

## ОТЧЕТ

### Эффективность и безопасность ирригационной терапии «Долфин» у пациентов с острым риносинуситом

Исполнители:

Аспирант ЛОР кафедры РМАПО



Кабалоева Бэлла Мироновна

К.м.н. ассистент ЛОР кафедры  
РМАПО



Анготоева Ирина Борисовна

Главный исследователь:

Д.м.н. зав.кафедрой ЛОР  
кафедры РМАПО



Пискунов Геннадий Захарович

Москва, 2010

# ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	7
1. Острые риносинуситы .....	7
1.1 Распространенность .....	7
1.2 Особенности патогенеза .....	8
1.3 Мукоцилиарная система .....	8
2. Ирригационная терапия .....	9
2.1 Носовой душ .....	9
2.1.1 Эффекты носового душа .....	10
2.1.2 Применение носового душа .....	11
2.1.3 История изучения носового душа .....	12
2.1.4 Растворы для носового душа .....	15
3. Минерально-растительный комплекс «Долфин» .....	19
3.1 Состав и эффекты средства «Долфин» .....	19
3.2 Клинические испытания средства «Долфин» .....	20
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	23
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	30
1. Характеристика исследуемых .....	30
2. Оценка цилиотоксического действия минерально-растительного средства «Долфин» .....	30
3. Сравнение эффективности ирригационной терапии минерально-растительным средством «Долфин» и изотоническим раствором хлорида натрия у больных острым риносинуситом .....	32
3.1 Анализ результатов визуально-аналоговой шкалы .....	32
3.2 Анализ результатов «сахаринового теста» .....	35
3.3 Сравнение ЧБР у основной и контрольной групп .....	36
3.4 Анализ результатов цитологического исследования .....	37
3.5 Анализ показателей передней активной риноманометрии .....	42
3.6 Анализ результатов анкетирования пациентов .....	45
4. Оценка безопасности использования минерально-растительного средства «Долфин» у больных острым риносинуситом .....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	50
ВЫВОДЫ .....	52
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	53
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	60

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИРК – индивидуальная регистрационная карта;  
МЦК – мукоцилиарный клиренс;  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;  
ОРС – острый риносинусит;  
ПАРМ – передняя активная риноманометрия;  
РС – риносинусит;  
СОП – суммарный объемный поток;  
СС – суммарное сопротивление;  
ЧБР – частота биения ресничек;  
М – среднее значение;  
Me – медиана;  
SD – стандартное отклонение.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения риносинусита (РС) является одной из актуальных в современной оториноларингологии вследствие высокой его распространенности среди всех возрастных групп. В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к росту числа как острых, так и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух [1]. В связи с этим остается актуальным поиск эффективных средств лечения, учитывающих патогенетические механизмы развития заболеваний. Как показывают исследования ряда авторов, в патогенезе воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух особое значение имеет нарушение функции мерцательного эпителия слизистой оболочки, эффективность работы которого в значительной степени зависит от присутствия ионов калия и магния [2, 3]. Эндоназальное применение различных фармакологических препаратов может десинхронизировать или нарушить сложный механизм мукоцилиарного клиренса (МЦК). Особенно это относится к вазоконстрикторным препаратам, широко применяемым при острых ринитах, местным антибиотикам, кортикостероидным препаратам.

Актуальность данной проблемы определяется еще и тем, что клиническое течение болезни нередко приобретает затяжной характер, а позднее обращение больного за медицинской помощью и неадекватно подобранная терапия способствуют хронизации процесса [4].

Эффективным средством лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей является ирригационная терапия, в том числе с использованием морской воды в виде продолжительного орошения, полосканий, промываний носа, полости рта, горла.

Большинство исследований на тему эффективности ирригационной терапии включают больных острыми гнойными синуситами. Что же касается острых вирусных РС, эта патология относится к числу заболеваний, по поводу которых больные зачастую не обращаются к врачу, предпочитая заниматься самолечением в домашних условиях. Среди пациентов, пришедших в поликлинику, значительная часть мотивирована получением больничного листа и впоследствии плохо или совсем не выполняет назначения, считая свое состояние несерьезным. С этим связано недостаточное количество доказательных данных о применении носового душа для лечения острых риносинуситов (ОРС). Та же проблема отмечается и западными исследователями [5]. Широкий анализ нескольких медицинских баз данных (Центральный регистр испытаний Кокрановского сотрудничества - Cochrane Central Register of Controlled Trials/CENTRAL) показал малый объем исследований, касающихся эффективности и целесообразности использования

носового душа физиологическим раствором хлорида натрия для лечения ОРС в рамках острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых.

Использование природной морской воды для ирригационных процедур ограничено вследствие дороговизны и трудностей транспортировки, наличия различных загрязнений (органических, неорганических, радиоактивных), невозможности получения нужной концентрации и др.

Избежать всех вышеуказанных недостатков природной воды можно, применяя сухие соли, которые при растворении дают близкую к природной лечебную воду. Однако и в данном случае в зависимости от пути добычи (химический, выпаривание, использование осадочной соли, подземная добыча) не всегда удастся избежать недостатков, обеспечить стабильность химического состава смеси солей.

В 2006г. в г.Соликамске Пермской области был изобретен и применен на практике новый способ получения сухой соли, позволяющий поэтапно осуществлять подземную безреагентную добычу и селекцию экологически чистых кристаллов, смешивание их по определенной рецептуре и консервацию с применением сухого способа обогащения. Соль дает при растворении воду, близкую по составу к природной морской воде с сохраненными биогенными свойствами ионной структуры микроэлементов. Эта разработка легла в основу минерально-растительного комплекса «Долфин». Экологически чистые кристаллы природных хлоридов смешиваются в строгом, определенном соотношении и представляют собой уникальную композицию галита и карналлита, натрия, магния, калия, йодидов, бромидов, сульфат-ионов. При этом соотношение основных солей следующее: хлориды — 88%, сульфаты — 10,8%, карбонаты — 0,3%, соединения кремния, азота, фосфора, органических веществ — 0,2%. Средство включает хлориды магния, натрия, калия и отличается тем, что в качестве хлоридов магния и калия содержится чистый минерал карналлит ( $KMgCl_3 \cdot 6H_2O$ ), а в качестве хлорида натрия — чистый галит. Действие ионов солей дополнено сбалансированным сочетанием с растительными экстрактами — средство также содержит экстракты шиповника и солодки [6].

Предложенный для ирригационной терапии раствор солей активно используется в лечении заболеваний ЛОР-органов, однако нуждается в оценке его эффективности и безопасности в лечении воспаления слизистой оболочки носа. В существующих на сегодняшний день клинических исследованиях средства «Долфин» проводился анализ динамики субъективных и объективных проявлений заболевания с использованием сенсорно-аналоговой и визуально-аналоговой шкал, а также оценка транспортной функции мерцательного эпителия («сахариновый тест»). Не описано использование

метода передней активной риноманометрии (ПАРМ), а также цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа для оценки эффективности средства «Долфин». Не проводилось сравнения эффективности носового душа с использованием комплекса «Долфин» и с использованием физиологического раствора NaCl.

При значительном количестве данных, свидетельствующих об эффективности средства «Долфин», до сих пор недостаточно известно о его безопасности: отсутствуют сведения о его цилиотоксичности (цилиотоксичность – выраженное угнетение цилиарной активности мерцательного эпителия полости носа).

Изложенное выше определило **цель настоящего исследования:**

совершенствование способов ирригационной терапии при воспалении слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи:**

- 1) Оценить цилиотоксическое действие минерально-растительного средства «Долфин»;
- 2) Сравнить эффективность ирригационной терапии минерально-растительным средством «Долфин» и изотоническим раствором хлорида натрия;
- 3) Оценить безопасность использования минерально-растительного средства «Долфин».

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1. Острые риносинуситы

### 1.1 Распространенность

Острые заболевания носа и околоносовых пазух являются наиболее распространенной патологией в практике взрослых и детских оториноларингологов, а также врачей общей практики. В последние годы отмечен рост числа заболеваний носа и околоносовых пазух. По расчетным данным, в России ОРС ежегодно переносят 10 млн. человек, но и эта цифра выглядит заниженной, так как учитывает только тяжелые манифестированные формы [1, 7]. По данным Национального центра по статистике болезней США, каждый восьмой житель Северной Америки страдает РС, причем исследования по влиянию симптомов РС на качество жизни пациента, проводившиеся в США, а также Европе и России, удивили специалистов. Оказывается, что при РС качество жизни человека снижается значительно, чем при хронической обструктивной болезни легких и даже при ишемической болезни сердца. Это кажущееся на первый взгляд простым заболеванием серьезно вредит человеку во всех сферах его жизнедеятельности.

РС имеет многофакторную этиологию и носит, как правило, сезонный характер. Рост заболеваемости наблюдается обычно в осенний и весенний периоды, а также во время эпидемий гриппа. Неблагоприятная экологическая обстановка, сложившаяся в большинстве регионов России, губительно сказывается на состоянии дыхательных путей и способствует снижению защитных сил организма.

В основе патогенеза ОРС лежит воспалительная реакция, развивающаяся обычно на фоне ОРВИ. ОРВИ относятся к повсеместно распространенным болезням, которые на протяжении многих лет по числу случаев превосходят все другие инфекционные заболевания, вместе взятые. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты. В структуре инфекционной патологии по Москве ОРВИ занимают до 90%. Экономические потери от ОРВИ выше, чем от других инфекционных заболеваний. Ежегодный экономический ущерб от них составляет от 2,5 до 3,4 млн. рублей, более четверти всей всемирной нетрудоспособности от всех болезней и травм приходится на ОРВИ и их осложнения. Уровни заболеваемости гриппом и ОРВИ в Москве, как мегаполисе, в 1,5–1,8 раз выше общероссийских показателей [4].

## 1.2 Особенности патогенеза

Первой фазой заболевания является вирусное инфицирование слизистой оболочки. При этом воспаление переходит на слизистую оболочку околоносовых пазух по продолжению из полости носа [8-10], что обуславливает название патологии – риносинусит. Исследования с использованием компьютерной и магнитно–резонансной томографии показали, что у 90% больных ОРВИ в околоносовых пазухах развивается катаральное воспаление слизистой оболочки, имеется застой секрета [11]. Эти данные подтверждаются отечественными исследованиями. А.И.Крюков с соавт. (2006) указывают на то, что у всех пациентов, страдающих ОРВИ более 48 часов, отмечается воспалительная реакция со стороны слизистой оболочки околоносовых пазух, и в 87% случаев имеются изменения на компьютерной томограмме околоносовых пазух в первые дни заболевания, так как в результате цитотоксического действия вирусов происходит угнетение активности мукоцилиарной транспортной системы слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [12].

## 1.3 Мукоцилиарная система

Мукоцилиарная транспортная система состоит из трёх компонентов: поверхностного мерцательного и секреторного эпителия, желез собственного слоя слизистой оболочки и слизи, продуцируемой этими железами и бокаловидными клетками [13]. На поверхности каждой клетки слизистой оболочки дыхательной области имеется от 50 до 200 ресничек, совершающих колебательные движения. Каждое движение реснички приводит к продвижению носовой слизи в сторону глотки. Активность этого транспорта зависит от состояния носовой слизи. При снижении или повышении вязкости носовой слизи, уменьшении или увеличении ее количества синхронность колебания ресничек, подвижность поверхностного слоя слизи нарушается [14].

Значение мукоцилиарной транспортной системы сводится к тому, что при адекватном функционировании обеспечивается клиренс слизистой оболочки, что значительно снижает риск попадания вирусов и бактерий в околоносовые пазухи. Мукоцилиарная система обладает большой стойкостью к поражающим факторам, в том числе к инфекциям. При воспалительных заболеваниях полости носа снижается количество ресничек мерцательного эпителия, увеличивается продукция слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя, в результате чего работа системы становится неэффективной, происходит скопление серозного экссудата в



просвете пазух, затем бактериальная инвазия, миграция нейтрофилов в экссудат и приобретение им гнойного характера [15, 16].

Острый гнойный синусит – одно из наиболее частых и опасных осложнений ОРС. По наиболее современным данным Dukewicz [17], он развивается в исходе 0,5 – 2% случаев ОРВИ. Часто симптомы вирусного РС (особенно затянувшегося) и бактериального очень схожи между собой, что чрезвычайно затрудняет диагностику. Вирусные РС чаще всего сопровождаются светлыми выделениями из носа. Симптомы могут наблюдаться вплоть до 14 дней. При этом чаще длительность ОРВИ составляет приблизительно 7 дней, в то время как острый гнойный синусит может развиваться в среднем на седьмые-десятые сутки [18]. Однако переход вирусного РС в острый гнойный (бактериальный) может произойти на любом этапе заболевания [17]. В пользу начавшегося бактериального процесса говорят гнойные выделения из носа, лицевая или зубная боль, преимущественно односторонняя, односторонняя болезненность при пальпации в проекции синусов, а также ухудшение состояния больного после первоначального улучшения [19].

Несмотря на то, что большинство ОРС имеют вирусную природу, больным часто и порой необоснованно назначают антибиотики. Хотя известно, что даже в случае присоединения бактериальной инфекции – острого гнойного синусита, – более чем в двух третях случаев состояние больных улучшается и без использования антибиотиков [19].

## **2. Ирригационная терапия**

Одним из методов лечения являются ирригационные процедуры. К ирригационным методам, применяемым в ринологии в настоящее время, можно отнести метод перемещения по Проетцу, ЯМИК-метод синус-катетером ЯМИК-5 и носовой душ. Суть первых двух методов заключается в выполнении ирригации за счёт активного воздействия на слизистую полости носа и околоносовых пазух с применением отрицательного давления.

### **2.1 Носовой душ**

Носовой душ включает различные виды промываний и орошений полости носа [20] и может использоваться как в лечении, так и для профилактики заболеваний носа и околоносовых пазух. Существенным преимуществом перед другими методами является то, что для проведения процедуры не требуется участие врача, поэтому пациент может

выполнять её самостоятельно и регулярно в домашних условиях. Также необходимо заметить, что носовой душ является относительно дешёвым, экономически выгодным для пациента методом лечения.

Носовой душ применяется для лечения и профилактики заболеваний носа и околоносовых пазух с древних времён. Древние индийские йоги считали, что для того, чтобы дыхание было качественным, нужно, чтобы нос был чистым. Поэтому гигиену полости носа, которая у йогов получила название Нети, они относят к числу наиболее важных и обязательных для ежедневного исполнения процедур [20]. Процедура Джалю Нети - очистка водой, выполнялась древними йогами из природных источников путём «сифонной очистки» или «сморкания водой», когда из ладоней рук вода втягивалась через одну ноздрю и удалялась либо через другую половину носа, либо через рот [21, с.56].

### **2.1.1 Эффекты носового душа**

Процедура носового душа необходима для увлажнения слизистой оболочки носа, механического удаления патологического отделяемого и «подготовки» слизистой оболочки для воздействия топических препаратов. Воздействуя на рецепторные окончания тройничного нерва, иннервирующего слизистую оболочку носа, носовой душ способствует сосудистому спазму и улучшению носового дыхания [20]. Носовой душ уменьшает сухость и отек слизистой оболочки, помогает очищать носовую полость от корок, тем самым улучшает самочувствие пациента [22, 23].

Одним из основных положительных эффектов душа является очищение слизистой оболочки полости носа от вязкого, густого отделяемого. По данным эндоскопии - при синусите у 90% больных в полости носа есть патологический секрет, который важно удалить с поверхности слизистой, так как он является благоприятной средой для роста и размножения патологических микроорганизмов [22]. Бактерии и медиаторы воспаления содержатся в основном в секрете и редко в подслизистом слое [24, 25]. Удаление из полости носа биологически активных продуктов воспаления (гистамин, лейкотриены, эозинофильный катионный протеин, токсины и др.) препятствуют развитию патогенетической цепи, усугубляющей тяжесть заболевания. Снижение антигенной нагрузки на слизистую оболочку дыхательных путей методом простого механического вымывания частиц, попавших в нос при вдыхании атмосферного воздуха, способствует активной деятельности локальной иммунной защиты [26].

В норме удаление крупных частиц из полости носа осуществляется благодаря слаженной работе мерцательного эпителия. Гиперсекреция густой слизи, которая образует

в последующем корочки, покрывающие слизистую оболочку, делает неэффективной работу ресничек мерцательного эпителия, что является для них дополнительным повреждающим фактором. Кроме того, доставка лекарственных препаратов значительно снижается вследствие отсутствия прямого контакта с воспаленной тканью.

С помощью носового душа возможно удаление аллергенов, увлажнение слизистой оболочки, улучшение носового дыхания и «подготовка» слизистой носа к применению топических препаратов, в связи с чем повышается их эффективность [24; 27, с.145; 28, р.103].

По мнению С.М.Пухлика с соавт. [20], за счёт перечисленных эффектов достигается противовоспалительное действие, восстанавливается нарушенная функция мерцательного эпителия полости носа. Благодаря этому уменьшается потребность в использовании лекарственных препаратов, в частности антибиотиков [29].

Интересно и то, что в последние годы появилась новая теория формирования хронического синусита, основанная на формировании биоплёнок колониями микроорганизмов [30]. При промывании благодаря действию струи раствора происходит механическое удаление биоплёнок, разрушение их канала и матрикса [12].

### **2.1.2 Применение носового душа**

Рядом авторов носовой душ рекомендуется включать в комплексное лечение аллергического ринита, хронического синусита, хронического аденоидита, доказана необходимость применения носового душа в схемах послеоперационной реабилитации пациентов после эндоназальных вмешательств [15, 22, 24, 25, 27-29, 31-38]. С позиций нормативного документа EPOS, использование препаратов, распыляющих изотонический раствор в полость носа, рекомендовано к лечению хронического РС (уровень доказательности Ib) [39].

Актуально применение носового душа и для профилактики профессиональной патологии у лиц, которые по роду своей деятельности ежедневно сталкиваются с большим количеством поллютантов, а также у жителей мегаполисов, которые ежедневно подвергаются негативному влиянию внешней среды, так как пониженная влажность воздуха и его загрязнённость приводят к дегидратации слизистой оболочки и осаждению взвешенных в воздухе частиц на её поверхность [40]. В результате воздействия этих факторов происходит развитие субатрофических и атрофических ринитов, которые на ранних стадиях процесса обратимы [41]. В данном случае механическое удаление поллютантов и увлажнение слизистой оболочки с помощью носового душа может помочь

в профилактике развития атрофических процессов полости носа. В частности, в исследованиях, проведённых М. Holmstrom et. al. [42], доказана положительная динамика у рабочих деревообрабатывающих предприятий в устранении заложенности носа, чихания, синдрома постназальных выделений, зуда при проведении им курса ирригационной терапии.

