

ХУЛУГУРОВА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОГО ЭКССУДАТИВНОГО
СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва–2013

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в Томском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Староха Александр Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор **Чуйкова Кира Игоревна**

Официальные оппоненты:

зав. кафедрой детской оториноларингологии

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор **Карпова Елена Петровна**

зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор **Лепехин Алексей Васильевич**

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Защита состоится «___»_____ 2013 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.059.01 при ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» по адресу: 123182 г. Москва, Волоколамское шоссе, 30/6, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» по адресу: 123182 г. Москва, Волоколамское шоссе, 30/6.

Автореферат разослан «___»_____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук:

И.В. Наумова

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВДП – верхние дыхательные пути

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ДДУ – детское дошкольное учреждение

ИФА – иммуноферментный анализ

КВИ – костно-воздушный интервал

ОАК – общий анализ крови

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

РСВ-инфекция – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

ХЭСО – хронический экссудативный средний отит

ЭСО – экссудативный средний отит

Ig – иммуноглобулин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние годы появилась тенденция к увеличению количества пациентов с негнойными заболеваниями среднего уха, среди которых особое место занимает экссудативный средний отит (ЭСО) (Милешина Н.А. и соавт., 2007; Гаращенко Т.И. и соавт., 2009; Староха А.В. и соавт., 2011; Карнеева О.В., 2012; Williamson I., 2008; Tos M., 1999). По частоте встречаемости заболевание выходит на одно из первых мест среди пациентов детского возраста (Дмитриев Н.С. и соавт., 1996; Тарасова Г.Д., 1999; Савенко И.В. и соавт., 2010). Тугоухость, являющаяся одним из наиболее постоянных симптомов ЭСО, часто становится причиной социальной дезадаптации больных (Загорянская М.Е. и соавт., 2003; Авдеева С.Н., 2006; Paradise J.L. et al., 2000; Antenius J.L., 2007), а у детей ведет к нарушению психозмоционального, речевого и интеллектуального развития (Черкасова Е.А., 2000; McCormick D.P. et al., 2006).

Несмотря на широкую дискуссию в литературе по вопросам этиологии и патогенеза экссудативного отита, до сих пор выявляются различия во взглядах на природу заболевания, а, следовательно, остаются трудности в диагностике, отсутствуют четкие показания к выбору тактики лечения заболевания и, как следствие этого, возрастает риск развития стойкой тугоухости у детей. Установленным фактом являются полиэтиологичность заболевания и зависимость клинической картины от преобладающего фактора (Бурмистрова Т.В., 2004). В настоящее время среди этиологических факторов ЭСО обсуждаются иммунологические (Сватко Л.Г. и соавт., 2001; Книпенберг А.Э., 2008; Щербик Н.В. и соавт., 2011), инфекционные (Стратиева О.В. и соавт., 1998; Coates H. et al., 2008; Massa H.M et al., 2009), аллергические (Дайхес Н.А. и соавт., 2007; Полякова С.Д. и соавт., 2010; Bernstein J.M. et al., 1994; Pelican Z., 2007; Hurst D.S., 2008), генетические (Тихомирова И.А. и соавт., 2006; Post J.C. et al., 2011), а также факторы нарушения вентиляционной функции слуховой трубы (Савенко И.В. и соавт., 2010; Takasaki K. et al., 2000; Ryding M. et al., 2004).

Следует отметить общеизвестный факт роли вирусных инфекций в формировании как острой, так и хронической патологии ЛОР-органов. Наиболее часто эта зависимость прослеживается в детском возрасте и обусловлена наряду с прочим анатомо-физиологическими особенностями ребенка, а также иммуносупрессирующим воздействием вирусного агента, которое гораздо чаще реализуется именно в детском организме вследствие большой уязвимости его иммунной системы (Самарина В.Н. и соавт., 2000; Учайкин В.Ф., 2002; Pollini F. et al., 2010). В настоящее время активно дискутируется вопрос о роли острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в том числе ее рецидивирующих форм как пускового фактора в развитии ЭСО (Shaw C.B. et al., 1995; Chantzi F.M. et al., 1999; Moyse E. Et al., 2000; Pitkaranta A. Et al., 2002). Кроме того, не вызывает сомнений связь заболевания с герпес-вирусными инфекциями, в частности с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), чаще проявляющимися в детском возрасте (Александрова Н.В., 2002; Коленова И.Е. и соавт., 2007; Савенко И.В. и соавт., 2007). Некоторые исследователи полагают, что вирусы могут непосредственно поражать полость среднего уха, вызывая воспалительный ответ, который завершается образованием экссудата в среднем ухе с соответствующей симптоматикой, либо вирусные инфекции могут вызывать дисфункцию слуховой трубы, что приводит к снижению давления в среднем ухе с последующим образованием выпота (Buchman C.A. et al., 2003).

С учетом вышеизложенного можно заключить, что широкое распространение ЭСО и вирусных инфекций у детей делает актуальной проблему решения вопросов ранней диагностики и оптимизации консервативного и хирургического лечения данной патологии, что поможет предупредить развитие стойких поражений слуха у детей.

Цель исследования: изучение особенностей диагностики, клиники и лечения экссудативного среднего отита вирусной этиологии у детей при включении в комплексную терапию противовирусного препарата.

Задачи исследования

1. Изучить частоту обнаружения маркеров Эпштейн-Барр-вирусной инфекции, аденовирусной и респираторно-синцитиально-вирусных инфекций у детей, страдающих экссудативным средним отитом.
2. Изучить клинико-инструментальные данные у детей, страдающих экссудативным средним отитом, ассоциированным с вирусной инфекцией (Эпштейна-Барр, аденовирусной, респираторно-синцитиальной).
3. Изучить эффективность комплексного консервативного лечения экссудативного среднего отита у детей с применением традиционной консервативной терапии и с включением в схему лечения противовирусного препарата интерферона альфа в липосомальной форме.
4. Изучить эффективность традиционного хирургического лечения экссудативного среднего отита в сравнении с хирургическим лечением с включением в схему лечения противовирусного препарата интерферона альфа в липосомальной форме.

