *HNO : 84th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, 2013, May 8-12, Nuremberg*. – 2013.
127. Nasal decongestants for the common cold (Protocol) / S. H. Ta'i, K. A. M. Ferguson, H. K. Singh [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Iss. 2, Art. № CD009612.
128. Nasal douching in acute rhinosinusitis / T. Hildenbrand, R. Weber, C. Heubach [et al.] // *Laryngorhinootologie*. – 2011. – Vol. 90, № 6. – P. 346–351.
129. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis / A. Ragab, T. Farahat, Gh. Al-Hendawy [et al.] // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2015. – Vol. 79, № 12. – P. 2178-2186.
130. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections / A. Timmer, J. Günther, G. Rücker [et al.] // *The Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2008. – Iss.3, Art. № CD006323.

131. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. an immune barrier hypothesis / R. C. Kern, D. B. Conley, W. Walsh [et al.] // *American Journal of Rhinology*. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 549–559.
132. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis / D. Passali, J. Cambi, F. M. Passali [et al.] // *ACTA Otorhinolaryngologica Italica*. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 1–8.
133. Pietraś, A. Acute rhinosinusitis in children with inhalant allergies / A. Pietraś, G. Mielnik-Niedzielska. – 2022. – Vol. 9, № 6. – P. 836.
134. Review of systemic antibiotic treatments in children with rhinosinusitis / S. Torretta, L. Drago, P. Marchisio // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 1162.
135. Rhinosinusitis: evidence and experience / W. T. Anselmo-Lima, E. Sakano, E. Tamashiro [et al.] // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2015. – Vol. 81, № 1. – P. 8–18.
136. Robertson, T. Fluorescein Derivatives in Intravital Fluorescence Imaging / T. Robertson, F. Bunel, M. Roberts // *Cells*. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 591–606.
137. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections (Review) / D. King, B. Mitchell, C. P. Williams [et al.] // *The Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2015. – Iss. 4, Art. № CD006821.
138. Shaikh, N. Wald E. R. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children (Review) / N. Shaikh, E. R. Wald // *The Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2014. – Iss.10, Art. № CD007909.
139. Specific antibody deficiency with normal immunoglobulin concentration in children with recurrent respiratory infections / A. Quezada, X. Norambuena, J. Inostroza [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 292-297.
140. Staphylococcal biofilm exopolysaccharide protects against *Caenorhabditis elegans* immune defenses / J. Begun, J. M. Gaiani, H. Rohde [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 527–540.

141. Strategies to potentiate antibiobacterial photoinactivation by overcoming resistant phenotypes / D. M. Vera, M. H. Haynes, A. R. Ball [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology*. – 2012. – Vol. 88, № 3. – P. 499–511.
142. Systematic review of clinical data with BNO 101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis / J. Melzer, R. Saller, A. Schapowal [et al.] // *Forschende Komplementärmedizin*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 78–87.
143. Tavaverner, D. Nasal decongestants for the common cold (Review) / D. Tavaverner, J. Latte // *The Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2009. – Iss. 2, Art. № CD001953.
144. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention / I. Roca, M. Akova, F. Baquero [et al.] // *New Microbes and New Infections*. – 2015. – № 6. – P. 22–29.
145. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, Molecular diagnostics and biofilm detection / S. Boase, A. Foreman, E. Cleland [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2013. – №. 13. – P. 210.
146. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport und ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures / J. L. Kreindler, B. Chen, Y. Kreitmann [et al.] // *American Journal of Rhinology and Allergy*. – 2012. – № 26. – P. 439–443.
147. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis / S. Tesche, F. Metternich, U. Sonnemann [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2008. – № 265. – P. 1355–1359.
148. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double – blind, placebo–controlled trial / C. Bachert, A. Schapowal, P. Funk [et al.] // *Rhinology*. – 2009. – № 47. – P. 51–58.
149. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis / D. Shoseyov, H. Bibi, P. Shai [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1998. – № 101. – P. 602–605.

150. Tseng, F. H. Chronic and recurrent sinusitis in children, as manifestation of immune dysfunction and atopic background / F. H. Tseng, M. Newman, C. H. Song // *Advances in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 69, № 1. – P. 75–93.
151. Wagner, H. *Phytotherapie. Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika* / H. Wagner, M. Wiesenauer. – Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1995. – ISBN 978-3-80471-581-3.
152. Weiss, J. R. Complementary and integrative treatments / J. R. Weiss, B. Tessema, S. M. Brown // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2013. – Vol. 46, № 3. – P. 295-307.
153. Wustrow, T. P. Naturheilkundliche therapie der akuten otitis media. Eine alternative zum antibiotikaeinsatz / T. P. Wustrow // *HNO*. – 2005. – № 53. – P. 728–734.