Кроме этого, ирригационная терапия полости носа обладает хорошим профилактическим свойством. Вымывание из полости носа болезнетворных вирусов и бактерий снижает антигенную нагрузку на иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки полости носа, тем самым повышая резистентность ткани против инфекции.

### **2.1.3 История изучения носового душа**

Несмотря на давнее применение ирригационных процедур для лечения и профилактики заболеваний ЛОР-органов, долгое время отсутствовали работы, обобщающие этот метод лечения. Впервые понятие «носовой душ» в ринологии появилось в 1864 году, когда о нём как о местном лечении болезней носовой полости сделал сообщение Th. Weber, который обратил внимание на то, что «этот способ даёт благоприятные результаты не только при страдании слизистой оболочки носа, но и при заболеваниях конъюнктивы, стоящих в связи с поражением носовой полости, а равно и при болезнях уха, начавшихся с Евстахиевой трубы» [43].

В дальнейшем многие учёные-клиницисты XIX столетия занимались изучением влияния носового душа на течение патологических процессов в полости носа и околоносовых пазухах, обсуждались возможные осложнения от применения этой процедуры, сравнивались её потенциальная польза и вред. Из наиболее опасных осложнений носового душа чаще всего упоминается попадание промывной жидкости в слуховую трубу и связанное с этим возникновение отита [44].

Э.И. фон-Шрёдер [45] считал, что возникновение осложнений в виде воспаления слизистой оболочки слуховой трубы и полости среднего уха возникают из-за промывания полости носа непрерывным потоком жидкости, и предложил использовать грушевидный баллон с двумя отверстиями, из которого жидкость могла попадать в нос и носоглотку дозированно небольшими порциями.

М.В. Демпель [46] предложил для носового душа карманную спринцовку, которую пациент мог носить с собой и пользоваться ею по мере надобности. Частые спринцевания полости носа особенно показаны, по мнению автора, при атрофических процессах, когда больной страдает от образования корок и сухости в носу. Важным оказалось то, что

раствор в спринцовке имел постоянную температуру (приблизительно равную температуре тела) и это избавляло пациента от необходимости пользоваться холодными растворами.

Н.Акациатов [47] рекомендовал использовать устройство, состоящее из широкогорлой банки, в которую вставляется каучуковая, плотно закупоривающая пробка с двумя отверстиями для двух стеклянных трубок. Одна из трубок доходит до дна банки, другая короткая. Сверху на трубки надеваются резиновые жгуты и к тому из них, который надет на короткую трубку, крепится олива. Прибор заполняют раствором, затем переворачивают. Оливу вставляют в ноздрю, а в другую трубку легко дуют, что позволяет промывать нос с достаточной силой.

Самым фундаментальным исследованием XIX века, относящимся к ирригации носа и околоносовых пазух можно считать работу А.В.Якобсона [43]. Исследования выполнялись на трупном материале. Было изучено влияние душа и носовых вливаний (вливание жидкостей в полость носа при запрокинутой назад голове) на давление в носоглоточном пространстве и условия, при которых жидкость во время этих манипуляций может проникать в полости, сообщающиеся с носовыми ходами и носоглоточным пространством, а также вытекать из них. Эксперименты показали, что при правильном выполнении носовой душ практически никогда не вызывает осложнений в виде воспаления евстахиевой трубы и среднего уха. Автор сделал вывод, что такие осложнения чаще возможны не во время носового душа, а при носовых вливаниях, когда происходит резкое повышение давления в соответствующей половине носа и носоглотке. Кроме того, он предложил использовать для выполнения носового душа наконечник новой конфигурации, который вводился по нижнему носовому ходу до носоглотки, и таким образом орошение происходило сзади наперёд, без повышения давления в носовой полости и евстахиевой трубе (для душа по Weber использовались оливы, плотно обтурирующие ноздрю).

В отношении возможности лечения с помощью носового душа воспалительных процессов околоносовых пазух А.В.Якобсоном было отмечено, что во время промывания полости носа промывная жидкость почти всегда попадает в верхнечелюстную пазуху, а иногда и в лобную [43]. Он считал, что носовой душ может быть весьма полезен при заболеваниях околоносовых пазух, особенно верхнечелюстной, так как он очищает слизистую оболочку, действует на неё противовоспалительно, удаляет избыток секрета, разжижает содержимое пазухи, способствует снятию отёка в области соустьев. Значительно позже эти выводы были подтверждены другими ринологами. Например, исследования, проведённые D.E.Olson et. al. [48] и P.J.Wormald et al. [49] показали, что

раствор после носового душа был обнаружен на компьютерных томограммах околоносовых пазух у здоровых добровольцев в верхнечелюстных пазухах, клетках решетчатого лабиринта и лобной пазухе.

В истории ринологии существовало, однако и противоположное мнение относительно целесообразности применения носового душа. В 1900 году Ф.Ф.Нейман писал, что «...носовой душ, до сих пор употребляемый, вреден». Автор аргументировал свою точку зрения тем, что после выполнения носового душа возможно появление головных болей, возникновение аносмии, как наиболее частое и опасное осложнение рассматривается возникновение острого гнойного отита. Эффективность процедуры, по мнению Неймана, незначительна, так как «...вода течёт только по нижнему носовому ходу» [50].

Мермо считал, что «глубокие спринцевания» носа вредны, так как являются причиной упорных катаральных заболеваний, могут привести к потере обоняния, и показаны только при озене [51].

В последующем авторы, как правило, писали, что при проведении процедуры наконечник устройства, которым выполняется процедура, не должен полностью закрывать ноздрю, чтобы избежать сильного давления жидкости, и предлагали использовать для промывания носа шприц, резиновую спринцовку [52] или носовую лейку [44].

А.Денкер и В.Альбрехт отмечали эффективность носового душа для удаления слизисто-гнойного секрета, сопровождающего хронические заболевания носа и околоносовых пазух и при озене [53].

Б.С.Преображенский считал, что промывание полости носа при острых воспалительных процессах недопустимо в связи с риском инфицирования среднего уха. Напротив, при хроническом рините и при озене необходимо выполнять промывания два-три раза в день [54].

В 1981 году М.А.Гольдштейн указывал на то, что полость носа необходимо промывать только сильной струёй. Процедура рекомендовалась автором для лечения острых и хронических синуситов однократно в течение дня [55].

В 1987 году известный болгарский учёный, специалист в области ингаляционной терапии Асен Кюлев опубликовал монографию «Ирригационная терапия верхних дыхательных путей» [56]. Кюлев впервые рекомендовал ирригационную терапию в качестве реабилитационного мероприятия после операций в области носа, околоносовых пазух и носоглотки. Для орошения носоглотки Кюлев предложил ретроназальный душ с использованием резинового катетера, который вводится через нос и далее проводится

промывание носоглотки и полости носа сзади наперёд. Взяв за основу методику носового орошения по G.Laurens, А.Кюлев рекомендовал свою методику назального душа. Принципиальная разница двух методов заключалась в том, что в первом случае жидкость вытекала из той же половины носовой полости, в которую она попадала первоначально. В методе Кюлева выполнялась ирригация не только носовой полости, но и носоглотки и даже частично околоносовых пазух, что, несомненно, было более эффективным. Однако, по мнению некоторых исследователей [57], в данной методике был один существенный недостаток: голова пациента должна была быть повернута на бок. При таком положении головы большая вероятность попадания промывной жидкости в слуховую трубу, затем в полость среднего уха и возникновение отита.

В 1989 году Г.И.Марков с соавт. предложил свою версию проведения носового душа. Носовой душ следовало выполнять с помощью системы для внутривенных вливаний и оливы, которая плотно obturировала ноздрю. Жидкость подавалась в полость носа струйно, без напора, а пациент держал голову наклоненной вперёд и прямо [58]. Носовой душ по методике Г.И.Маркова и соавт. сохранил свою актуальность до сегодняшнего дня. А.И.Крюков с соавт. отмечали, что метод промывания полости носа с помощью системы для внутривенных вливаний и оливы «...результативен благодаря выраженному гидравлическому эффекту» [15].

Широкое применение носовой душ нашёл и в западной ринологии. Особенно в связи с этим хотелось бы отметить пульсирующие ирригаторы, первым из которых был ирригатор Гроссана [28]. Жидкость в таком ирригаторе подаётся в полость носа под определённым давлением и с определённой температурой, что сводит к минимуму возможность возникновения побочных эффектов.

#### **2.1.4 Растворы для носового душа**

Кроме вопроса о целесообразности проведения душа и изобретения устройств для его выполнения, в литературе обсуждалась проблема выбора растворов для носового душа.

Давно было замечено, что для ирригационных процедур носа лучше всего использовать не пресную, а подсоленную воду, так как попадание пресной воды в носовые ходы вызывает болевые ощущения, приводит к развитию патологических состояний, возникающих в результате нарушения нормального осмотического давления [21, 59].

Большинство авторов рекомендуют использовать для промывания полости носа физиологический раствор хлорида натрия [20, 24, 27, 28, 31, 32, 50, 51, 54, 60].

Исследованиями Г.И.Маркова с соавт. доказано, что после серии промываний физиологическим раствором определялось значительное снижение количества лейкоцитов в смывах со слизистой оболочки полости носа, что свидетельствовало об уменьшении воспаления [58].

Th.Weber (1864) применял для орошения молоко, слизистые жидкости, физиологический раствор поваренной соли и отметил негативное влияние чистой воды на слизистую оболочку носа [57].

R.Kayser (1911) рекомендовал для носового душа несколько растворов: 0,6% раствор хлорида натрия, 1-2% раствор двууглекислого натра, 2-4% раствор борной кислоты, 1% раствор марганцовокислого калия [57].

В своей практике А.Денкер с соавт. (1936) применял, наряду с физиологическим раствором хлорида натрия, 4% раствор борной кислоты [53].

А.Кюлевым (1987) для проведения душа предлагалось использование различных растворов в зависимости от характера патологии [56]. Для лечения субатрофических и атрофических процессов Кюлев считал целесообразным применять гипотонические растворы хлорида натрия, которые активизируют кровообращение в слизистой оболочке и стимулируют секрецию слизи. Гипертонические растворы рекомендовались при гипертрофических ринитах. В основном, однако, автор использовал для душа изотонические минеральные воды. Были описаны такие схемы носового душа, как газовый душ, когда в минеральную воду добавляют лечебные газы (углекислый газ, азот, редкие газы и радон).

В 1981 году М.А.Гольдштейном для лечения методом носового душа острых и хронических синуситов предлагалась смесь димедрола и эфедрина [55].

А.А.Шиленков применял для носового душа после эндоназальных операций у больных полипозно-гнойным синуситом [32], а А.Г.Хрыкова с соавт. для лечения острого верхнечелюстного синусита у детей [34], раствор фурациллина 1:5000.

W.M.Boek et al. (1999) проводили исследование влияния на частоту биения ресничек (ЧБР) мерцательного эпителия различных растворов [61]. Авторами было отмечено, что концентрация солевого раствора 7% и выше вызывала цилиостаз, физиологический (0,9%) раствор хлорида натрия замедлял работу ресничек, а раствор Рингера-Лока (включает натрия хлорид 8,6г, калия хлорид 3000мг, кальция хлорид дигидрат 330мг, раствор для инфузий до 1 литра), напротив, значительно ускорял их биение. Эти данные были впоследствии подтверждены исследованиями M.Unal et al. (2001), которые сравнивали влияние раствора Рингера-Лока и физиологического раствора на мукоцилиарный транспорт у больных после эндоназальных операций [62]. D.F.Bruce et



al. (2001) также отмечали положительное влияние раствора Рингера-Лока на мерцательный эпителий полости носа [28].

В 2001 году для комплексного лечения больных хроническим синуситом D.G.Heatley et al. применили гипертонический раствор хлорида натрия. По их данным, это позволило пациентам сократить использование других топических препаратов [63]. Эти данные были подтверждены D.Rabago et al. в 2005 году [64]. W.Garavello et al. (2003) установили, что гипертонический солевой раствор, используемый для носового душа у детей с сезонным аллергическим ринитом, помогает достоверно улучшать состояние больных и приводит к уменьшению применения антигистаминных препаратов этими пациентами [37].

В.И.Кобылянским с соавт. (2004) было изучено с помощью радионуклидного метода влияние гипертонического раствора хлорида натрия с концентрацией 3% и 6% на клиренс в верхнечелюстных пазухах у больных с острым гнойным гайморитом [65]. Исследования показали, что 6% раствор хлорида натрия достоверно повышает клиренс в верхнечелюстных пазухах. Авторы считают, что это обеспечивает возможность его целенаправленной стимуляции и повышение эффекта при проведении консервативного лечения.

Вместе с тем морфологический анализ, проведённый в исследованиях С.Н.Kim et al. (2005), доказал, что гипотонический раствор хлорида натрия вызывал значительное повреждение клеток мерцательного эпителия [66].

Отдельного внимания заслуживает обсуждение применения для ирригации полости носа морской воды. Состав морской воды схож с соляным составом крови и тканевой жидкости, поэтому она может быть использована для носового душа. Интересные факты истории приводит С.В.Рязанцев [59]. Он отмечает, что начало использования морской воды с лечебной целью теряются в глубине тысячелетий. Известно, что морские купания своим пациентам назначали врачи Древнего Египта. Жители Эллады сочетали купания с приёмом солнечных ванн. Чахоточным больным также рекомендовались морские путешествия.

Долгое время не было достоверных данных об оптимальной температуре растворов для носового душа. Так, А.В.Якобсон отмечал, что влияние температуры жидкости, продолжительность и непрерывность её действия являются отличительной особенностью носового душа от вливаний и впрыскиваний, так как душ «... оказывает влияние на нервные окончания в слизистой оболочке и вызывает местные сосудодвигательные изменения и другие рефлекторные эффекты» [43]. Другие авторы, занимавшиеся проблемой носового душа, также отмечали важность температурного

воздействия и писали о том, что жидкость должна быть «тёплой» [44, 50, 51].

Вместе с тем, по мнению М.В.Демпеля (1899), достаточной для носового душа является температура раствора приблизительно равная 28°C [46].

Другие авторы считают, что температура раствора должна быть выше, а температурный диапазон шире. Так, А.Кюлев указывал, что температурный диапазон растворов должен быть от 37° до 42°C [56], Г.З. Пискунов с соавт. [27] и С.М.Пухлик с соавт. [20] предлагают в лечении острых воспалительных процессов полости носа применять растворы, имеющие температуру 35°-40°C. Вероятно, это мнение небезосновательно, т.к., по данным И.М.Круковер, температура в полости носа на фоне острых воспалительных процессов достигает 37°-38,3°C, по сравнению с показателями нормы: 35,5°-36,8°C [67].

Рядом авторов показано, что увеличение интраназальной температуры, в том числе за счёт создания локальной гипертермии, приводит к улучшению состояния больных с аллергическим ринитом, острым ринитом, к исчезновению вируса в эпителиальных клетках [25, 68].

В исследовании, проведенном А.В.Курдюковой в 2009 году, сравнивалось влияние на дыхательную и транспортную функции слизистой оболочки полости носа, а также на субъективные ощущения здоровых добровольцев физиологического и гипертонического растворов хлорида натрия различных температур. Было выяснено, что носовой душ физиологическим (0,9%) раствором хлорида натрия позитивно влияет на дыхательную функцию полости носа, транспортную функцию слизистой оболочки полости носа и двигательную активность цилиарного аппарата мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа у больных острым гнойным синуситом. При этом оптимальным является использование физиологического раствора при температуре 36°C дважды в день [57].

Таким образом, сегодня «золотым стандартом» раствора для проведения процедуры носового душа является 0,9% раствор NaCl. В то же время, за последние годы на фармацевтическом рынке появилось много устройств и готовых растворов, рекомендуемых для проведения носового душа. Преимущество их использования состоит в том, что это готовые растворы, которыми пациенты могут пользоваться по мере надобности, и выпускаются они в виде спреев, что позволяет увеличить их эффективность [22].

В публикациях последних лет показана высокая эффективность применения растворов на основе морской воды в лечении острого ринита и хронического атрофического ринита [12, 59, 69]. Многие авторы рекомендуют использовать эти

растворы в послеоперационном периоде после эндоназальных операций [70-76].

Широкое распространение нашли готовые растворы морской воды в детской ринологической практике в лечении аллергического ринита, хронического аденоидита, для комбинированной терапии синуситов, в профилактике ОРВИ [4, 77, 78]. В частности, зарекомендовал себя препарат Аква Марис: по данным рандомизированного исследования Васиной Л.А. (2009), ирригационная терапия с применением препарата в комплексном лечении острого гнойного РС статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшает выраженность клинических симптомов (затруднение носового дыхания и выделения из носа), воспалительных явлений в полости носа, время мукоцилиарного транспорта (по данным «сахаринового теста») [79].

### 3. Минерально-растительный комплекс «Долфин»

В 2006г. в г.Соликамске Пермской области была разработана и введена в производство специальная рецептура минеральной смеси и технология её приготовления, в процессе которой экологически чистые кристаллы природных хлоридов смешиваются в строгом, определенном соотношении. Так появился новый оригинальный состав для носового душа – минерально-растительное средство «Долфин» [6].

#### 3.1 Состав и эффекты средства «Долфин»

При растворении минерального комплекса «Долфин», получается раствор, аналогичный по своему солевому составу плазме крови (таблица 1).

Таблица 1. Соотношение ионного состава мирового океана, комплекса «Долфин» и плазмы крови (Киселев А.Б., Чаукина В.А., 2007).

\* Н.О. – нерастворимый осадок.