Научная новизна исследования

1. В работе впервые получены новые данные о распространенности вирусных инфекций (аденовирусной, респираторно-синцитиальной и Эпштейн-Барр-вирусной инфекции) у детей, страдающих экссудативным средним отитом. Выявлено, что наиболее частым вирусным агентом, определяемым различными методами (ПЦР, ИФА, МФА) у больных экссудативным средним отитом, является вирус Эпштейна-Барр, реже встречаются аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус.
2. Впервые разработана комплексная схема лечения экссудативного среднего отита у детей с пероральным применением препарата интерферона альфа в липосомальной форме (патент РФ №2424821 от 27.07.2011 г.).
3. Впервые выявлено, что применение в комплексном лечении противовирусного препарата интерферона альфа в липосомальной форме приводит к более быстрому и стойкому терапевтическому эффекту, как при консервативном, так и при хирургическом лечении экссудативного среднего

отита, а также сокращению количества рецидивов по сравнению с традиционным методом лечения.

Научно-практическая значимость работы

1. Применение вирусологического обследования в комплексной диагностике экссудативного среднего отита у детей позволяет расширить современные представления об этиологических факторах заболевания.

2. Результаты, полученные при комплексной диагностике экссудативного среднего отита у детей, определяют соответствующие способы лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в схему лечения противовирусного препарата интерферона альфа в липосомальной форме является эффективным и безопасным методом лечения у детей.

3. Результаты исследования расширили спектр методов и дополнили алгоритмы терапии экссудативного среднего отита у детей. Применение новой методики лечения детей с экссудативным средним отитом способствует существенному уменьшению вероятности рецидивов и осложнений заболевания.

Внедрение результатов исследования. Разработанные способ и схема лечения экссудативного среднего отита у детей внедрены в работу клиники Томского филиала ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», а также ЛОР-отделения МЛПМУ «Детская больница № 4» г. Томска. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре оториноларингологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 33 рисунками. Работа состоит из введения, 4 глав собственных наблюдений, обсуждений, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 267 источников, из них 128 отечественных и 139 зарубежных.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 – в журналах, рецензируемых ВАК. Получен патент РФ на способ лечения ЭСО (№2424821 от 31.05.2010 г.).

Апробация диссертационной работы. Основные положения диссертации представлены на межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов «Оториноларингология XXI века: от фундаментальных исследований к новым технологиям диагностики и лечения» (Новосибирск, октябрь 2010 г.), научно-практической конференции молодых ученых-оториноларингологов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов с международным участием «Передовые технологии диагностики и лечения в оториноларингологии» (Томск, март 2011 г.), XVIII съезде оториноларингологов России (Санкт-Петербург, апрель 2011 г.), XII Международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, май 2011 г.), III межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов с международным участием «Учебные и лечебные аспекты оториноларингологии» (Новосибирск, октябрь 2011 г.), Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы вирусных инфекций» (Томск, ноябрь 2011 г.), 4-м Национальном конгрессе аудиологов и 8-м Международном симпозиуме «Современные проблемы физиологии и патологии слуха» (Суздаль, ноябрь 2011 г.), Первом Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, апрель 2012 г.), научно-практической конференции оториноларингологов Сибири «Проблемы современной оториноларингологии: научные и практические аспекты» (Красноярск, июнь 2012 г.), заседаниях Томского областного общества оториноларингологов (2009–2012 гг.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди этиологических факторов, оказывающих влияние на развитие экссудативного среднего отита у детей, существенное значение имеют

Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, аденовирусная, респираторно-синцитиальная вирусные инфекции.

2. Применение противовирусного препарата интерферона альфа в липосомальной форме в комплексном консервативном и хирургическом лечении экссудативного среднего отита у детей способствует сокращению сроков лечения заболевания и количества рецидивов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии (зав. кафедрой – проф. А.В. Староха), на кафедре инфекционных болезней ФПК и ППС (зав. кафедрой – проф. К.И. Чуйкова) ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», в лаборатории вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии Томской области.

Клиническая часть работы выполнена на базе Томского филиала ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» (директор – проф. А.В. Староха).

В основу работы положены результаты исследований, клинических наблюдений и лечения 140 детей (85 мальчиков и 55 девочек), больных ЭСО, в возрасте от 3 до 12 лет в период с 2009 по 2012 годы. В группах преобладали дети до 4 лет.

Все пациенты в зависимости от способа лечения были разделены на группы: 75 детей, страдающих ЭСО, которым проведено консервативное лечение заболевания, разделены на две группы.

I группа – 40 детей, которым проведено консервативное лечение ЭСО с включением в схему лечения противовирусного препарата Реаферон-ЕС-Липинта.

Во II группу вошли 35 детей, которым проводилось традиционное консервативное лечение заболевания.

Остальные 65 детей, больных ЭСО, которым проведено хирургическое лечение заболевания (шунтирование барабанной полости), составили третью и

четвертую группы.

III группа – 34 пациента, которым в послеоперационном периоде в схему лечения включен противовирусный препарат Реаферон-ЕС-Липинт.

IV группа состояла из 31 ребенка, которым в послеоперационном периоде проводилась традиционная консервативная терапия.

Критериями отбора пациентов в группы исследования служили *следующие данные*:

- 1) жалобы на снижение слуха у ребенка;
- 2) тип «В» тимпанограммы, отсутствие акустического рефлекса;
- 3) отоскопически: втянутость барабанной перепонки и/или экссудат в барабанной полости без признаков острого воспаления;
- 4) ограничение либо отсутствие подвижности барабанной перепонки при пневматической отоскопии;
- 5) возраст пациентов (любого пола и этнической группы) от 3 до 16 лет;
- 6) возможность проводить исследования в стационарных и амбулаторных условиях;
- 7) наличие добровольного информированного согласия родителей на проведение исследования.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: врожденные пороки развития и острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), перенесенные оперативные вмешательства на среднем ухе, отсутствие возможностей для регулярных контрольных визитов.

Окончательный диагноз ЭСО у детей устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений, данных оптико-эндоскопического осмотра ЛОР-органов, акустической импедансометрии, акуметрии и тональной пороговой аудиометрии.

Клиническое обследование детей включало: сбор жалоб и анамнеза, консультацию педиатра (по показаниям), термометрию тела, измерение частоты пульса и дыхания.

Инструментальные методы обследования включали: переднюю и заднюю риноскопию, фарингоскопию, отомикроскопию. Всем пациентам проводился эндоскопический осмотр ЛОР-органов с помощью ригидной оптики KarlStorz и отомикроскопа фирмы Atmos с увеличениями x5 и x8. Для архивирования фото- и видеоданных использовалась компьютерная система AIDA, KarlStorz (Германия).

Функциональные методы исследования слухового анализатора включали: акустическую импедансометрию, тональную пороговую аудиометрию.