	<b>Н.О.</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>Mg<sup>+2</sup></b>	<b>Cl<sup>-</sup></b>	<b>SO<sub>4</sub><sup>-2</sup></b>
<b>Мировой океан</b>	<b>-</b>	<b>30,7</b>	<b>3,7</b>	<b>55,3</b>	<b>7,8</b>
<b>Раствор средства “Dolphin”</b>	<b>0,03</b>	<b>30,0</b>	<b>2,0</b>	<b>55,0</b>	<b>0,3</b>
<b>Плазма крови человека</b>	<b>0,1</b>	<b>30,0</b>	<b>0,2</b>	<b>49,3</b>	<b>0,2</b>

Средство позволяет достичь многогранного лечебного воздействия на слизистую оболочку носа и околоносовых пазух. Микроэлементы раствора оказывают целенаправленное воздействие на слизистую, восстанавливая ее функциональную активность. Йод и хлорид натрия оказывают антисептический эффект. Помимо этого, йод и микроэлементы активизируют выработку защитной слизи бокаловидными клетками. Ионы магния нормализуют функцию мерцательного эпителия, восстанавливая физиологическое состояние слизистой оболочки носа, особенно после операций. Ионы цинка и селена способствуют выработке антибактериальных и противовирусных веществ, восстанавливая местный иммунитет слизистой носа и околоносовых пазух. Шиповник обладает бактерицидными свойствами и содержит уникальный поливитаминный комплекс. В состав экстракта шиповника входят соли калия (23 мг%), натрия (5 мг%), магния (8 мг%), фосфора (8 мг%), железа (11,5 мг%), а также аскорбиновая кислота, каротин, витамины B2, K1. Экстракт солодки содержит флавоноиды (до 4,3%), которые обеспечивают защиту от неблагоприятных факторов внешней среды, – ликвиритигенин, изоликвиритигенин, неоликвиритин, неоизоликвиритин, ликвиритин, изоликвиритин, изоуралозид, дралозид, глоброзид, лакразид, углеводы – глюкозу и сахарозу (до 15,6%), пентозу (до 13,2%), крахмал (до 24,5%), пентин (до 4,6%); органические кислоты (до 4,6%) – винную, лимонную, фумаровую, щавелевую, яблочную, янтарную; тритерпеноиды-глицеризиновую кислоту (22,2%), а-ситостерин, алкалоиды, кумарины, дубильные вещества (до 9,46%), кроме того, содержит: макроэлементы (мг/г) – К – 0,08, Cu – 0,2, Zn – 0,13, Fe – 0,7; микроэлементы (мкг/г) – Mn – 0,08, Cu – 0,2, Zn – 0,13, Co – 0,03, Cr – 0,04, Al – 0,51, V – 0,29, Se – 17,1, Ni – 0,23, Sr – 0,54, Pb – 0,02, I – 0,09, B – 60. Солодка оказывает противоаллергическое действие, регулирует водно-солевой обмен организма.

Преимуществом является и меньшее содержание кальция и сульфатов, что позволяет избежать основного недостатка всех «морских» солей – нерастворимого осадка [6]. Ирригационная терапия носа устройством «Долфин» обеспечивает полное объемное промывание полости носа в отличие от аэрозольных и струйных методов проведения назального душа, которые обеспечивают лишь частичное орошение слизистой при самостоятельном их использовании пациентом.

### **3.2 Клинические испытания средства «Долфин»**

Клинические испытания (открытые рандомизированные параллельные многоцентровые исследования) минерально-растительного средства «Долфин», флакона-ирригатора «Долфин» проведены Новосибирским государственным медицинским

университетом (2005, 2007), Российским государственным медицинским университетом (2006), Томским государственным медицинским университетом (2006). Данная технология назального душа успешно применяется в различных научных и лечебных учреждениях РФ: в НИИ уха, горла, носа и речи (г.Санкт-Петербург), в клиниках РГМУ, ММА им.Сеченова, МОНИКИ, СГМУ (г.Томск), СГМУ (г.Архангельск), в поликлиниках №2 и №3 УД Президента РФ и др., в санаториях-профилакториях, учреждениях МО РФ.

Согласно существующим исследованиям, «Долфин» эффективен при лечении ОРС у взрослых и детей, в том числе в сочетании с аденоидитом (аденоиды I-II ст.), фарингитом: уже ко второму дню лечения (не менее 2 процедур) у большинства испытуемых отмечалось разжижение секрета, улучшение его оттока, уменьшение отека слизистой оболочки и, как следствие, – улучшение носового дыхания, исчезновение болевого синдрома; а также уменьшение кашля, першения в горле, воспалительных явлений фарингеальной слизистой. Было доказано, что средство «Долфин» препятствует затяжному течению аденоидитов, снижает частоту осложнений [80]. При включении средства «Долфин» в схему лечения острых гнойных синуситов у взрослых отмечалось явное улучшение носового дыхания в среднем на 3 день с интервалом от 2 до 4 дней [14].

Исследование, проведенное в ЛОР-клинике лечебного факультета РГМУ на базе ЛОР-отделений и консультативной поликлиники 1-й ГКБ г. Москвы, показало, что использование в комплексе лечебных мероприятий ирригационной терапии раствором минерального комплекса «Долфин» с применением отечественного устройства «Долфин» для оптимизации лечения больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух, а также в послеоперационный период у больных, перенесших различные хирургические вмешательства в полости носа и на околоносовых пазухах, целесообразно и эффективно [81].

В существующих исследованиях проводился анализ динамики субъективных и объективных проявлений заболевания с использованием сенсорно-аналоговой и визуально-аналоговой шкал, а также оценка транспортной функции мерцательного эпителия («сахариновый тест»). Не описано использование метода ПАРМ, а также цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа для оценки эффективности средства «Долфин».

При значительном количестве данных, свидетельствующих об эффективности средства «Долфин», до сих пор недостаточно известно о его безопасности: отсутствуют сведения о его цилитоксичности (влиянии на ЧБР эпителия слизистой оболочки носа).

Таким образом, предложенный для ирригационной терапии раствор солей «Долфин» нуждается в дальнейшей оценке его эффективности и безопасности в лечении ОРС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование на кафедре оториноларингологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, на базе ЛОР отделения Центральной Клинической Больницы Гражданской Авиации. В рамках исследования было обследовано 60 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении с диагнозом ОРС в период с декабря 2009 года по апрель 2010 года и соответствовавших критериям включения. В исследование включались мужчины и небеременные, не кормящие женщины от 15 до 70 лет с ОРС (предположительно, вирусным – по данным цитологического исследования) не позднее трехдневного обращения, легкой и средней степени тяжести.

Согласно международным документам [39], определение степени тяжести ОРС должна базироваться на субъективной оценке своего состояния пациентом по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (VAS). На этой шкале сам пациент указывает точку, соответствующую выраженности симптомов заболевания. Значения от 0 до 3 см (баллов) соответствуют легкой степени заболевания, 4-7 баллов – среднетяжелой, 8-10 баллов – тяжелой форме заболевания.

Симптоматика легких и средних форм ОРС ограничивается местными проявлениями (затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого, реже – слизисто-гнойного характера, нарушение обоняния, незначительная головная боль). При этом отсутствуют или незначительно выражены признаки интоксикации, температура тела остается нормальной или субфебрильной [1].

Критериями исключения были:

- тяжелая степень тяжести и осложненное течение ОРС;
- наличие хронических синуситов;
- системная антибактериальная терапия;
- выраженное искривление перегородки носа;
- участие в исследованиях других лекарственных препаратов.

Пациенты могли быть исключены из исследования по их собственному желанию или по решению исследователя. Причины исключения пациента вносились в Индивидуальную Регистрационную Карту (ИРК).

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы. Рандомизация проводилась в соответствии с компьютерной программой случайных цифр.

В основную группу вошли 30 человек с диагнозом ОРС – 13 мужчин и 17 женщин от 19 до 50 лет, средний возраст 28 лет ( $SD = 8$ ). Пациентам основной группы проводилось лечение носовым душем с использованием средства №1 устройства

оториноларингологического для промывания индивидуального «Долфин» 2г: галит – 70%; карналлит – 25%; сода пищевая (натрия гидрокарбонат) – 2%; солодки экстракт сухой – 1,5%; шиповника экстракт сухой – 1,5%. Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ за №ФСР-2008/02703 от 23.09.2008г., сертификат соответствия системы сертификации ГОСТ Р Госстандарт России за № РОСС RU.АЯ79.В11173. Средство «Долфин» выпускается в виде порошка, который растворяется в воде, и заливается в специальное устройство для промывания. Для носового душа применялся флакон-ирригатор «Долфин», который состоит из крышки-дозатора (эндоназальная насадка), трубки и флакона на 240 мл для взрослых. С помощью устройства можно плавно регулировать силу и скорость подачи раствора в полость носа, исключив неприятные ощущения во время процедуры. Полное промывание носа занимает не больше 3-х минут.

Исследуемое средство использовалось в соответствии с инструкцией по применению препарата.

В контрольную группу вошли 30 человек с диагнозом ОРС – 14 мужчин и 16 женщин от 16 до 48 лет, средний возраст 27 лет (SD = 8). Этим пациентам проводилось лечение носовым душем с использованием 0,9% раствора NaCl и флакона-ирригатора «Долфин».

Пациенты обеих групп не использовали вазоконстрикторные средства и другие местные интраназальные препараты.

Всем испытуемым проводились следующие исследования:

**1. Субъективная оценка врачом состояния слизистой оболочки полости носа с помощью передней риноскопии, эндоскопического осмотра** (цвет и степень увлажненности слизистой оболочки полости носа, выраженность отека носовых раковин, характер отделяемого) по специально разработанной визуально-аналоговой шкале. В статистической обработке учитывались следующие признаки:

- наличие или отсутствие отека носовых раковин;
- наличие или отсутствие патологического секрета.

**2. Определение времени мукоцилиарного клиренса** при помощи «сахаринового теста». С этой целью применяли пищевой сахарин фирмы Hergestellt (GMBH, Германия). Таблетку сахарина разделяли на 5 равных весовых частей и придавали этим частям округлую форму не более 1—1,5 мм в диаметре. Одну крупинку сахарина помещали на поверхность нижней носовой раковины отступя 1 см от ее переднего конца. Следует отметить, что крупинка сахарина хорошо контактировала со слизистой оболочкой и ни в одном случае не соскальзывала с нее и не проникала в носоглотку при дыхании. Пациенту



выдавали секундомер и предлагали выполнять одно глотательное движение в минуту. При появлении вкусового ощущения сладкого в полости рта пациенту предлагали остановить секундомер. Время от нанесения крупинки на слизистую оболочку нижней носовой раковины до момента появления ощущения сладкого в полости рта принимали за время мукоцилиарного транспорта. По мнению R. Waguespack (1995), «сахариновый тест» является идеальным, так как не предусматривает значительных денежных затрат, прост в применении, что позволило автору назвать его "золотым стандартом" для сравнения клинических результатов различных методов определения мукоцилиарной активности [82].

**3.Определение частоты биения ресничек мерцательного эпителия полости носа.** Для этого у пациента при передней риноскопии специальной ложечкой собственной конструкции для забора эпителия длиной 17 см с нижней носовой раковины брали соскоб мерцательного эпителия. Взятый материал переносили на специальные предметные стекла с полостью для исследования, глубиной в центре до 1,7 мм. Полость предварительно заполняли физиологическим раствором NaCl. Затем биоптаты накрывали тонким покровным стеклом. Сразу проводили микро- и видеоскопию на исследовательском комплексе с использованием компьютерных технологий, оригинального программного обеспечения, позволяющего фиксировать видеоизображение и рассчитывать частоту колебания ресничек. Для этого готовые препараты последовательно помещали под объектив светового микроскопа ЛОМО Микмед-2 со 100-кратным увеличением и исследовали при температуре 24°C. В препарате находили зоны с хорошей видимостью движущихся ресничек мерцательного эпителия. После идентификации одной из зон на поверхность покровного стекла наносили каплю иммерсионного масла и увеличивали разрешение микроскопа до  $\times 900$ , что позволяло четко видеть движения эпителиальных ресничек. Полученное изображение поступало через видеокамеру на плату видеозахвата в компьютер в режиме реального времени. В препарате выбирались 8—9 участков с наибольшей ЧБР, эти кадры архивировались, затем производился подсчет ЧБР при помощи специально разработанной компьютерной программы «ВидеоТест-морфология 5,0». Программа позволяет просматривать всю запись, проводить покадровый просмотр, а также произвести подсчет частоты колебаний любой из ресничек, которые представлены в видеофрагменте. Методика измерения основана на спектральном анализе изменения яркости точек в рабочей области. Для выполнения подсчета колебаний ресничек на монитор выводили изображение изучаемого участка эпителия. Видеокадр «замораживали». При этом на мониторе четко визуализировались реснички эпителия. На реснички при помощи компьютерной мыши наносились идентификационные точки, по

которым в дальнейшем программа производила подсчет их движения. Затем запускалась программа подсчета.

Цилиотоксичность определялась в процессе измерения ЧБР по выживаемости ресничек мерцательного эпителия с помощью микро- и видеоскопии.

**4. Цитологическое исследование** – мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа. Взятие носового секрета осуществлялось с носовой перегородки или нижней носовой раковины ватным тампоном, который вводился как можно глубже в полость носа. Затем секрет размазывался по предварительно обезжиренному предметному стеклу, высушивался на воздухе, окрашивался по способу Романовского-Гимза и по Граму [83]. Окраска по Граму подтверждала отсутствие бактериального процесса. В мазках оценивали эпителиальный состав и наличие воспаления. Эпителиальные клетки оценивались по количеству («+++» - много, «++» - умеренно, «+» - мало). Клетки цилиндрического эпителия были с ресничками (функционально активные) и без ресничек (потерявшие функциональную активность). Также оценивали количество метаплазированного эпителия – проявление реакции на воспаление («+++» – много, «++» – умеренно, «+» – мало). Элементы воспаления оценивали по количеству («+++» – много, «++» – умеренно, «+» – мало) и по составу: нейтрофильные лейкоциты (проявление острого воспаления) и лимфоидно-гистиоцитарные элементы – моноциты, лимфоциты, гистиоциты (проявление продуктивного воспаления), соотношение которых определяли в процентах.

**5. Передняя активная риноманометрия.** Носовое сопротивление – один из важнейших компонентов носового дыхания. Для его изучения применяется метод ПАРМ, признанный классическим для определения функции носа [84]. Сущность метода заключается в количественном измерении градиента давления и воздушного потока, которые создаются в условиях физиологического носового дыхания. В ходе исследования одна часть носа пациента (правая или левая) закрывается мягким адаптером. Измерение потока на свободной стороне носа пациента выполняется через плотно прилегающую носовую маску (закрытый метод). Для измерения и оценки потока и назального сопротивления с обеих сторон пациенту необходимо выполнить несколько вдохов и выдохов (рекомендуется выполнить 5 полных циклов) носом через специальные носовые оливки, подобранные по размеру ноздрей пациента. Затем закрывается другая сторона носа, и измерения повторяются с другой стороны. Как правило, сначала измеряются поток и назальное сопротивление на правой стороне, затем - на левой. Результаты риноманометрии выдаются прибором в виде графика в системе координат, который представляет собой параболическую кривую, отражающую инспираторную и

экспираторную фазы (**рисунки 1,2 приложения**). Параметры и кривые каждого теста подсчитываются и отображаются на экране по ходу исследования. Представленный на распечатке результатов измерений анализ дает информацию о проходимости носовых ходов и возможной асимметрии потока и сопротивления. Форма полученной кривой определяет степень нарушения носового дыхания. Для оценки носового дыхания использовался риноманометр РС 300 фирмы «Atmos» (Германия). У всех пациентов исследовался суммарный объемный поток (СОП) – Flow L+R – и суммарное сопротивление (СС) – Res L+R – в точке фиксированного давления 150 Паскаль (Па) [85].

**6. Субъективная оценка пациентом качества жизни** (количественная оценка жалоб). Выраженность симптомов заболевания оценивалась самим пациентом при помощи визуальной шкалы по модифицированной схеме D.W.Kennedy, V.J.Lund [10]. В опроснике предлагалось оценить следующие симптомы: затруднение носового дыхания, выделения из носа, головная боль, неврологические лицевые боли и снижение обоняния. Каждому симптому больной присваивал от 0 до 2 баллов: отсутствие жалоб определялось как 0 баллов, периодические проявления признака – 1 балл, постоянно выраженный симптом – 2 балла). В дальнейшем при обработке данных учитывалась как сумма баллов (отражение общего состояния пациента), так и оценка каждого симптома в отдельности.

Пациенты наблюдались в течение недели. Сравнивались показатели всех исследований до и после лечения.

В первый день наблюдения (T0) проводились:

1. Оценка критериев включения/исключения.
2. Рандомизация.
3. Субъективная оценка врачом состояния слизистой оболочки полости носа с помощью передней риноскопии, эндоскопического осмотра (цвет и степень увлажненности слизистой оболочки полости носа, выраженность отека носовых раковин, характер отделяемого).
4. Определение времени МЦК при помощи «сахаринового теста».
5. Определение ЧБР мерцательного эпителия полости носа.
6. Цитологическое исследование — мазки-перепечатки со слизистой оболочки носа.
7. ПАРМ.
8. Субъективная оценка пациентом качества жизни (количественная оценка жалоб).

На седьмой день наблюдения (T2) вновь проводился весь комплекс исследований:

1. Субъективная оценка врачом состояния слизистой оболочки полости носа с помощью передней риноскопии, эндоскопического осмотра (цвет и степень увлажненности слизистой оболочки полости носа, выраженность отека носовых раковин, характер отделяемого).

2. Определение времени МЦК при помощи «сахаринового теста».

3. Определение ЧБР мерцательного эпителия полости носа.

4. Цитологическое исследование – мазки-перепечатки со слизистой оболочки носа.

5. ПАРМ.

6. Субъективная оценка пациентом качества жизни (количественная оценка жалоб).

Кроме того, у всех пациентов следили за развитием аллергических и других побочных реакций, развившихся в процессе лечения. В случае их возникновения, время и обстоятельства побочного эффекта фиксировались в ИРК.

Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel и пакета статистических программ STATISTICA 6.0 [86-88].

Количественные признаки проверялись на нормальность распределения по W-критерию Шапиро-Вилка. Распределение считалось нормальным при  $p > 0,05$ . Значимость различий количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, оценивалось с помощью t-теста Стьюдента. Различия считались достоверными в случае  $p < 0,05$ . Значимость различий в случае количественных признаков, не подчиняющихся нормальному распределению, оценивалось по U-критерию Манна-Уитни для независимых групп и по критерию Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались достоверными в случае  $p < 0,05$ .

Для оценки значимости различий на разных этапах наблюдения в случае более двух сравниваемых значений количественного признака использовался непараметрический метод Фридмана. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для анализа качественных значений использовался односторонний точный критерий Фишера для несвязанных групп и Мак-Немара для связанных диапазонов. Различия считались достоверными в случае  $p < 0,05$ .

С помощью всех вышеперечисленных объективных, субъективных и статистических методов сравнивалась эффективность лечения пациентов основной и контрольной групп, оценивалась безопасность лечения пациентов основной группы.

Критериями эффективности считались:

- улучшение субъективной оценки пациентом качества жизни – уменьшение суммы

баллов по результатам количественной оценки жалоб ( $p < 0,05$ );

- улучшение субъективной оценки врачом состояния слизистой оболочки полости носа с помощью передней риноскопии, эндоскопического осмотра (цвет и степень увлажненности слизистой оболочки, выраженность отека, характер отделяемого) – уменьшение симптомов по визуально-аналоговой шкале ( $p < 0,05$ );

- снижение времени МЦК по данным «сахаринового теста» ( $p < 0,05$ );

- повышение ЧБР мерцательного эпителия полости носа ( $p < 0,05$ );

- снижение признаков острого воспаления (процента нейтрофилов, степени метаплазии эпителия) по данным цитологического исследования;

- повышение СОП и снижение СС по данным ПАРМ ( $p < 0,05$ ).

Критериями безопасности считались:

- частота развития аллергических реакций;

- частота развития побочных эффектов;

- отсутствие цилиотоксичности.

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

## 1. Характеристика исследуемых

В основную группу вошли 30 человек с диагнозом ОРС – 13 мужчин и 17 женщин от 19 до 50 лет, средний возраст 28 лет ( $SD = 8$ ). Одна пациентка выбыла из исследования по причине развития у нее на пятый день заболевания острого гнойного синусита (ухудшение общего самочувствия, появление лицевых болей в проекции верхнечелюстных пазух, повышение температуры тела до  $38^{\circ}\text{C}$ , наличие полоски гнойного отделяемого в среднем носовом ходу при передней риноскопии (**рисунок 3 приложения**) и уровня жидкости в обеих верхнечелюстных пазухах на рентгенограмме). В связи с этим пациентке был проведен курс антибактериальной терапии с положительным эффектом, результаты ее обследования не учитывались в данной работе.

Таким образом, основную группу составили 29 человек: 13 мужчин и 16 женщин, средний возраст 27,5 лет ( $SD = 8$ ), контрольную – 30 человек: 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст 27 лет ( $SD = 8$ ). Группы были сравнимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ , критерии Фишера, Манна-Уитни).

У всех исследуемых был диагностирован ОРС легкой или средней степени тяжести. Все пациенты жаловались на заложенность носа (средний балл 1,33), слизистые выделения (1,4 балла), нарушение обоняния (1,5 балла) разной степени тяжести, большая часть – на головную боль (0,4 балла).

Для повышения достоверности результатов пациентов просили не пользоваться во время исследования вазоконстрикторными и другими интраназальными средствами.

## 2. Оценка цилиотоксического действия минерально-растительного средства «Долфин»

Для оценки цилиотоксичности средства «Долфин» у всех испытуемых, составляющих основную группу, во время обследования  $T_0$  и  $T_2$  брали соскоб мерцательного эпителия из носовой полости с последующей микро- и видеоскопией и измеряли среднюю ЧБР с помощью компьютерной программы «ВидеоТест-морфология 5,0». Сравнивались показатели ЧБР до и после лечения препаратом «Долфин».

Полученные значения ЧБР до лечения ( $T_0$ ) колебались от 2,3 Гц до 6,2 Гц (среднее значение ( $M$ ) 4,09 Гц, стандартное отклонение ( $SD$ ) 1,23 Гц). После 7 дней лечения ЧБР

составила от 3,18 Гц до 7,0 Гц ( $M = 5,44$  Гц,  $SD = 1,18$  Гц), что достоверно выше результатов исследования до терапии средством «Долфин» ( $p < 0,05$ , критерий Стьюдента) (рисунок1).

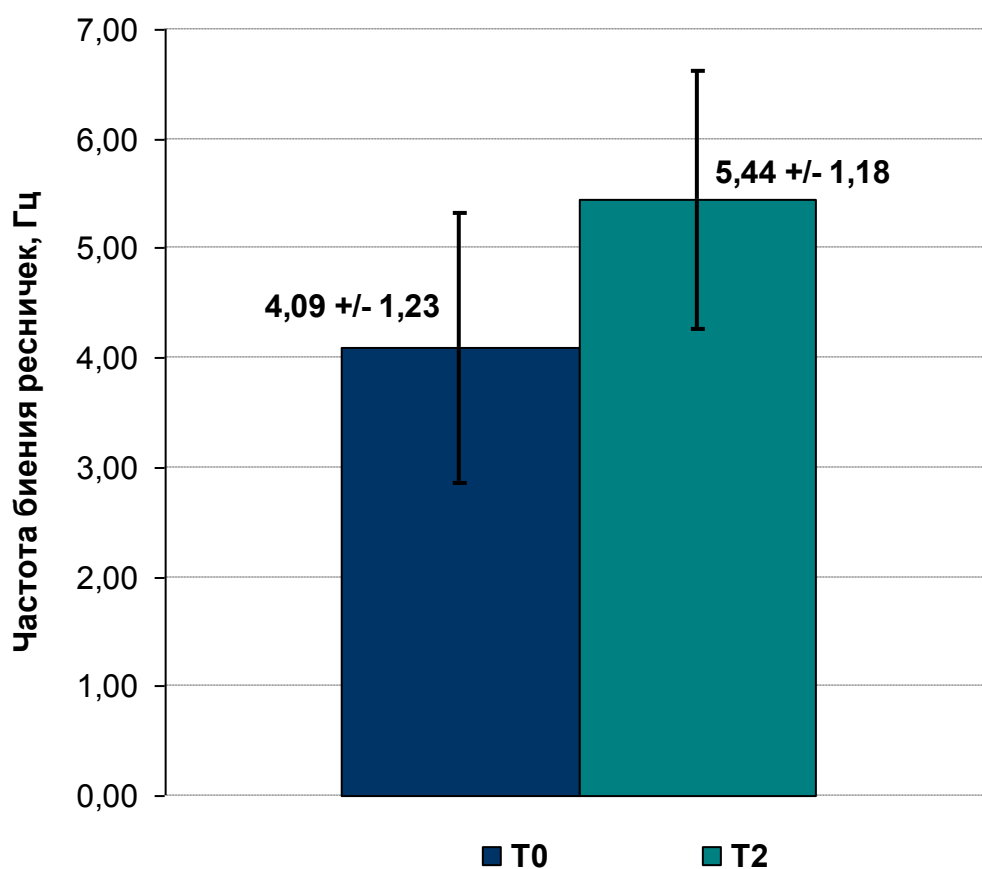


Рисунок 1. Частота биения ресничек мерцательного эпителия носовой полости у пациентов основной группы до и после лечения препаратом «Долфин».

У всех пациентов ЧБР после лечения возросла, не было отмечено ни одного случая отрицательной динамики или отсутствия динамики активности ресничек. Прирост ЧБР в визит T2 по сравнению с T0 составил от 0,8 до 2,1 Гц ( $M = 1,3$  Гц,  $SD = 0,47$  Гц).

По данным Т.Ю.Бобачевой (2007), показатели нормальной мукоцилиарной активности слизистой оболочки нижних носовых раковин колеблются в диапазоне от 5,2-6,3 Гц у условно здоровых пациентов без жалоб, жителей мегаполиса данной климатической зоны (Москва, Московская область) [89].

Надо отметить, что в начале заболевания (до лечения) только у одного пациента ЧБР соответствовала норме (6,2 Гц). После применения носового душа с комплексом «Долфин» в течение недели показатели ЧБР нормализовались у 62% испытуемых. Мукоцилиарная активность пациента с исходно нормальным значением ЧБР также

повысилась (до 7 Гц), что, вероятнее всего, говорит об индивидуальных особенностях работы мерцательного эпителия данного испытуемого. Возможно, для этого человека характерны более высокие показатели ЧБР в норме, а значение 6,2 Гц, полученное в начале болезни, является пониженным.

При микро- и видеоскопии визуально не было замечено ни одного случая цилиостаза после применения средства «Долфин», что еще раз доказывает отсутствие цилиотоксичности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что минерально-растительный комплекс «Долфин» не обладает цилиотоксическим действием на эпителий слизистой оболочки полости носа у больных ОРС. Наоборот, у всех пациентов наблюдается положительная динамика мукоцилиарной активности слизистой оболочки нижних носовых раковин (статистически значимое повышение ЧБР) после недельного курса лечения носовым душем с использованием средства «Долфин». У большинства исследуемых деятельность реснитчатого эпителия после лечения нормализовалась (ЧБР достигла нормальных значений).

### **3. Сравнение эффективности ирригационной терапии минерально-растительным средством «Долфин» и изотоническим раствором хлорида натрия у больных острым риносинуситом**

#### **3.1 Анализ результатов визуально-аналоговой шкалы**

В обеих группах пациентов на основании передней риноскопии и оптической эндоскопии у всех больных зарегистрированы признаки воспаления (отечность, гиперемия носовых раковин, слизистое отделяемое). Грубые деформации костных структур не выявлены.

Патологический секрет не был выявлен ни у одного пациента из обеих групп, что свидетельствует в пользу отсутствия гнойного процесса.

Отек носовых раковин справа во время визита T<sub>0</sub> отмечался у 100% пациентов, составляющих основную группу. К моменту T<sub>2</sub> он сохранился у 34% (10) пациентов, это почти в 3 раза меньше, чем на момент первого осмотра ( $p < 0,05$ , критерий Мак-Немара). Отек носовых раковин слева присутствовал у 93% (27) пациентов основной группы до лечения, он сохранился лишь у 17% (5) пациентов после лечения (почти в 5,5 раз меньше, чем на момент T<sub>0</sub>), что также статистически значимо отличается от показателей T<sub>0</sub>



(рисунки 2, 3).

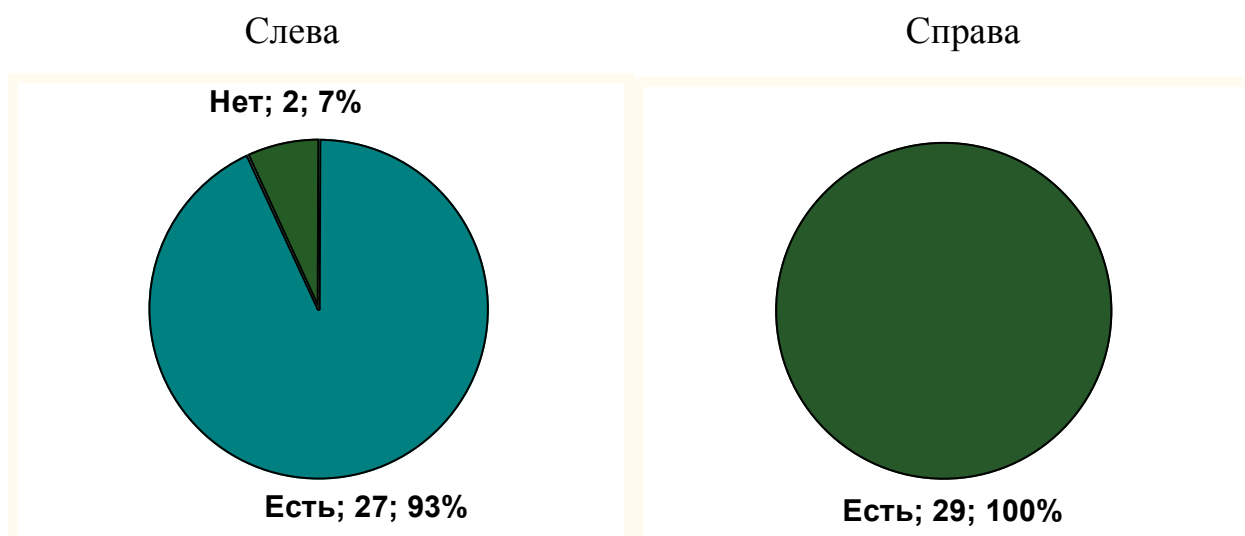


Рисунок 2. Распределение пациентов основной группы по наличию отёка носовых раковин до лечения.

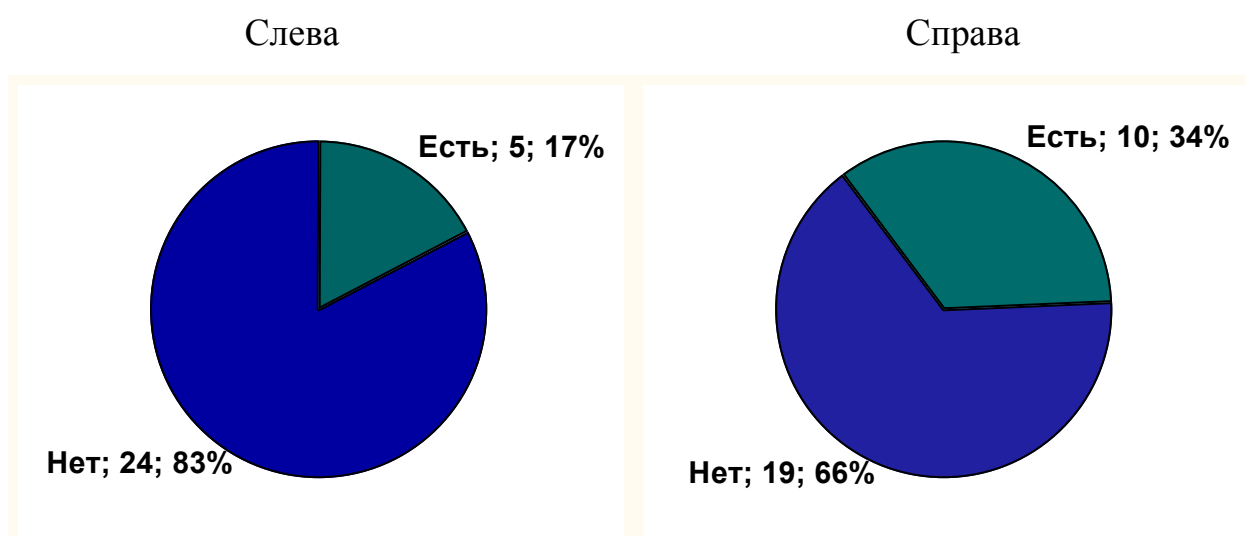


Рисунок 3. Распределение пациентов основной группы по наличию отёке носовых раковин после лечения.

Среди пациентов контрольной группы во время визита Т1 у 100% отмечался отек носовых раковин справа и у 96,5% (29 человек) слева (рисунок 4). Во время визита Т2 отмечено статистически значимое снижение числа пациентов с отёком носовых раковин – как справа, так и слева (критерий Мак-Немара,  $p < 0,05$ ). Отёк левых носовых раковин сохранялся у 40% исследуемых – почти в 2,5 раза меньше, чем до лечения, отёк правых носовых раковин – у 47% – в 2 раза меньше, чем во время визита Т0 (рисунок 5).

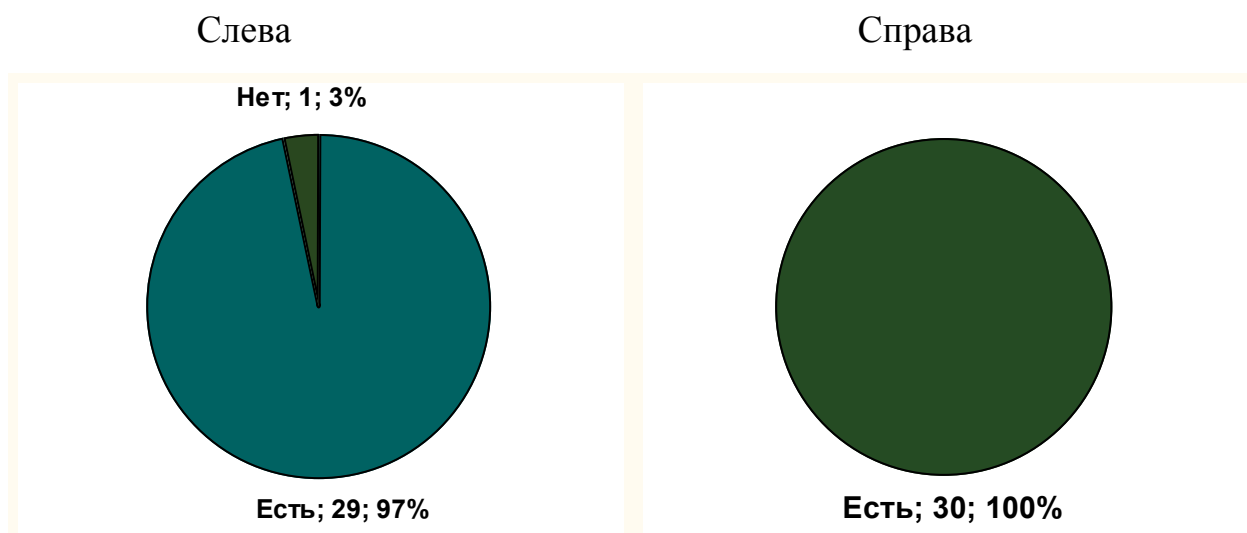


Рисунок 4. Распределение пациентов контрольной группы по наличию отёка носовых раковин до лечения.

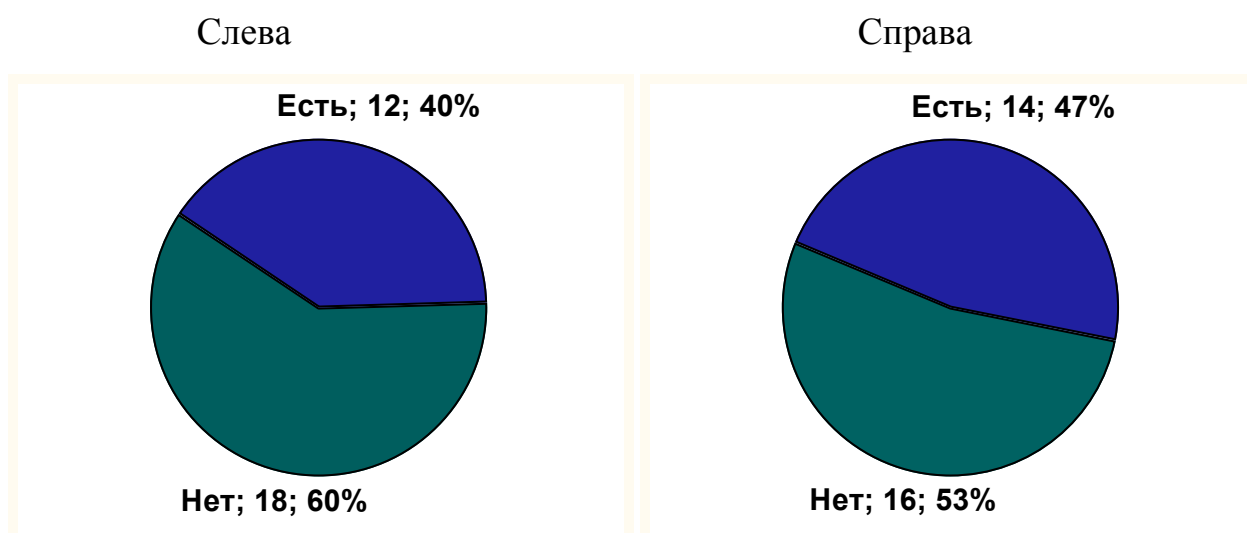


Рисунок 5. Распределение пациентов контрольной группы по наличию отёке носовых раковин после лечения.