Нами использовался метод тимпанической термометрии, описанный как объективный метод диагностики и контроля за эффективностью лечения при хронических экссудативных и гнойных средних отитах (Ивкина С.В., 2002). Измерение проводилось термометром BeurerFT-55 (Германия) у детей I и II групп до лечения, контрольные измерения в динамике проводились на 14-е, 30-е сутки и через 3 месяца после начала курса лечения. У пациентов III и IV групп также проводились контрольные измерения до лечения, на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е сутки после операции и в отдаленном периоде через 1, 3, 6 и 12 месяцев после отторжения шунтов.

Методы лабораторных исследований. Всем детям проводились ОАК, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, применялись вирусологические методы исследования.

При проведении вирусологического обследования в качестве исследуемого материала использовали периферическую кровь, экссудат из барабанной полости, мазок из носоглотки. Кровь забирали из вены натошак в условиях операционной во время проведения операции у пациентов III и IV групп и в условиях процедурного кабинета у пациентов I и II групп. Экссудат получали интраоперационно путем аспирации шприцем из полости среднего уха. Мазок из носоглотки забирался стерильным ватным тампоном (у детей III и IV групп – интраоперационно), который помещался в стерильную пробирку с транспортной средой. Весь материал доставлялся в течение нескольких часов в вирусологическую лабораторию.

Диагностика аденовирусной инфекции и респираторно-синцитиальной инфекции проводилась методом флуоресцирующих антител (МФА). Для определения специфических маркеров (IgG) к раннему антигену (ЕА), ядерному антигену (ЕВНА), IgM к капсидному антигену (VCA) ВЭБ-инфекции применялся метод ИФА, для которого использовался набор реагентов для иммуноферментного выявления IgGD2170, D2172, D2176 («Вектор Бест», г. Новосибирск). Для выявления ДНК аденовируса, ВЭБ и РНК РСВ в экссудате барабанной полости, полученном во время операции на среднем ухе (шунтирования барабанной полости) у детей III и IV групп, использовались наборы реагентов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенсRSV-FL» и с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле «АмплиСенсAdenovirus-EPh» и «АмплиСенсEBV-EPh».

Пациентам I и II групп проводилось традиционное консервативное лечение: антигистаминные препараты на основе дезлоратадина в возрастной дозировке per os 1 раз в день, сосудосуживающие капли в нос (оксиметазолин), препараты с муколитическим эффектом (ацетилцистеин), пневмомассаж барабанных перепонок №10 продолжительностью процедур: 1'-2'-3'-4'-5'-5'-5'-5'-4'-3', продувание слуховых труб по Политцеру. При этом детям I группы дополнительно в схему лечения был включен противовирусный препарат ИФН-альфа в липосомальной форме. Препарат назначался перорально (патент РФ №2424821 от 27.07.2011 г.).

Пациентам II группы проводилось только традиционное консервативное лечение заболевания.

Пациентам III и IV групп проводилось хирургическое лечение заболевания – шунтирование барабанной полости, по показаниям – санация носоглотки (аденотомия). В послеоперационном периоде пациенты получали следующее лечение:

- 1) антигистаминный препарат на основе дезлоратадина;

2) интраназально капли протаргол 5% по 2 капли в каждую половину носа 3 раза в день. Протаргол – синтетический препарат, содержащий 7,8–8,3% серебра, обладает вяжущим, антисептическим и противовоспалительным действиями.

При этом пациенты III группы в послеоперационном периоде дополнительно перорально получали противовирусный препарат ИФН-альфа в липосомальной форме.

Лечение пациентов IV группы в послеоперационном периоде заключалось лишь в традиционной терапии без назначения противовирусного препарата.

Статистические методы исследования

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи лицензионного пакета программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, Inc., USA, 1984–2001). Проверку достоверности различий производили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, W-критерия Уилкоксона, коэффициента корреляции Спирмана. Для выяснения значимости различий качественных и ранговых признаков использовали критерий χ^2 и точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов вирусологического обследования 140 детей, страдающих ЭСО, проведен анализ частоты ассоциации ЭСО с фактом вирусной инфекции: достоверно чаще встречалась отягощенность вирусной инфекцией (119 детей – 85%) ($p \leq 0,001$). Среди последних достоверно чаще встречалась моно-инфекция по сравнению с ассоциациями трех вирусных инфекций ($p < 0,05$). Причем частота микст- и моноинфекции не имеют статистически значимых различий: в 56 случаях (40%) выявлен один возбудитель, а в 63 случаях (45%) – более одного ($p = 0,47$) (рис. 1).

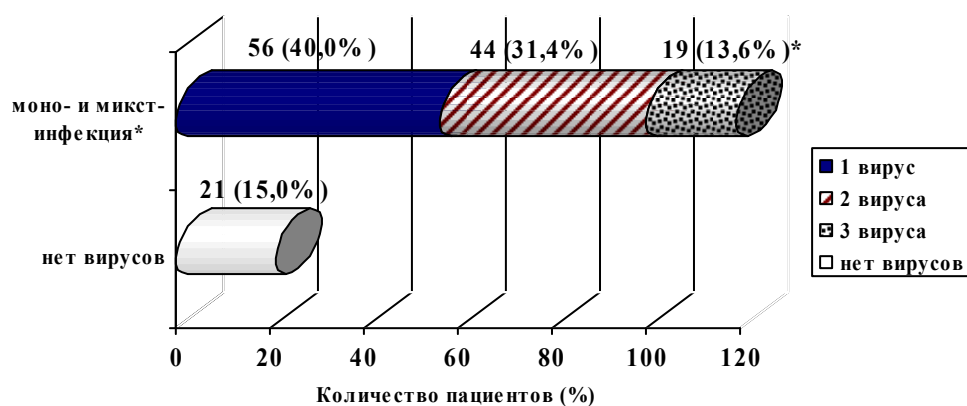


Рис. 1. Распределение пациентов по количеству выявленных вирусов.

* – достоверность различий при $p < 0,05$

Анализ данных, полученных при ИФА, выявил положительный результат в отношении АТ к VCA ВЭБ у 34 человек (25% из 136 человек, которым было проведено исследование). Результаты выявления АТ к EBNA показали наличие антигена в организме обследованных детей в 115 случаях (84,5%), а АТ к EA – у 52 (38,2%) детей.

При сравнении частоты выявляемости антигенов аденовируса и РСВ в мазках из носоглотки детей, больных ЭСО, которым проведено консервативное и хирургическое лечение заболевания, выявлено, что достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностирован антиген аденовируса у детей, которым было проведено хирургическое лечение заболевания, по сравнению с группами, которые получали консервативную терапию.

При исследовании экссудата из полости среднего уха наиболее часто встречающимся вирусом явился ВЭБ (44,1% случаев в III группе и 41,9% случаев в IV группе), частота определения которого в сравнении с выявляемостью РСВ составила в III и IV группах детей 5 (14,7%) и 3 (9,7%) соответственно, и показала статистически достоверную разницу ($p < 0,05$).

Анализ анамнестических, клинико-лабораторных данных в группах обследованных детей до начала терапии не выявил статистически значимых различий. Все обследованные пациенты перенесли неоднократные ОРВИ. Все

дети при рождении обладали нормальным ростом и весом, в большинстве случаев находились на грудном вскармливании.

При первичном осмотре общее состояние всех больных ЭСО было удовлетворительным, температурной реакции не наблюдалось. Показатели тимпанической температуры в среднем по группам составляли 37,3–37,4 °С. Ведущими жалобами были: снижение слуха, как выраженное (у 115 детей – 82,1%), так и незначительное (у 23 детей – 16,4%), заложенность в ушах отмечена в 93% случаев, на затруднение носового дыхания жаловались 101 пациент (72,1%). Преобладал двусторонний ЭСО у 121 (86,4%) пациента, односторонний процесс наблюдался лишь у 19 детей (13,6%).

Отомикроскопическая картина у всех пациентов отличалась полиморфностью: встречались втянутость или выбухание барабанной перепонки, отсутствие или укорочение светового конуса, различный цвет барабанной перепонки (розовый, желтоватый, синюшный). У части пациентов в барабанной полости определялся уровень соломенно-желтой или белесоватой жидкости, меняющий свои границы при перемене положения головы пациента. В ряде случаев при сильном помутнении барабанной перепонки скопившийся экссудат не просматривался. При анализе результатов тональных аудиограмм обследованных детей в большинстве случаев выявлено преобладание нарушения слуха по кондуктивному типу (92,3%), смешанный характер тугоухости был отмечен в остальных 7,7% случаев. У всех больных до начала лечения регистрировался тип «В» тимпанометрической кривой.

По результатам вирусологического исследования все обследованные пациенты были разделены на 2 подгруппы в связи с выявлением вирусной инфекции. Первую подгруппу составили 119 (85%) детей, у которых диагностирована моно- или микствирусная инфекция (ВЭБ, аденовирус, РСВ). Во вторую подгруппу вошел 21 (15%) пациент, у которых не было выявлено ни одного возбудителя ни одним из методов диагностики.

Отмечено, что среди вирус-позитивных пациентов с ЭСО значимо чаще выявляются дети, посещающие ДДУ ($p < 0,05$). Также эта группа детей

характеризовалась перенесенными ОРВИ, более близким к настоящему эпизоду ЭСО ($p<0,05$). Достоверно чаще выявлялись такие клинические симптомы, как частые боли в горле в анамнезе, частые ангины, выявлена большая частота гипертрофии глоточной миндалины III степени ($p<0,05$).

Анализ результатов аудиологического обследования и данные тимпанической термометрии не показали статистически значимых различий в показателях между группами. Исключением явился показатель внутрибарабанного давления, который у детей с вирусной инфекцией оказался достоверно ниже (-200 даПа) при интерквартильном разбросе ($-295,0 - -145,0$) даПа, чем в группе детей, у которых не была диагностирована вирусная инфекция ($-317,5$ даПа) при интерквартильном разбросе ($-390,0 - -160,0$) даПа, ($p=0,017$).

Анализ данных ОАК позволил выявить значимое увеличение абсолютного количества лимфоцитов ($4,0$ ($3,2-5,7$)) в периферической крови в группе детей с диагностированной вирусной инфекцией по сравнению с группой детей без вирусной инфекции ($3,7$ ($3,2-4,6$)) ($p=0,044$).

Для оценки результатов лечения противовирусным препаратом ИФН-альфа в комплексной консервативной терапии ЭСО у детей было проведено простое открытое контролируемое исследование в параллельных группах. Наиболее ярко эффективность назначения противовирусного препарата прослеживалась в динамике клинических симптомов. Так, в процессе лечения и наблюдения в I и II группах была отмечена положительная клиническая динамика, выражавшаяся в уменьшении жалоб, улучшении отоскопической картины. Более выраженная положительная динамика наблюдалась у детей I группы, получавших консервативное лечение с включением в схему лечения противовирусного препарата, что подтверждено статистически ($p<0,05$) (табл. 1).

**Динамика клинических проявлений экссудативного среднего отита
на 14-е, 30-е сутки наблюдения в I и II группах детей, n (%)**

Клинические проявления ЭСО	До начала лечения		14-е сутки наблюдения		1 месяц наблюдения	
	I группа, n=40	II группа, n=35	I группа, n=40	II группа, n=35	I группа, n=40	II группа, n=35
Субъективные данные						
Снижение слуха	37 (92,5%)	35 (100%)	17 (37,5%)*	29 (82,8%)*	2 (5%)*	11 (31,4%)*
Заложенность уха	38 (95%)	35 (100%)	18 (45%)*	26 (74,3%)*	1(2,5%)*	8 (22,8%)*
Объективная картина						
Отоскопия						
Экссудат в барабанной полости	39 (97,5%)	30 (85,7%)	17 (37,5%)	23 (65,7%)	2 (5%)*	9 (31,4%)*
Втянутость барабанной перепонки	13 (32,5%)	11 (31,4%)	2 (5%)	7 (20%)	0	2 (5,7%)
Выпячивание барабанной перепонки	27 (67,5%)	24 (68,5%)	15(37,5%)*	22 (62,8%)*	2 (5%)*	7 (20%)*
Пузырьки воздуха за барабанной перепонкой	20 (50%)	18 (51,4%)	5 (12,5%)*	13 (37,1%)*	1(2,5%)*	6 (17,1%)*
Цвет барабанной перепонки						
Серая, мутная	12 (30%)	9 (25,7%)	23 (57,5%)	24 (68,6%)	3 (7,5%)*	12 (34,3%)*
Желтая	13 (32,5%)	12 (34,3%)	4 (10%)	8 (22,8%)	0	2 (5,7%)
Розовая, синюшная	15 (37,5%)	14 (40%)	12 (30%)	13 (37,1%)	1 (2,5%)*	8 (22,8%)*
Серая	0	0	1 (2,5%)	0	36 (97%)*	13 (34,3%)*

Примечание: * – $p<0,05$ – при сравнении показателей различия между группами статистически значимы.