Для определения различий между группами был использован односторонний точный критерий Фишера (**таблица 2**). При этом статистически значимых различий выявлено не было, хотя для отека левых носовых раковин  $p = 0,0575$ , что говорит о достаточно немалой разнице (но всё же не значимой статистически).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности минерально-растительного средства «Долфин» в отношении уменьшения отека носовых раковин при ОРС. Отличия от группы пациентов, для лечения которых был использован физиологический раствор NaCl, статистически незначимы, однако заметны.

Таблица 2. Таблица сопряженности для расчета различий эффективности лечения между группами.

	Отсутствие отёка	Сохранение отёка	Отсутствие отёка	Сохранение отёка
	Слева		Справа	
Основная группа	22 человека	5 человек	19 человек	10 человек
Контрольная группа	17 человек	12 человек	16 человек	14 человек

### 3.2 Анализ результатов «сахаринового теста»

Определение времени МЦК при помощи «сахаринового теста» производилось во время визитов T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>. Ранее было установлено, что у добровольцев без признаков патологии со стороны полости носа, проживающих в средней полосе России, время мукоцилиарного транспорта равно 10,5±2,85 мин [84]. Однако следует отметить, что норма для этого теста имеет достаточно широкие границы. Это связано с тем, что мукоцилиарный транспорт зависит от носового цикла, а также с субъективностью оценки времени при «сахариновом тесте» (момент появления сладкого вкуса во рту).

Для пациентов основной группы время МЦК в момент T<sub>0</sub> колебалось от 11 до 25 минут (M = 16,25 мин, SD = 2,51 мин), в момент T<sub>2</sub> фиксировались результаты от 7 до 19 минут (M = 12,58 мин, SD = 3,20 мин). При этом наблюдается статистически значимое снижение измеряемых показателей от T<sub>0</sub> до T<sub>2</sub> (p < 0,05, критерий Стьюдента) (**рисунок 6**).

Только у 41% (12 пациентов) до лечения время МЦК не выходило за границы нормы, принимая при этом значения выше средних. Как видно на **рисунке 6**, в момент T<sub>0</sub> среднее время МЦК превышало нормальные значения, а в момент T<sub>2</sub> нормализовалось.

У 76% (22 обследованных) время МЦК снизилось спустя неделю после начала лечения. При этом почти у 82% (14 человек) из тех, у кого оно было исходно повышено, значения его достигли нормы, а у 18% (3 человека) – снизились, не достигая верхней границы нормы. У 7% (2 человека) время МЦК во время визита T<sub>2</sub> совпадало с показателями T<sub>0</sub>, и у 17% (5 человек) наблюдалась отрицательная динамика результатов «сахаринового теста» – время МЦК после окончания лечения превышало исходные показатели, не выходя при этом за границы нормы.

Несмотря на такое разнообразие результатов, в целом по группе наблюдалось

статистически значимое снижение времени МЦК, как уже отмечалось выше. Такая неоднородность полученных значений связана с некоторой нестабильностью «сахаринового теста», обширным диапазоном возможных результатов, которые являются следствием его зависимости от носового цикла, а также того, что тест субъективный (основан на ощущении пациентом сладкого вкуса).

В группе контроля также отмечалось исходно повышенное время МЦК ( $M = 16,3$  мин,  $SD = 4,38$  мин), которое статистически значимо снижалось к моменту T2:  $M = 12,7$  мин,  $SD = 3,20$  мин ( $p < 0,05$ , критерий Стьюдента). Группы были сравнимы между собой по исходным показателям и не отличались статистически значимо в момент T2 ( $p > 0,05$ , критерий Стьюдента) (рисунок 6).

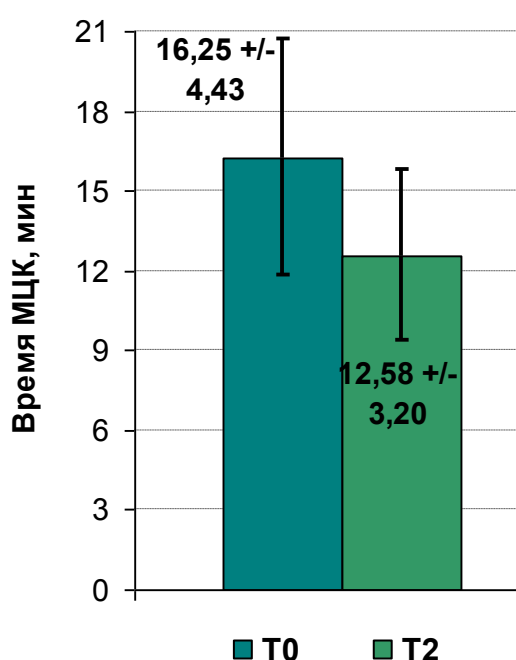


Рисунок 6. Время мукоцилиарного клиренса по данным «сахаринового теста» у пациентов основной группы.

### 3.3 Сравнение ЧБР у основной и контрольной групп

В контрольной группе, так же, как и в основной, дважды брали соскоб мерцательного эпителия из полости носа и производили измерение ЧБР. До лечения (T0) ЧБР составила от 2,4 до 5,2 Гц ( $M = 3,97$  Гц,  $SD = 1,00$  Гц). Эти результаты сравнимы с показателями основной группы. После лечения ЧБР составила от 3,2 до 6,5 Гц ( $M = 5,38$  Гц,  $SD = 1,10$  Гц), что статистически значимо больше, чем в момент T0 ( $p < 0,05$ , критерий Стьюдента) (рисунок 7). У 72% ЧБР достигла нормальных значений, тогда как до лечения

у всех пациентов активность ресничек была снижена, у одного пациента она была на нижней границе нормы (5,2 Гц).

При сравнении результатов лечения физиологическим раствором NaCl и минерально-растительным средством «Долфин» не обнаружено статистически значимых отличий в значениях ЧБР после лечения. При этом абсолютные значения после лечения в основной группе незначительно превышают показатели контрольной ( $p > 0,05$ , критерий Стьюдента) (рисунок 7).

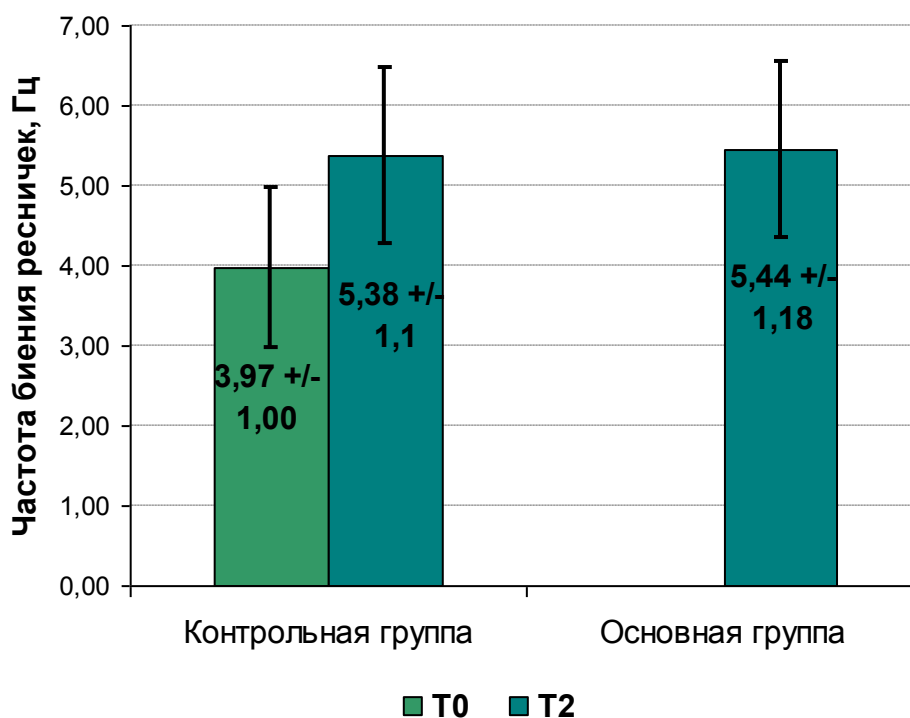


Рисунок 7. Частота биения ресничек мерцательного эпителия носовой полости у пациентов контрольной группы до и после лечения в сравнении с результатом основной группы.

Анализируя результаты исследования времени МЦК и ЧБР слизистой оболочки полости носа, можно констатировать, что оба показателя свидетельствуют об улучшении транспортной функции слизистой оболочки под воздействием минерально-растительного комплекса «Долфин», что говорит о его эффективности. Однако по сравнению с физиологическим раствором NaCl средство «Долфин» не показало статистически значимых преимуществ, хотя и превзошло его по абсолютным показателям.

### 3.4 Анализ результатов цитологического исследования

В норме в мазках-отпечатках преобладает цилиндрический эпителий с умеренными

признаками пролиферации, сохранной кутикулярной каймой и ресничками, небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов (до 55%), единичные лимфоидные элементы и эозинофилы [83].

При ОРС часть клеток цилиндрического эпителия подвергается метаплазии, теряет реснички, в цитоплазме наблюдаются признаки накопления секрета. Кроме того, в ядрах и цитоплазме клеток цилиндрического эпителия обнаруживаются включения. Всё это свидетельствует о воспалении.

Выраженность воспаления оценивалась по процентному составу нейтрофилов (признак острого воспаления) в мазках-отпечатках, а также по степени метаплазии цилиндрического эпителия.

Количество эпителиальных клеток до и после лечения в обеих группах статистически не изменилась (**рисунки 8, 9**).

До лечения в обеих группах метаплазия эпителия носовой полости была сильно выражена, большинство клеток были лишены ресничек. Среди пациентов основной группы реснички сохранились лишь у 40% клеток [30%; 50%],  $M = 39\%$ ,  $SD = 17\%$ . Похожая картина была в контрольной группе: до лечения реснички обнаруживались у 40% клеток мерцательного эпителия [30%; 50%],  $M = 38\%$ ,  $SD = 17\%$ . После лечения в обеих группах процент функционально активных эпителиоцитов увеличился до 60% [50%; 70%], что является статистически значимым улучшением ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона) (**рисунок 10**).

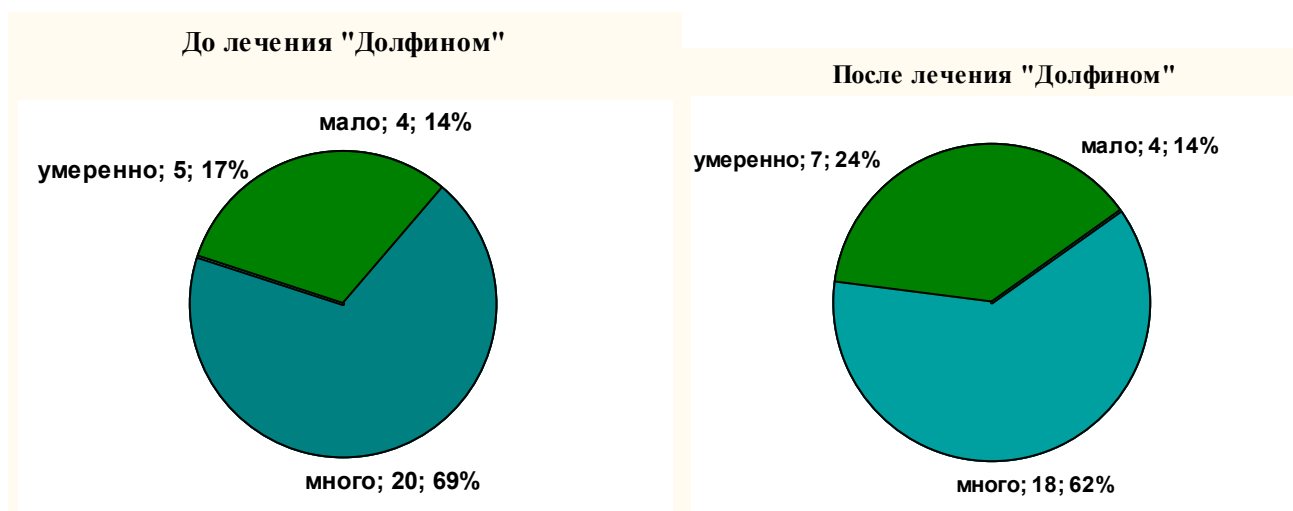


Рисунок 8. Количество эпителиальных клеток в мазках из носовой полости у пациентов основной группы.

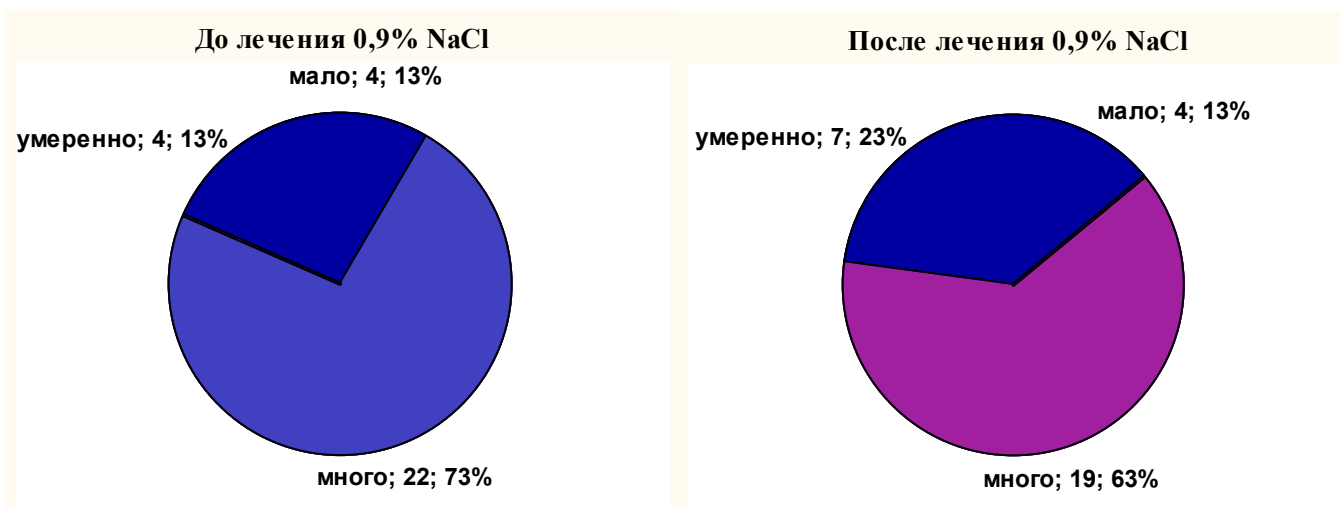


Рисунок 9. Количество эпителиальных клеток в мазках из носовой полости у пациентов контрольной группы.

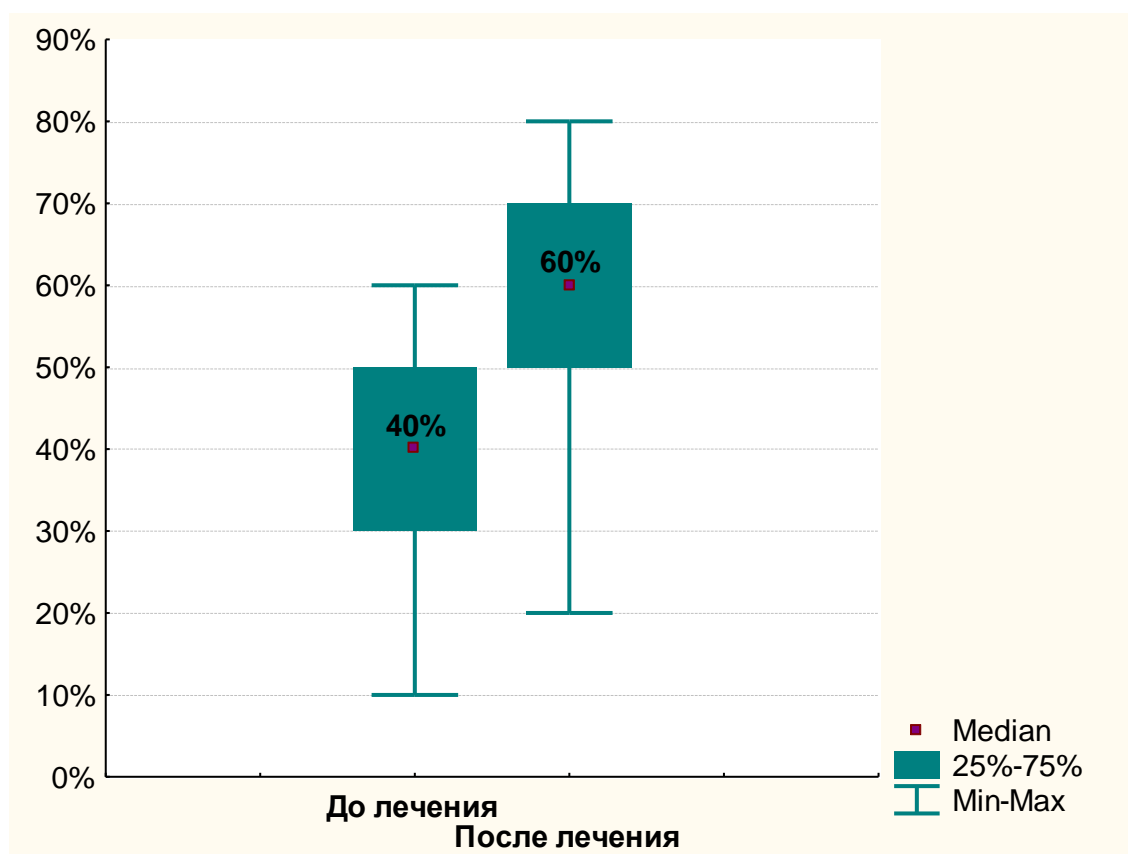


Рисунок 10. Процент функционально активных эпителиоцитов до и после лечения «Долфином».