В процессе лечения уже на 14-е сутки наблюдения у детей I группы, пролеченных с назначением противовирусного препарата, отмечалось уменьшение (по модулю) значения внутрибарабанного давления ($p=0,027$) при

сравнении показателя с данными у детей II группы, не получавших противовирусный препарат. На 30-е сутки после начала терапии у детей II группы отмечались более низкие показатели статического COMPLAINT (p=0,041), а также внутрибарабанного давления (p=0,001), чем в группе пациентов, получавших противовирусный препарат. По другим показателям статистически значимых различий не получено.

На 14-е сутки от начала наблюдения у детей I группы достоверно ниже оказывались средний порог слуха на речевых частотах по воздуху и значение КВИ. Аналогичная картина получена и на 30-е сутки, и через 3 месяца наблюдения. Так, у детей I группы через 1 месяц от начала наблюдения показатели среднего порога слуха на речевых частотах по воздуху и средний показатель КВИ были соответственно в 1,4 и 1,3 раза ниже, чем у детей II группы, а через 3 месяца отличались соответственно в 1,6 и 1,5 раза от аналогичных показателей у детей, которые не получали противовирусный препарат.

Показатели тимпанической термометрии уже на 7-е сутки показали достоверные различия этого показателя (p=0,021). Так, у детей, получавших противовирусный препарат, медианное значение тимпанической температуры было 37,1 °C при интерквартильном разбросе (37,0–37,2 °C), а у детей, не получавших противовирусный препарат, эти значения соответственно были 37,2 °C (37,1–37,3 °C). На 14-е сутки и через 1 месяц наблюдения в группе детей с применением противовирусного препарата отмечалась нормализация показателя – 36,6 °C (36,6–36,6 °C), в то время как у детей II группы данный показатель оставался выше нормы – 36,75 °C (36,70–36,95 °C) (p<0,05). Через 3 месяца от начала наблюдения показатели тимпанической термометрии нормализовались (36,6 °C (36,6–36,6 °C)) у всех обследуемых детей, проходивших курс консервативного лечения.

Через 1 месяц от начала наблюдения достоверно различались показатели периферической крови у детей I и II групп. Так, у детей II группы сохранялся умеренный лейкоцитоз, а у детей I группы относительное абсолютное

количество эозинофильных гранулоцитов было достоверно ниже, чем у детей II группы ($p<0,05$).

Дальнейшее наблюдение за детьми в отдаленные сроки (3, 6 месяцев) показало, что выраженность клинических симптомов заболевания (снижение слуха, заложенность уха) уменьшалась на фоне приема противовирусного препарата. Так, на 3-й и 6-й месяц наблюдения снижение слуха отметили 1 (2,5%) и 7 (20%) детей I и 1 (2,5%) 6 (17,1%) детей II групп соответственно ($p<0,05$).

По данным отомикроскопии: через 3 и 6 месяцев от начала наблюдения более чем у 90 % детей I группы барабанная перепонка была серого цвета, с контурируемым световым конусом, в то время как во II группе – у 82,8% и 68,5% ($p<0,05$) детей соответственно. Также желтый цвет барабанной перепонки достоверно чаще выявлялся у детей II группы, как через 3, так и через 6 месяцев от начала наблюдения ($p<0,05$). Через 3 месяца наблюдения экссудат в барабанной полости удалось обнаружить у 6 (17,1%) детей II группы и всего у 1 (2,5%) ребенка I группы ($p<0,05$).

При анализе типов тимпанометрических кривых в I и II группах в ходе наблюдения (рис. 2) оказалось, что на 30-е сутки наблюдения тип «А» тимпанограммы регистрировался у 34 (85%) детей I группы, в то время как у детей II группы данный вид кривой зарегистрирован в 17 (48,6%) случаев ($p<0,05$). В остальные сроки наблюдения отмечена лишь тенденция более быстрой нормализации типа кривой у детей I группы в сравнении со II группой (рис. 2). Вместе с тем в отдаленные сроки наблюдения (через 6 месяцев) выявлена также статистически значимая разница – тип «В» был зарегистрирован только у одного пациента (2,5%) I группы и у 6 (17,1%) детей II группы (рис. 2).