В основной группе  $M = 59,5\%$ ,  $SD = 15\%$ , в контрольной –  $M = 55\%$ ,  $SD = 16\%$ . Различия между группами не были статистически значимыми, однако в группе пациентов, использовавших «Долфин», процент клеток с ресничками был несколько больше (рисунок 11).

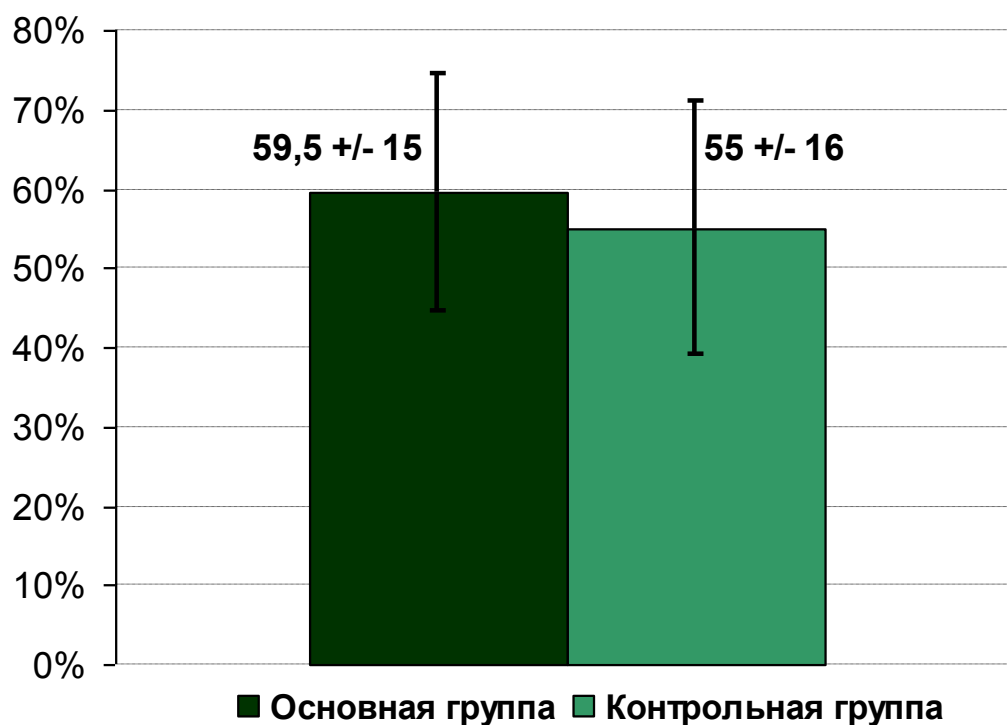


Рисунок 11. Процент эпителиоцитов, имевших реснички, после лечения.

Процентный состав нейтрофилов среди элементов воспаления до лечения в двух группах был очень близок: 90% [70%; 100%], М для основной группы равнялось 83,5% (SD = 17%), для контрольной – 83% (SD = 16,5%). После лечения в обеих группах процент нейтрофилов статистически значимо уменьшился ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона), что говорит об уменьшении острого воспаления (**рисунок 12**).

Между собой группы практически не отличались ( $p > 0,05$  по критерию Манна-Уитни): в основной группе Me = 50% [40%; 60%], М = 51%, SD = 15,5%; в контрольной – Me = 55% [40%; 70%], М = 55%, SD = 17%. При почти полной идентичности медиан и квартильных интервалов результатов основной и контрольной групп всё же присутствовала статистически недостоверная разница в средних значениях в пользу средства «Долфин» (**рисунок 13**).



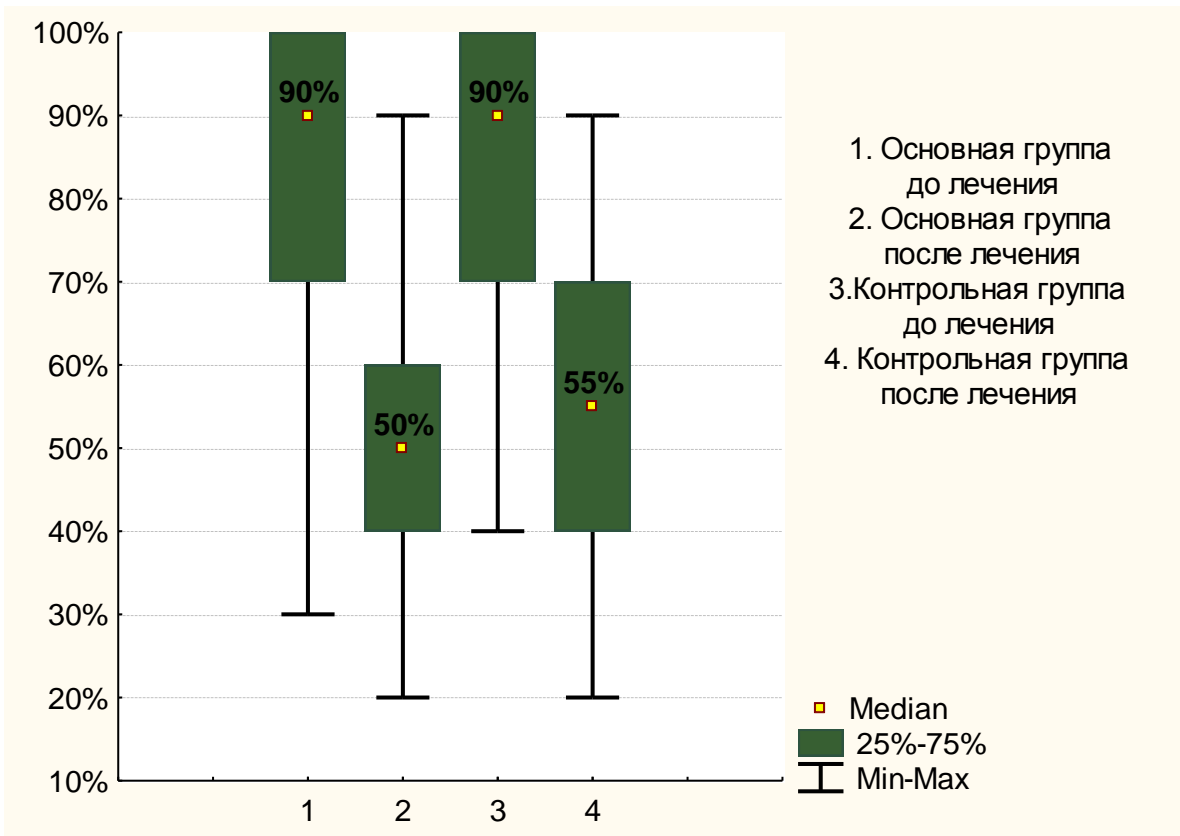
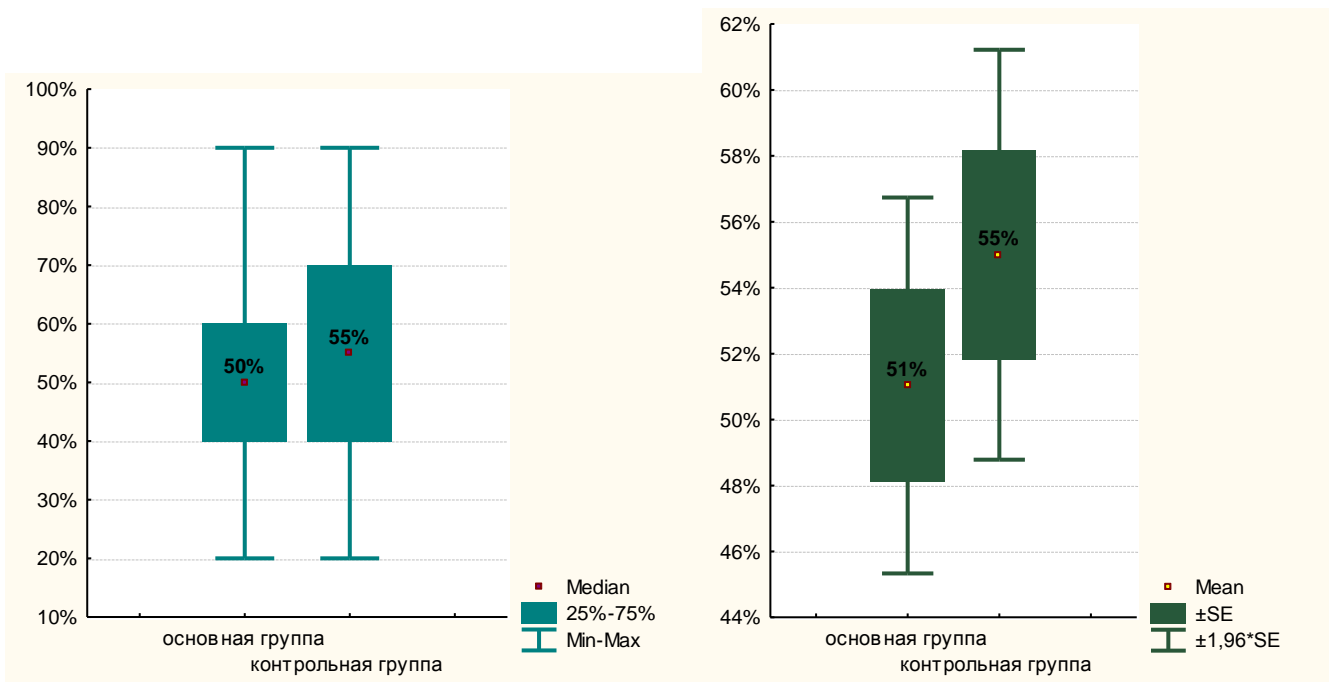


Рисунок 12. Сравнение процента нейтрофилов среди элементов воспаления до и после лечения.



А.

В.

Рисунок 13. Сравнение результатов лечения основной и контрольной групп: процент нейтрофилов среди элементов воспаления. А. Медианы и кватили; В. Средние значения и стандартные отклонения.

Анализ результатов исследования мазков-отпечатков у больных ОРС до и после лечения показал, что при обоих методах лечения имеется статистически значимая положительная динамика цитологического состава носового секрета за счет уменьшения процентного состава нейтрофилов в мазках-отпечатках, что свидетельствует об уменьшении местной воспалительной реакции слизистой оболочки носа. Об уменьшении воспаления свидетельствует также снижение степени метаплазии эпителия, повышение функционально активных (имеющих реснички) эпителиоцитов. Статистически значимых отличий между группами не выявлено. Вместе с тем, у больных, получавших лечение минерально-растительным средством «Долфин», динамика уменьшения процентного состава нейтрофилов выражена несколько больше, чем у больных, получавших лечение физиологическим раствором NaCl. Это указывает, возможно, на более выраженный местный противовоспалительный эффект средства «Долфин».

### **3.5 Анализ показателей передней активной риноманометрии**

ПАРМ проводилась всем пациентам в первый и третий визиты (T0 и T2). Оценивались СОП и СС. Проведенные ранее исследования СОП у относительно здоровых лиц показали, что для людей, проживающих в центральной полосе России, нормальные показатели СОП без анемизации равны  $740 \pm 16,5 \text{ см}^3/\text{с}$ , а СС =  $0,23 \pm 0,02 \text{ Па}/\text{см}^3/\text{с}$  [83]. Существуют данные [83, 90], согласно которым симптомы затруднения носового дыхания вызваны обычно общим носовым сопротивлением  $0,29 \text{ Па}/\text{см}^3/\text{с}$ .

В основной группе показатели СОП до лечения (T0) составили от 16 до  $560 \text{ см}^3/\text{с}$  ( $M = 337 \text{ см}^3/\text{с}$ ,  $SD = 152 \text{ см}^3/\text{с}$ ). Как видно, у всех пациентов СОП был снижен. При этом значение  $16 \text{ см}^3/\text{с}$  принадлежало пациентке с практически полностью отсутствующим носовым дыханием и выпадало из остальной совокупности. Если исключить это значение,  $M = 368 \text{ см}^3/\text{с}$ ,  $SD = 120 \text{ см}^3/\text{с}$ . После лечения СОП составило от 216 до  $668 \text{ см}^3/\text{с}$  ( $M = 457 \text{ см}^3/\text{с}$ ,  $SD = 143 \text{ см}^3/\text{с}$ ). У пациентки с почти полной носовой обструкцией (СОП до лечения  $16 \text{ см}^3/\text{с}$ ) после лечения показатель нормализовался и достиг  $600 \text{ см}^3/\text{с}$ . Однако если исключить эти результаты, то  $M (T2) = 452 \text{ см}^3/\text{с}$ ,  $SD (T2) = 142 \text{ см}^3/\text{с}$ . В любом случае, после лечения среднее значение СОП статистически значимо повысилось ( $p < 0,05$ , критерии Стьюдента, Вилкоксона). Несмотря на значительное улучшение, стоит отметить, что значения СОП на седьмой день болезни не нормализовались.

В контрольной группе СОП до лечения составил от 112 до  $500 \text{ см}^3/\text{с}$  ( $M = 366 \text{ см}^3/\text{с}$ ,  $SD = 109 \text{ см}^3/\text{с}$ ). Эти значения сравнимы с аналогичными значениями основной группы ( $p > 0,05$ , критерий Стьюдента). После лечения СОП составил от 216 до  $650 \text{ см}^3/\text{с}$

( $M = 445 \text{ см}^3/\text{с}$ ,  $SD = 136 \text{ см}^3/\text{с}$ ). Это статистически значимо больше, чем во время визита T0 ( $p < 0,05$ , критерий Стьюдента) (рисунок 14).

Показатели основной и контрольной групп после лечения статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ , критерий Стьюдента).

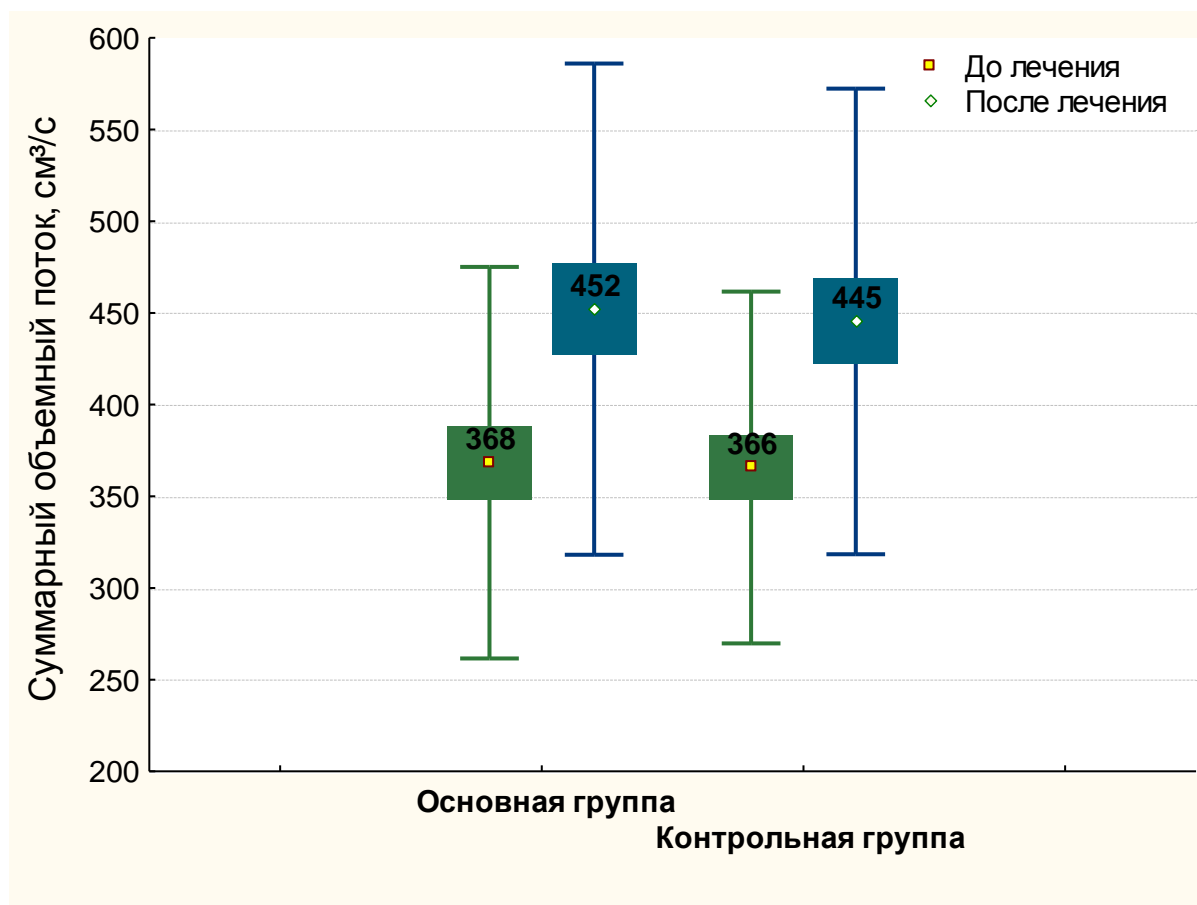


Рисунок 14. Сравнение суммарного объемного потока до и после лечения препаратом «Долфин» и 0,9% NaCl (выпадающее значение исключено).

Показатели СС в основной группе до лечения составили от 0,29 до 9,37 Па/см³/с,  $Me = 0,41 \text{ Па/см}^3/\text{с}$  [0,31; 0,54]. Все они превышали нормальные значения и соответствовали субъективному ощущению затруднения дыхания, а также объективной картине отека носовых раковин. Выпадающее значение 9,37 Па/см³/с принадлежало той же пациентке с очень сильно выраженной степенью носовой обструкции, при его исключении  $Me = 0,40 \text{ Па/см}^3/\text{с}$  [0,35; 0,47]. После лечения СС составило от 0,22 до 0,69 Па/см³/с,  $Me = 0,34 \text{ Па/см}^3/\text{с}$  [0,22; 0,39]. При исключении выпадающего значения  $Me = 0,35 \text{ Па/см}^3/\text{с}$  [0,28; 0,40]. При обоих вариантах выборок, СС после лечения статистически значимо уменьшилось ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона) (рисунок 15). У одной трети обследованных (10 человек) СС на седьмой день болезни достигло нормальных значений, еще у 10% (3 человека) показатели превышали норму, однако не достигали 0,29 Па/см³/с,

что отражалось на субъективных ощущениях пациентов: почти никто из них не жаловался на периодически возникающую заложенность носа.