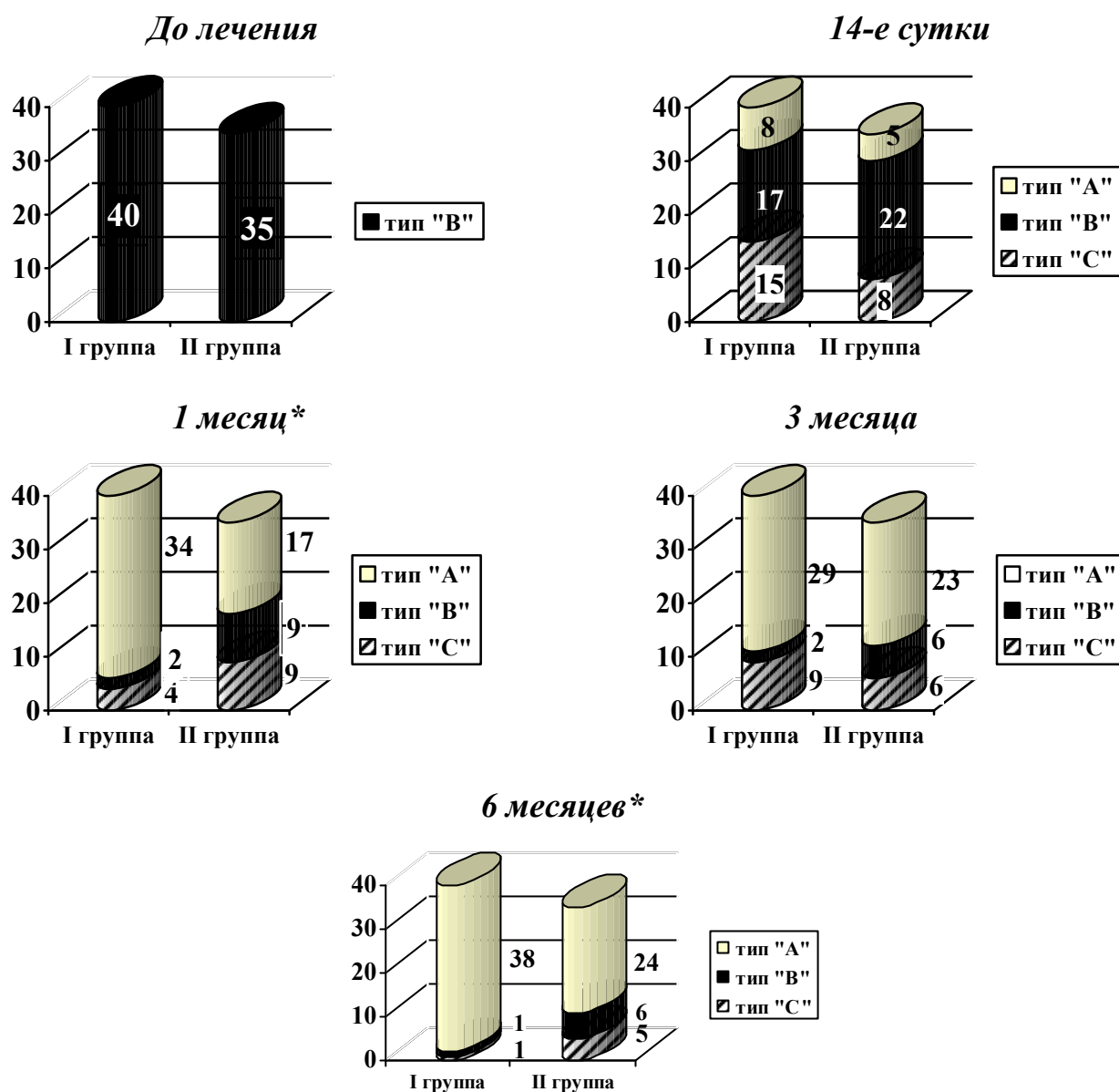


Рис. 2. Динамика типов тимпанометрических кривых в I и II группах в ходе наблюдения: число детей (абсолютное количество);

* – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

Также нами проведен сравнительный анализ рецидивов заболевания ЭСО за период наблюдения (6 месяцев от начала лечения заболевания), отмечено, что заболеваемость ОРВИ оказалась выше у детей, не получивших противовирусный препарат: 14 случаев (40%) у детей II группы против 6 случаев (15%) у детей I группы ($p=0,019$). У 3 детей II группы проведенное консервативное лечение заболевания оказалось неэффективным, что, в свою очередь, явилось показанием к хирургическому лечению ЭСО.

В настоящем исследовании также было выявлено, что применение противовирусного препарата в комплексной терапии ЭСО у детей приводит к уменьшению количества рецидивов заболевания ($p=0,038$). За весь период наблюдения (в течение 6 месяцев) случаи рецидива ЭСО были зарегистрированы в 2 случаях (5%) у детей I группы и в 8 случаях (22,8%) у детей, не получивших противовирусный препарат ($p=0,037$).

Среди пациентов, давших согласие на участие в исследовании, было 65 детей, у которых ранее проводимое консервативное лечение оказалось неэффективным. По показаниям им было проведено хирургическое лечение. Отсутствовала достоверная разница в распределении пациентов III и IV групп по полу, возрасту, выраженности и длительности снижения слуха. Большинство пациентов (более 90% детей) кроме жалоб на снижение слуха также предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания различной степени выраженности. 13 (38,2%) и 15 (48,4%) детей III и IV групп соответственно связывали начало заболевания (снижение слуха) с перенесенным ОРВИ, а 7 (20,6%) пациентов III и 5 (16,1%) IV групп отмечали снижение слуха после эпизода острого среднего отита. Анализ данных клинического анамнеза обследованных детей, получивших хирургическое лечение, также не показал достоверных различий в клинико-анамнестических данных. Все показатели крови детей обследуемых групп были в пределах возрастной нормы и не отличались между группами, как в количественном, так и в абсолютном отношении. Из всех обследованных детей, которые подверглись хирургическому лечению, одностороннее шунтирование барабанной полости выполнено у 5 детей (14,7%) III группы и 7 детей (22,6%) IV группы. Остальным обследованным детям шунтирование барабанной полости проведено с двух сторон. Детям III группы в 94% случаях одновременно была выполнена аденотомия и в 14,7% случаев – тонзиллотомия, детям IV группы – в 87 % случаев и в 25,8 % соответственно. У всех детей интраоперационно удалось получить экссудат из барабанной полости, различный по характеру (консистенции) и в разном количестве: чаще – густое слизистое отделяемое

(67,7%), реже – серозный экссудат (32,3%). Анализ жалоб, отоскопических признаков, данных тимпанической термометрии в послеоперационном периоде (3-и, 7-е, 14-е, 30-е сутки) до момента и сразу после самостоятельного отторжения шунтов, а также через 1, 3, 6 месяцев после отторжения шунтов не выявил достоверных различий в группах. Исключением явился показатель тимпанической термометрии на 3-и сутки после операции, который у детей III группы был достоверно ниже, чем у детей IV группы ($p=0,001$).

Сроки самопроизвольного отторжения шунтов составляли 9–12 месяцев, чаще 11–12 месяцев (рис. 3).

Анализ результатов проведенного в динамике ОАК через 1 месяц от момента наблюдения не выявил статистически достоверных различий у пациентов обследуемых групп.

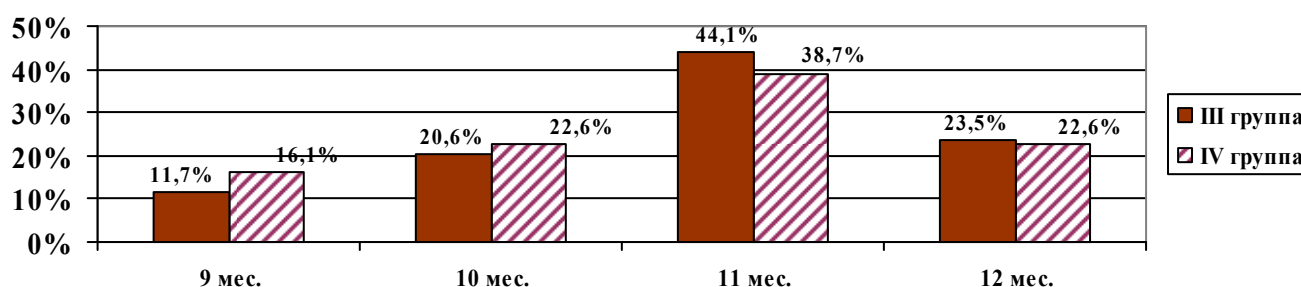


Рис. 3. Сроки отторжения шунтов у детей III и IV групп в послеоперационном периоде

Была отмечена положительная динамика всех аудиологических показателей и тимпанической температуры на 1-й, 3-й, 6-й месяцы наблюдения, как в основной группе, так и в группе сравнения (табл. 2).

Среди отдаленных результатов терапии детей на 12-й месяц наблюдения после самостоятельного отторжения шунтов дети, не получавшие в комплексном лечении противовирусного препарата, значительно чаще предъявляли жалобы на снижение слуха и заложенность ушей, что сопровождалось и отсутствием светового конуса при отомикроскопии (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительная характеристика данных акустической импедансометрии, тональной пороговой аудиометрии у детей III и IV групп через 1, 3, 6, 12 месяцев после отторжения шунтов, Ме (25%Q–75%Q)

	Показатели	Группа III, n=34	Группа IV, n=31	p
1 мес.	Внутрибарабанное давление, даПа	-75,00 (-125,00 – -40,00)	-76,25 (-113,75 – -45,00)	0,67
	Градиент тимпанограммы	0,30 (0,25 – -0,40)	0,28 (0,18 – -0,31)	0,15
	Статический комплаенс, мл	0,59 (0,52 – -0,83)	0,58 (0,47 – -0,74)	0,56
	Средний порог слуха на речевых частотах по кости, дБ	-1,88 (-5,00 – -0,00)	-0,94 (-2,19 – -1,25)	0,15
	Средний порог слуха на речевых частотах по воздуху, дБ	5,00 (3,13 – -6,88)	3,75 (2,81 – -6,25)	0,37
	Костно-воздушный интервал на речевых частотах, дБ	7,50 (6,25 – -8,75)	6,25 (3,13 – -7,50)	0,019
3 мес.	Внутрибарабанное давление, даПа	-30,00 (-55,00 – -7,50)	38,75 (-65,00 – -16,25)	0,44
	Градиент тимпанограммы	0,35 (0,30–0,45)	0,35 (0,30–0,40)	0,96
	Статический комплаенс, мл	0,61 (0,42–0,93)	0,47 (0,41–0,67)	0,10
6 мес.	Внутрибарабанное давление, даПа	-7,50 (-27,50 – -2,50)	-27,50 (-118,75 – -13,75)	0,023
	Градиент тимпанограммы	0,45 (0,35–0,55)	0,28 (0,20–0,42)	0,013
	Статический комплаенс	0,78 (0,54–1,03)	0,63 (0,46–0,80)	0,09
12 мес.	Внутрибарабанное давление, даПа	-12,50 (-20,00 – -5,00)	12,50 (-45,00 – -5,00)	0,51
	Градиент тимпанограммы	0,43 (0,35–0,55)	0,35 (0,33–0,45)	0,27
	Статический комплаенс, мл	0,73 (0,67–1,00)	0,45 (0,33–0,71)	0,006

Примечание: p – статистическая значимость различий в сравниваемых группах (p<0,05).

Таблица 3

Сравнительная характеристика жалоб пациентов и данных отомикроскопии через 12 месяцев после отторжения шунтов, Ме (25%Q–75%Q)

Критерии		Группа III, n=34	Группа IV, n=31	p
Снижение слуха		0	5 (16,1%)	0,019
Заложенность ушей		0	5 (16,1%)	0,019
Цвет барабанной перепонки	Серая	33 (97%)	28 (90,3%)	0,34
	Мутная	1 (2,9%)	3 (9,7%)	0,34
Отсутствие светового конуса		0	4 (12,9%)	0,046
Наличие пузырьков воздуха		1 (2,9%)	2 (6,4%)	0,6

Примечание: p – статистическая значимость различий в сравниваемых группах (p<0,05).

В отношении рецидивов заболевания ЭСО у детей, прошедших хирургическое лечение, выявлена тенденция к повышению их числа у детей, не получивших противовирусный препарат. Случаи рецидива ЭСО были отмечены в 1 случае (2,9%) у детей III группы и в 5 случаях (16,1%) у детей IV группы, пролеченных без противовирусного препарата ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании также было выявлено, что включение в схему комплексного лечения ЭСО противовирусного препарата ИФН-альфа приводит к уменьшению частоты заболевания ОРВИ ($p < 0,05$). Эпизоды ОРВИ были зарегистрированы у 4 детей (12,9%) IV группы, тогда как среди детей, получивших противовирусный препарат, заболеваний ОРВИ за период наблюдения не выявлено.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на целесообразность применения противовирусного препарата в комплексном консервативном и хирургическом лечении ЭСО у детей. Отсутствие нежелательных эффектов при использовании препарата ИФН-альфа в липосомальной форме у всех обследованных детей свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности применения препарата. Динамика клинических и аудиологических показателей у больных ЭСО вирусной этиологии свидетельствует о противовоспалительном действии ИФН-альфа на организм детей, что проявляется сокращением количества рецидивов отитов и ОРВИ, а также более быстрым разрешением воспалительного процесса в среднем ухе.

ВЫВОДЫ

1. Анализ вирусологического обследования детей, страдающих экссудативным средним отитом, показал, что в подавляющем большинстве случаев у 119 (85%) обследованных диагностирована моно- или микст-вирусная инфекция. Наиболее частым определяемым вирусным агентом является вирус Эпштейна-Барр (в варианте моноинфекции в 29,3% случаев из всех 140 обследованных, а в ассоциации с аденовирусом и респираторно-

синцитиальным вирусом – в 13,6% и в 17,8% случаев соответственно). Частота выявляемости аденовируса и респираторно-синцитиального вируса как моноинфекции составила 5,7% и 5% соответственно. Микстинфекция, сочетающая присутствие маркеров всех трех вирусов, встречалась у 13,6 % детей.

2. Вирус-ассоциированные экссудативные средние отиты у детей характеризуются более выраженными изменениями слуха (показатели внутрибарабанного давления были достоверно ниже $p<0,05$), а также изменениями в картине общего анализа крови (лимфоцитоз ($p<0,05$), умеренное повышение СОЭ ($p<0,05$), нейтропения ($p<0,05$) были зарегистрированы у больных с вирусной инфекцией).

3. Включение в схему консервативного лечения экссудативного среднего отита у детей противовирусного препарата ИФН-альфа в липосомальной форме способствует более быстрой положительной динамике клинических и аудиологических показателей, уменьшению количества рецидивов заболевания и заболеваемости ОРВИ ($p<0,05$) по сравнению с детьми, получающими лечение по традиционной схеме.