В контрольной группе СС до лечения принимало значения от 0,27 до 0,98 Па/см<sup>3</sup>/с, Me = 0,42 Па/см<sup>3</sup>/с [0,40; 0,525]. При исключении из исследования выпадающего значения пациентки из основной группы результаты измерений двух групп были сравнимы между собой. После лечения СС в контрольной группе составило от 0,23 до 0,64 Па/см<sup>3</sup>/с, Me = 0,35 Па/см<sup>3</sup>/с [0,30; 0,395]. Результаты во время визита Т2 статистически значимо меньше, чем во время визита Т0 (критерий Вилкоксона,  $p < 0,05$ ). СС достигло нормы у 20% контрольной группы (6 человек).

Мы не обнаружили статистически достоверных различий в уменьшении СС после лечения препаратом «Долфин» и 0,9% NaCl ( $p > 0,05$ , критерий Манна-Уитни) (рисунок 15).

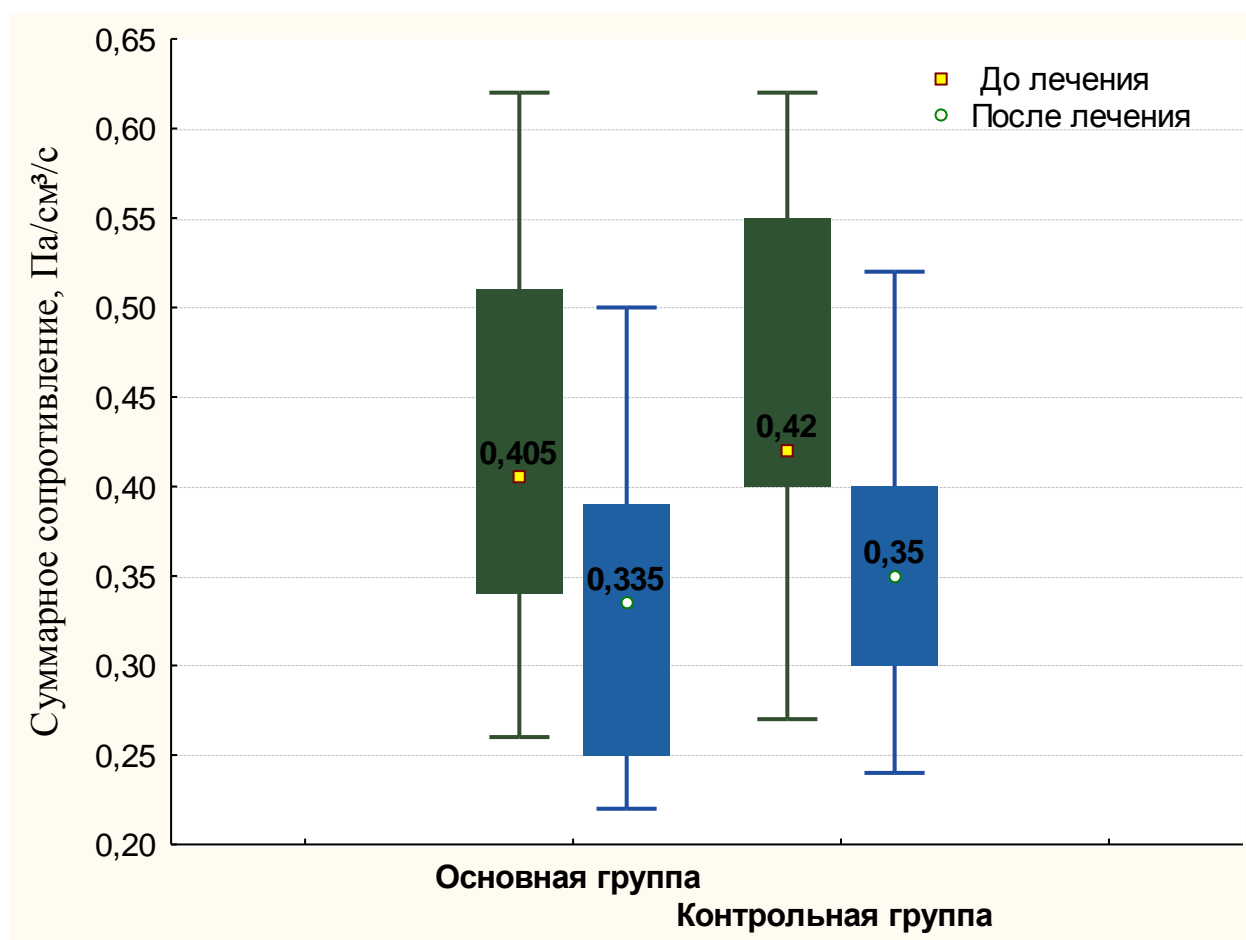


Рисунок 15. Сравнение суммарного сопротивления до и после лечения препаратом «Долфин» и 0,9% NaCl.

Полученные данные говорят об положительном влиянии минерально-растительного комплекса «Долфин» на носовое сопротивление и, следовательно, на

дыхательную функцию носа в целом. Эффективность препарата по абсолютным показателям незначительно превышает эффективность физиологического раствора NaCl, однако эти различия статистически не значимы.

### 3.6 Анализ результатов анкетирования пациентов

Для субъективной оценки качества жизни пациентам предлагалось заполнить анкету, определяя выраженность пяти значимых симптомов (затруднение носового дыхания, выделения из носа, головная боль, неврологические лицевые боли и снижение обоняния) от 0 до 2 баллов. Сравнивались результаты заполнения анкеты во время визитов T0 и T2. Анализировалась как сумма баллов (которая могла быть от 0 до 10 баллов), так и оценка каждого симптома в отдельности.

В основной группе до лечения сумма баллов варьировала от 2 до 7 баллов ( $M = 4,67$  балла,  $SD = 1,44$  балла). После лечения показатели эти статистически значимо снизились и составляли от 0 до 3 баллов,  $M = 1,92$  б,  $SD = 1,08$  балла ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика жалоб после лечения. Сумма баллов во время визита T0 составила в среднем 4,5 балла ( $SD = 1,24$ ), во время визита T2 – 2,83 балла ( $SD = 1,11$ ). Результат T2 статистически значимо ниже T0 ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

Сравнение результатов лечения двух групп показало, что в основной группе субъективная оценка качества жизни на момент T2 статистически значимо лучше (сумма баллов меньше), чем в контрольной (по исходным показателям группы были сравнимы) –  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни. Это отражено на **рисунке 16**.

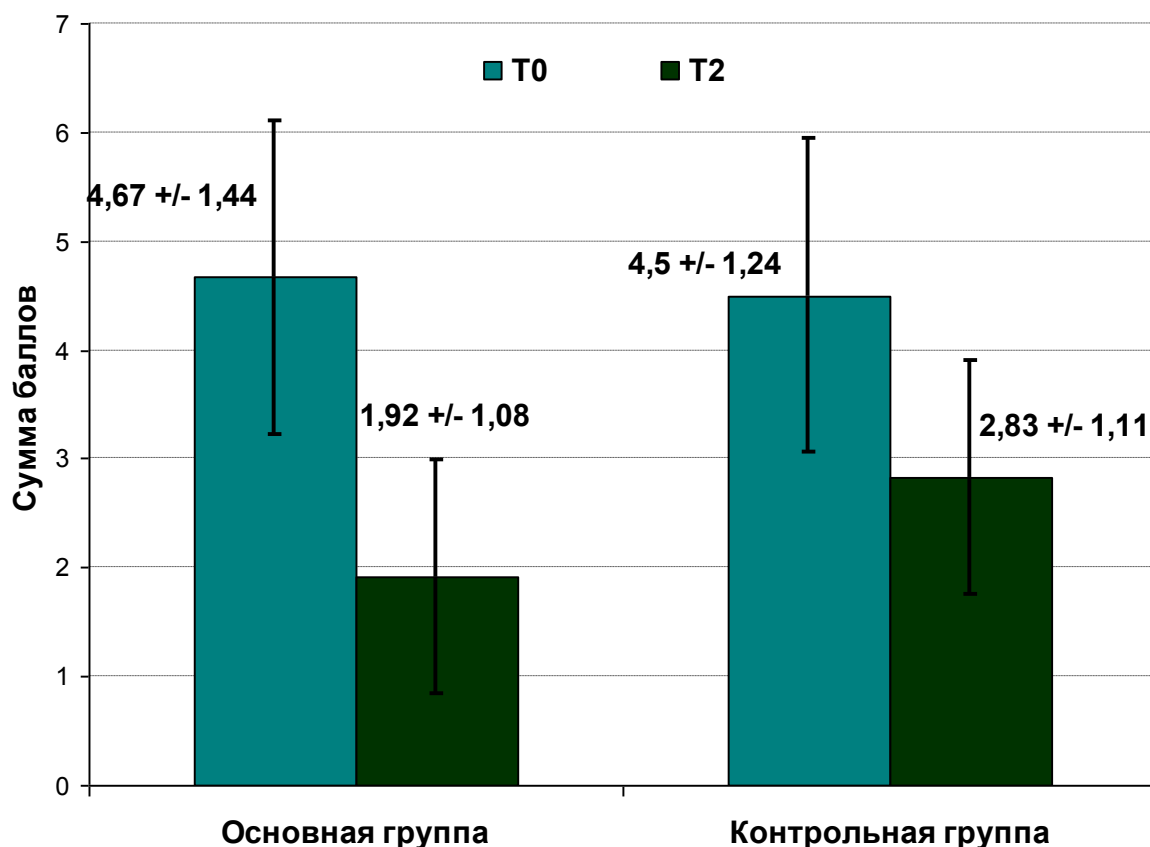


Рисунок 16. Субъективная оценка пациентом качества жизни – сравнение препарата «Долфин» и 0,9% NaCl.

Затруднение носового дыхания (1-2 балла) отмечали все пациенты основной группы. При этом 66% (19 человек) оценивали этот симптом в 1 балл, и 34% (10 человек) - в 2 балла. После лечения 76% (22 человека) продолжали отмечать периодическую заложенность носа (1 балл), в целом значение этого показателя статистически достоверно снизилось ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

Выделения из носа также являлись симптомом, общим для всех обследованных до лечения. При этом 59% (17 человек) оценивали выделения из носа на 1 балл, и 41% (12 человек) - на 2 балла. После лечения периодические выделения из носа (1 балл) сохранились у 76% (22 пациентов), однако в целом значения этого показателя статистически значимо снизились ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

41% (12 пациентов) во время визита Т0 жаловались на периодически возникающую головную боль (1 балл). После лечения все опрошенные оценили головную боль на 0 баллов, что свидетельствует о статистически значимом снижении этого показателя ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

Лицевые боли не были отмечены ни одним пациентом из основной группы за всё время обследования.

Снижение обоняния 14% (4 человека) до лечения оценили как периодически возникающее (1 балл) и еще 76% (22 пациента) как постоянное (2 балла). 10% (3 человека) не жаловались на снижение обоняния. Надо заметить, что среди этих 10% не было таких, которые оценивали бы затруднение носового дыхания и выделения из носа на 2 балла. После лечения снижение обоняния отмечалось у 24% (7 опрошенных), из которых двое оценивали его на 1 балл и пятеро продолжали оценивать на 2 балла. Степень снижения обоняния также статистически значительно уменьшилась к моменту T2 относительно первоначальных показателей ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

Таким образом, у пациентов основной группы улучшение качества жизни было отмечено по всем пунктам предлагаемой анкеты (**рисунок 17**).

Пациенты контрольной группы отмечали затруднение носового дыхания в 100% во время визита T0: 12 (40%) человек оценивали этот симптом на 1 балл, 18 человек (60%) – на 2 балла. К моменту визита T2 жалобы на периодически затрудненное носовое дыхание (1 балл) сохранились у 90% (27 человек). Уменьшение жалоб по этому симптому было статистически достоверно ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона). При этом статистически значимых различий с основной группой выявлено не было ( $p > 0,05$ , критерий Манна-Уитни).

77% контрольной группы (23 пациента) оценивали выделения из носа на 1 балл, и 23% (7 больных) – на 2 балла. После лечения 83% (25 человек) продолжали отмечать выделения из носа, которые оценивались ими на 1 балл. Критерий Вилкоксона говорит о статистически значимом уменьшении симптома после лечения ( $p < 0,05$ ). Значимых различий между группами не выявлено (критерий Манна-Уитни,  $p > 0,05$ ).

Головную боль отмечали 10 пациентов (33%) из контрольной группы. Они оценивали ее на 1 балл. После лечения жалоб на головную боль не предъявлял ни один опрошенный, что указывает на достоверное улучшение этого симптома (критерий Вилкоксона,  $p < 0,05$ ). С основной группой различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ , критерий Манна-Уитни).

23 пациента (77%) жаловались на постоянное снижение обоняния до лечения (2 балла), 5 человек (17%) оценивали этот симптом в 1 балл, 2 человека (6%) не жаловались на снижение обоняния. Во время визита T2 жалобы на постоянное нарушение обоняния сохранились у 18 пациентов (60%), 8 человек (27%) оценивали гипоосмию на 1 балл, и 4 человека (13%) не предъявляли жалоб. Положительная динамика данного симптома подтвердилась с помощью критерия Вилкоксона ( $p < 0,05$ ). Сравнение контрольной и основной групп по степени субъективного снижения обоняния с помощью критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ). В

основной группе в момент T2 пациенты достоверно меньше жаловались на снижение обоняния, чем в контрольной (рисунок 17).

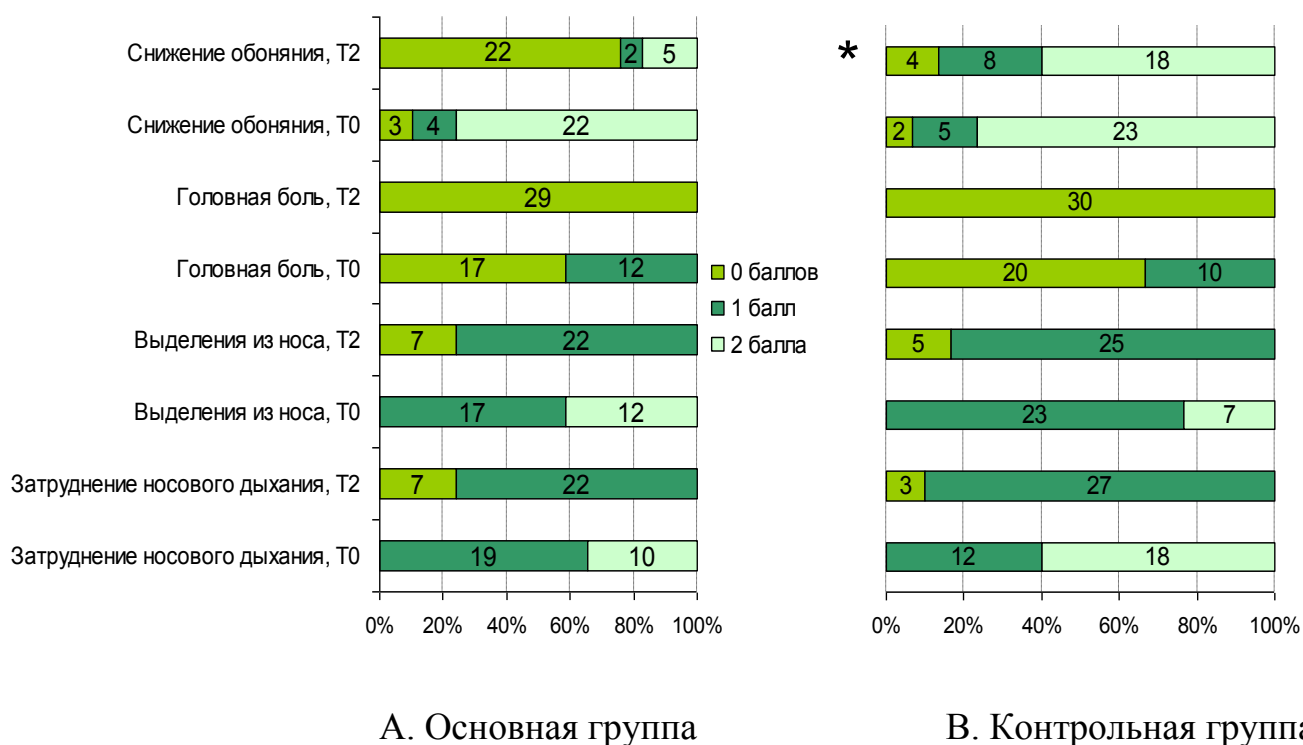


Рисунок 17. Сравнение динамики жалоб пациентов до и после лечения: А. препаратом «Долфин»; В. 0,9% NaCl. (\* -  $p < 0,05$ ).

Таким образом, сравнение субъективной оценки качества жизни пациентами показало, что при использовании для лечения ОРС минерально-растительного комплекса «Долфин» больные предъявляют меньше жалоб, чем при применении физиологического раствора 0,9% NaCl. Оба метода лечения приводили к достоверному снижению выраженности всех четырех изучаемых симптомов. Однако пациенты, лечившиеся «Долфином», показали лучшее восстановление сниженного в результате ОРС обоняния, чем пациенты контрольной группы. Остальные параметры (затруднение носового дыхания, выделения из носа, головная боль) статистически значимо не отличались между группами.

Подводя итог, следует заметить, что по всем изучаемым показателям –клинический осмотр, функциональные тесты, цитологическое исследование, субъективная оценка качества жизни – минерально-растительный комплекс «Долфин» показал высокую эффективность. Преимущества перед 0,9% раствором NaCl были статистически значимы только в отношении субъективных жалоб пациентов на снижение обоняния, а также суммарного балла опросника (который зависел, в том числе, от оценки снижения



обоняния). Остальные исследования выявили статистически незначимые отличия между группами в пользу средства «Долфин», которые, возможно, связаны еще и с маленьким объемом выборки.

#### **4. Оценка безопасности использования минерально-растительного средства «Долфин» у больных острым риносинуситом**

Во время применения минерально-растительного комплекса «Долфин» в течение недели у больных ОРС не было отмечено ни одного случая развития аллергических реакций.