4. Хирургическое лечение экссудативного среднего отита, проводимое одновременно с санацией носоглотки (аденотомией), приводит к стойкому положительному эффекту в большинстве случаев. В то же время включение в схему лечения в послеоперационном периоде противовирусного препарата ИФН-альфа в липосомальной форме позволяет добиться в последующем сокращения числа рецидивов заболевания ($p<0,05$) и уменьшения случаев заболеваемости ОРВИ по сравнению с больными, не получавшими противовирусный препарат ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уточнения этиологии экссудативного среднего отита у детей и последующего назначения патогенетической терапии рекомендуем проводить вирусологическое обследование детей (определение профиля антител IgM, IgG к различным антигенам вируса Эпштейна-Барр; определение антигенов вируса

Эпштейна-Барр, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса в мазках из носоглотки; обнаружение вирусного генома вируса Эпштейна-Барр, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса в экссудате среднего уха).

2. Для лечения экссудативного среднего отита у детей наряду с традиционной консервативной терапией (сосудосуживающие капли в нос, муколитики, антигистаминные препараты, пневмомассаж барабанных перепонок, продувание слуховых труб по Политцеру) целесообразно включать в схему лечения противовирусный препарат ИФН-альфа в липосомальной форме.

3. Детям после проведенного хирургического лечения (шунтирования барабанной полости) экссудативного среднего отита кроме традиционной схемы лечения также целесообразно назначение противовирусного препарата ИФН-альфа в липосомальной форме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль вирусных инфекций в этиологии экссудативных средних отитов у детей / Н.В. Щербик [и др.] // Оториноларингология XXI века: от фундаментальных исследований к новым технологиям диагностики и лечения: материалы конф. – Новосибирск, 2010. – С. 124–127.

2. Применение противовирусного препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» в лечении экссудативного среднего отита у детей / А.В. Староха [и др.] // Актуальные вопросы лекарственной терапии в оториноларингологии: материалы конф. – Новокузнецк, 2010. – С. 54–56.

3. Очиров Д.Д. Новый метод лечения больных экссудативным средним отитом с использованием локальной иммунокоррекции / Д.Д. Очиров, Л.Н. Хулугурова // Науки о человеке: сб. ст. – Томск, 2010. – С. 29–30.

4. Хулугурова Л.Н. Вирусы как один из этиологических факторов экссудативного среднего отита у детей / Л.Н. Хулугурова, Д.Д. Очиров // Науки о человеке: сб. ст. – Томск, 2010. – С. 21–23.

5. Литвак М.М. New method of automated controlled politzerization for treatment of otitis media with effusion in children / М.М. Литвак, Д.Д. Очиров, Л.Н. Хулугурова // Журнал оториноларингологии и респираторной патологии Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2010. – Vol. 16, № 2. – С. 31.

6. Вирусологическое исследование в диагностике экссудативного среднего отита у детей / А.В. Староха [и др.] // Оториноларингология-Бас, Мойын Хирургиясы. – 2011. – № 1–2. – С. 131–132.

7. Хулугурова Л.Н. Результаты вирусологического обследования детей, страдающих экссудативным средним отитом / Л.Н. Хулугурова, Н.В. Щербик, М.М. Литвак // Передовые технологии диагностики и лечения в оториноларингологии : материалы конф. – Томск, 2011. – С. 129–131.

8. Вирусологические аспекты формирования экссудативного среднего отита у детей / Н.В. Щербик [и др.] // Материалы XVIII съезда оториноларингологов России. – СПб., 2011. – Т. 1. – С. 430–432.

9. Новый алгоритм лечения вирус-индуцированного экссудативного среднего отита у детей / Л.Н. Хулугурова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2011. – № 4(53). – С. 164–170. (ВАК)

10. Хулугурова Л.Н. Применение противовирусного препарата «Реаферон-ЕС-Липинт» в лечении экссудативного среднего отита у детей. Науки о человеке / Л.Н. Хулугурова // XII Российский конгресс молодых ученых с международным участием : сб. ст. – Томск, 2011. – С. 26–27.

11. Хулугурова Л.Н. Новый подход к диагностике и лечению экссудативного среднего отита у детей / Л.Н. Хулугурова // Врач-аспирант. – 2011. – № 4.3 (47). – С. 547–554. (ВАК)

12. Хулугурова Л.Н. Применение вирусологического обследования как одного из методов диагностики вирус-индуцированного среднего отита у детей / Л.Н. Хулугурова // Достижения и перспективы развития микрохирургии уха и верхних дыхательных путей: материалы Российской научно-практической

конференции оториноларингологов с международным участием. – Оренбург, 2011. – С. 129–133.

13. Щербик Н.В. Оценка роли вирусной инфекции в развитии экссудативного среднего отита у детей / Н.В. Щербик, Л.Н. Хулугурова, М.М. Литвак // Учебные и лечебные аспекты оториноларингологии : сб. ст. III межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов с международным участием. – Новосибирск, 2011. – С. 128–133.

14. Щербик Н.В. Эпидемиология кондуктивной тугоухости в детских дошкольных учреждениях города Томска / Н.В. Щербик, Л.Н. Хулугурова, А.В. Климов // Современные проблемы физиологии и патологии слуха : материалы 4-го национального конгресса аудиологов и 8-го международного симпозиума. – Суздаль, 2011. – С. 214–216.

15. Значение вирусного фактора в этиопатогенезе и при выборе тактики лечения экссудативного среднего отита у детей / Л.Н. Хулугурова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 120–124. (ВАК)

16. Щербик Н.В. Рациональность проведения противовирусной терапии в лечении экссудативного среднего отита у детей / Н.В. Щербик, Л.Н. Хулугурова, К.И. Чуйкова // Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2012. – С. 435.

17. Особенности течения, клинико-лабораторных проявлений вирус-индуцированного экссудативного среднего отита у детей / Л.Н. Хулугурова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2012. – № 3(58). – С. 163–168. (ВАК)

Патенты

1. Пат. 2424821 Российская Федерация МПК А61К38/21, А61Р27/16. Способ лечения экссудативного среднего отита у детей / А.В. Староха, К.И.

Чуйкова, Н.В. Щербик, М.М. Литвак, **Л.Н. Хулугурова**, А.В. Климов. – Заявл.
31.05.2010, опубл. 27.07.2011.