Из побочных эффектов у одной пациентки однократно было зарегистрировано носовое кровотечение.

У пациентов контрольной группы не было зарегистрировано ни одного случая аллергических или каких бы то ни было других побочных реакций.

На основании отсутствия в основной группе аллергических реакций, отсутствия у 96,5% испытуемых побочных реакций, отсутствия статистических различий с контрольной группой по числу побочных реакций, а также отсутствия цитотоксического действия на мерцательный эпителий полости носа минерально-растительное средство «Долфин» можно считать безопасным для лечения ОРС у людей без сопутствующей патологии ЛОР-органов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ОРС – одна из приоритетных задач оториноларингологов и врачей общего профиля, как из-за опасности гнойных осложнений, так и из-за значительного снижения качества жизни больных. Поэтому совершенствование методов лечения ОРС не теряет своей актуальности. Большое количество новых средств ирригационной терапии, появляющихся на современном рынке и широко доступных общественности, требуют проверки их безопасности и эффективности. В данной работе изучался оригинальный состав для носового душа – минерально-растительный комплекс «Долфин», активно применяемый в лечении различных заболеваний ЛОР-органов.

Проведенное исследование имеет важное практическое значение. Впервые изучена цилиотоксичность минерально-растительного комплекса «Долфин», проведено сравнение эффективности лечения ОРС средством «Долфин» и физиологическим раствором NaCl. Использован широкий спектр современных функциональных методов, доступных для применения у больных ОРС, находящихся на амбулаторном лечении [91].

Анализ полученных данных показал значительную эффективность средства «Долфин» в лечении больных ОРС, что подтверждает данные существующих исследований [80]. Положительная динамика наблюдалась по результатам всех использованных методов, а именно по данным клинического осмотра, цитологического исследования, «сахаринового теста», подсчета ЧБР, ПАРМ и субъективной оценки качества жизни. Все эти результаты были статистически значимыми.

Сравнение эффективности средства «Долфин» и 0,9% раствора NaCl, выполненное впервые, выявило статистически значимые различия только в субъективной оценке качества жизни, а именно в оценке снижения обоняния. По остальным показателям различия между группами не были статистически значимыми.

Проведенное исследование подтвердило безопасность применения минерально-растительного комплекса «Долфин» в лечении ОРС, в том числе на основании отсутствия у него цилиотоксичности. Цилиотоксичность «Долфина» изучалась впервые. Этот результат чрезвычайно важен, поскольку правильная работа мукоцилиарной системы – необходимое условие нормального функционирования носа. При острых воспалительных заболеваниях нарушается мукоцилиарный транспорт, уменьшается число функционирующих эпителиоцитов. Многие интраназальные препараты, кроме того, оказывают цилиостатическое действие на мерцательный эпителий носа, что еще больше усугубляет носовую дисфункцию. Поэтому поиск методов лечения, не вызывающих цилиостаз или положительно влияющих на работу мерцательного эпителия, – актуальная и

важная задача. Вывод об отсутствии цилиотоксичности у препарата «Долфин» позволяет рекомендовать его в качестве эффективного и безопасного средства для лечения ОРС.

Невзирая на отсутствие статистически значимых отличий «Долфина» от физиологического раствора NaCl по большинству исследуемых показателей, по абсолютным значениям группа «Долфин» зачастую опережала контрольную. Кроме того, все пациенты основной группы отмечали удобность использования минерально-растительного комплекса «Долфин» вместе с устройством для промывания «Долфин». Средство не требует специального приготовления раствора и смешивания ингредиентов; необходимо только растворить готовую соль в воде. Хороший субъективный эффект, несмотря на отсутствие достоверных отличий от контрольной группы по другим показателям, говорит о целесообразности применения «Долфина» у больных острым небактериальным РС легкой и средней степени тяжести.

## ВЫВОДЫ

На основании полученных результатов мы смогли сделать следующие выводы:

- 1) Минерально-растительный комплекс «Долфин» не обладает цилиотоксичностью у больных острым небактериальным РС, что подтверждается отсутствием цилиостаза при микроскопии соскоба мерцательного эпителия. Лечение «Долфином» приводит к статистически значимому увеличению ЧБР.
- 2) Эффективность ирригационной терапии средством «Долфин» превосходит эффективность ирригационной терапии изотоническим раствором NaCl по субъективной оценке пациентов. По данным объективного обследования, цитологического исследования и функциональных проб оба метода одинаково эффективны.
- 3) Минерально-растительное средство «Долфин» является безопасным для лечения больных острым небактериальным РС, что подтверждается отсутствием аллергических и других побочных реакций, а также цилиотоксичности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации /А.С. Лопатин, В.М. Свистушкин. – М., 2008. – 28с.
- 2) Марков Г.И. Транспортная функция мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа при воспалительных заболеваниях //Вестник оториноларингологии. – 1985.– № 4.– С. 36–37
- 3) Слизистая оболочка носа. Механизмы гомеостаза и гомокинеза /М.С. Плужников, А.Г. Шантуров, Г.В. Лавренова, Е.В. Носуля. – СПб, 1995. – 18 с.
- 4) Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. Элиминационная терапия в профилактических программах сезонной профилактики гриппа и ОРВИ //Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, №1. – С.52-55.
- 5) Kassel J.C., King D., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections //Cochrane Database Syst Rev. – 17.03.2010.
- 6) Характеристика продукта «Долфин» [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://www.Долфин.ru/complex/> (дата обращения: 12.03.2010)
- 7) Лопатин А.С. Антибактериальная терапия при острых инфекциях ЛОР-органов [Электронный ресурс] / А.С. Лопатин // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12, № 2. Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_471.htm](http://www.rmj.ru/articles_471.htm) (дата обращения 4.04.2010)
- 8) Абдулкеримов Х.Т., Давыдов Р.С., Пыхтеев А.В. Современные тенденции в лечении синуситов //Российская ринология. – 2005. – №2. – С.124.
- 9) Хазаров Г.Б., Воробьева И.С. Диагностика и рациональная антибактериальная терапия при остром риносинусите в амбулаторных условиях //Российская ринология. – 2005. – №2. – С.85.
- 10) Lund V.J., Kennedy D.W. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group //Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. – 1995. – Vol.167. – P.17-21.
- 11) Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis. Sinus and Allergy Partnership. Otolaryngol. //Head Neck Surg. – 2000. – Vol.123, N1. – Part 2: S1–S32.
- 12) Рецидивирующий бактериальный синусит: Методические рекомендации / А.И. Крюков, Р.Б. Хамзалиева, А.Б. Туровский. – М., 2006. –18 с.
- 13) Мукоцилиарный транспорт: Методические рекомендации / С.З. Пискунов. – М., 2005. – 12 с.
- 14) Элиминационная терапия заболеваний носа и околоносовых пазух. Методические рекомендации / А.Б. Киселев, В.А. Чаукина. – Новосибирск, 2007. – 24 с.

- 15) Крюков А.И., Сединкин А.А., Алексанян Т.А. Лечебно-диагностическая тактика при остром синусите //Вестник оториноларингологии. – 2002. – №5. – С.51-56.
- 16) Бакулина Л.С., Плужников Н.Н., Овсянников Ю.М. О муколитической терапии при продуктивных риносинуситах// Российская ринология. – 2005. – №2. – С.14-15.
- 17) Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis //J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol.125. – Suppl 2. – S103-15.
- 18) Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials / E.O. Meltzer, D.L. Hamilos, J.A. Hadley [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2006. – Vol.135. – Suppl5. – P.31-80.
- 19) Scheid D.C., Hamm R.M. Acute Bacterial Rhinosinusitis in Adults: Part I. Evaluation. //Am Fam Physician. – 2004. – Vol.70, N9. – P.1685-1692.
- 20) Пухлик С.М., Кравцова Е.Г. Нужен ли носовой душ? // Ринология. – 2003. – №4. – С.66-70.
- 21) Евтимов В. Йога.-М., Медицина, 1986.-124с.
- 22) Atomized nasal douche vs. nasal lavage in acute viral rhinitis / D. Passali, V. Damiani, F.M. Passali [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2005. – Vol.131, N 9. – P.788-790.
- 23) Balanced physiological saline in the treatment of chronic rhinitis /J. Nuutinen, E. Holopainen, T. Haahela, P. Ruoppi, M. Silvasti // Rhinology. – 1986. – Vol.24, N 4. – P.265-9.
- 24) Козлов В.С., Карпов В.А. Роль местной терапии в лечении хронического аденоидита //Русский медицинский журнал. – 2002. – Vol.164, №20. – С.910-913.
- 25) Georgitis J.W. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators //Chest. – 1994. – Vol.106, N 5. – P. 1487-1492.
- 26) Мокроносова М. А. Ирригационная терапия полости носа с позиций доказательной медицины //Вестник оториноларингологии. – 2009. – №1. – С. 51-53.
- 27) Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. – М.:Миклош., 2002. – 390с.
- 28) Bruce D.F., Grossan M. The sinus cure. Seven Simple Steps to Relieve Sinusitis and Other Ear, Nose, and Throat Conditions. – М.Д., 2001. – 272р.
- 29) Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment /B. Papsin, K.P. Pang, J.K. Siow, H.M. Tan // Can Fam Physician. – 2003. – Vol.49. – P.168-173.
- 30) Тец В.В. Бактериальные биоплёнки. Антимикробная терапия // Consilium medicum. XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – С.13-15.
- 31) Козлов В.С. Консервативное и хирургическое лечение острого и хронического синусита: Автореф. дис. ...докт. мед. наук / В.С. Козлов. – СПб., 1997. – 42с.

- 32) Шиленков А.А. Реабилитация больных хроническим синуситом после микроэндоскопических эндоназальных операций: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.А. Шиленков. – СПб., 1999. – 25с.
- 33) Шиленкова В.В. Стандартизация подхода к диагностике и лечению синуситов у детей //Российская оториноларингология. – 2007 (приложение). – С.232-236.
- 34) Хрыкова А.Г., Герасименко М.Ю. Комплексный подход к лечению верхнечелюстного синусита у детей //Российская оториноларингология. – 2007 (приложение). – С.214-218.
- 35) Keerl R., Weber R., Muller C. Effectiveness and tolerance of nasal irrigation following paranasal sinus surgery //Laryngorhinootologie. – 1997. – Vol.76, N 3. – P.137-41.
- 36) Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation //Laryngoscope. – 2000. – Vol.110, N 7. – P.1189-1193.
- 37) Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: A randomized study / W. Garavello, M. Romagnoli, L. Sordo [et al.] //Pediatric Allergy and Immunology. – 2003. – Vol.14, N 2. – P.140-143.
- 38) Comparison of two application forms for isotonic sodium-chloride solution in postoperative sinus-surgery wound care / M.O. Scheithauer, I. Scheithauer, N. Klocker [et al.] //Laryngorhinootologie. – 2006. – Vol.85, N 1. – P.14-19.
- 39) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps / Thomas M., Yawn B.P., Price D., Lund V., Mullol J., Fokkens W. //Prim Care Respir J. – 2008. – Vol.17, N 2. – P. 79-89.
- 40) Агапитова М.Е., Кофанов Р.В., Куренков Е.Л. Оптимизация диагностического алгоритма при хроническом рините у работников, подвергающихся воздействию пыли металлургического производства //Российская оториноларингология. – 2007, приложение. – С.248-250.
- 41) Лавренова Г.В. Защитные механизмы полости носа при хроническом пылевом воздействии //Российская ринология. – 1995. – №3-4. – С.75-80.
- 42) Holmstrom M., G. Rosen, L. Wahlander. Effect of nasal lavage on nasal symptoms and physiology in wood industry workers //Rhinology. – 1997. – Vol.35, N 3. – P. 108-12.
- 43) Якобсон А.В. Носоглоточный душ и носовые вливания //Военно-медицинский журнал. – 1898. – раздел 1. – С.693-713.
- 44) Лихачёв А.Г. Болезни уха, горла и носа. – М.:Медгиз,1955. – 262с.
- 45) Фон Шрёдер Э.И. Заметка по поводу вновь предложенного снаряда для промывания носа //Медицинские прибавления к морскому сборнику. – 1889. – №2. – С. 131-135.
- 46) Демпель М.В. Карманная спринцовка для носа //Хирургия. – 1899. – №5. – С.102-105.

- 47) Акациатов Н. Прибор для промывания носа //Медицина. – 1893. – №14. – С.209-210.
- 48) Olson D.E., Rasgon B.M., Hilsinger R.L. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation //Laryngoscope. – 2002. – Vol.112, N 8. – pt 1. – P. 1394-1398.
- 49) A comparative study of three methods of nasal irrigation / P J. Wormald, T. Cain, L. Oates [et al.] //Laryngoscope. – 2004. – Vol.114, N 12. – P.2224-2227.
- 50) Нейман Ф.Ф. О носовом душе //Больничная газета Боткина. – 1900. – № 12. – С.526-530.
- 51) Мермо. Гигиена уха, горла и носа. – СПб., 1908. –108с.
- 52) Martinkenas L. Svirkstas - nosies dusas //Sveikatos apsauga. – 1968. – №2. – С.49-50.
- 53) Денкер А., Альбрехт В. Учебник болезней уха, верхних дыхательных путей и полости рта. – ОГИЗ., Ленинградское отделение Биомедгиз, 1936. – 623 с.
- 54) Преображенский Б.С. Гигиена носа, горла и уха. – М.-Л.,: Медгиз, 1939. – 63с.
- 55) Гольдштейн М.А. Устройство для промывания полости носа //Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1981. – №3. – С.87.
- 56) Кюлев А.И. Ирригационная терапия верхних дыхательных путей. – М.,: Медицина, 1987. – 124с.
- 57) Курдюкова А.В. Ирригационная терапия в лечении острого гнойного синусита: Дис. ... канд.мед.наук: 14.00.04 /А.В. Курдюкова; Ярославская гос.мед.академия. – Ярославль, 2009. – 144 стр.
- 58) Способ консервативной терапии воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух / Г.И. Марков, Г.С. Мазетов, В.В. Коваленко [и др.] // Сб. тр. научно-практической конференции оториноларингологов. – Геленжик, 1989. – С.50-51.
- 59) Рязанцев С.В. Морская вода в ринологии //Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. – №3. – С.115-118.
- 60) Карпов В.А. Сравнительный анализ отдалённых результатов «слепой» и визуально-контролируемой аденотомии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / В.А. Карпов. – М.,2004. – 25с.
- 61) Boek W.M., Keles N., Graamans K. Physiologic and hypertonic saline solution impair ciliary activity in vitro //Laryngoscope. – 1999. – Vol.109, N 3. – P.396-399.
- 62) Unal M., Gorur K., Ozcan C. Ringer-Lactate solution versus isotonic saline solution on mucociliary function after nasal septal surgery //J Laryngol. Otol. – 2001. – Vol.15, N 10. – P.796-797.
- 63) Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms / D.G. Heatley, K.E. McConnell, T.L. Kille [et al.] //Otolaryngol Head Neck Surg. – 2001. – Vol.125, N 1. – P.44-48.



- 64) Rabago D., Barrett B., Marchand L. Nasal Irrigation to Treat Acute Bacterial Rhinosinusitis. Letters to the Editor //Am Fam Physician. – 2005. – Vol.72, N 9. – P.1661-1663.
- 65) Кобылянский В.И. Коненченкова Н.Е., Матросова А.М. Влияние гипертонического раствора хлорида натрия на клиренс верхнечелюстных пазух у больных острым гнойным гайморитом //Вестник оториноларингологии. – 2004. – №5. – С.9-12.
- 66) Effect of hypo-, iso-, and hypertonic saline irrigation on secretory mucins and morphology of cultured human nasal epithelial cells / С.Н. Kim , М. Hyun Song , Y. Eun Ann [et al.] //Acta Otolaryngol. – 2005. – Vol.125, N 12. – P.1296-1300.
- 67) Круковер И.М. Изменения температуры в носу при различных условиях //Вестник риноларингоотитологии. – 1925. – №1. – С.111-132.
- 68) Яцун С.М. Разработка и исследование аэрозольного гипертермического воздействия на слизистую оболочку полости носа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / С.М. Яцун. – Курск, 1997. – 144с.
- 69) Лопатин А.С. Ирригационная терапия в ринологии //Российская ринология. –2004. – №3. – С. 25-30.
- 70) Акулич И.И., Лопатин А.С. Оценка эффективности применения препарата «Аква Марис» после хирургических вмешательств в полости носа // Российская ринология. – 2003. – №1. – С.43-46.
- 71) Применение эндоназального спрея после операции в полости носа / В.Т. Пальчун, Л.А. Лучихин, Л.В. Белякова [и др.] // Материалы Российской научно-практической конференции «Опыт лечебной работы и обучения в оториноларингологии». – М., 2003. – С.113-115.
- 72) Овчинников А.Ю. Опыт применения препарата «Физиомер» для лечения заболеваний носа //Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблема реабилитации в оториноларингологии». – Самара, 2003. – С.8-9.
- 73) Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Андрианова М.В. Оптимизация послеоперационного ведения больных, перенёсших эндоназальные вмешательства, ирригацией полости носа раствором соли «АХИЛЛЕС» //Вестник оториноларингологии. – 2006. – №5 (приложение). – С245-246.
- 74) Промывание носовой полости с использованием Физиомера – первые 10 лет: 1988-1998 / L. Traissac, C. Ohayon-Courtes, Ph. Dufour [et al.] //Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. – 1999. – Vol.120, N 2. – P.133-135.
- 75) Andriamaro J. In vitro study of the effect of seawater on the vitality of the respiratory mucosa //University of Bourdeaux: Medical Doctor's thesis. – 1995. – N 167.

- 76) Seppey M., Schweri T., Hausler R. Comparative randomized clinical study of tolerability and efficacy of Physiomer Forte versus a reference product in post-operative care of the nasal fossae after endonasal surgery // ORL. – 1996. – Vol.58. – P.87-92.
- 77) Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Шишмарева Е.В. Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом //Вестник оториноларингологии. – 2004. – №4. – С.46-49.
- 78) Карпова Е.П., Соколова М.В. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей //Вестник оториноларингологии. – 2007. – №5. – С.54-56.
- 79) Л.А. Васина. Роль ирригационной терапии в комплексном лечении острого риносинусита //Российская ринология. – 2009. N 1. – С. 8-11.
- 80) Научное обоснование применения устройства отоларингологического для промывания индивидуального «Долфин» в лечении больных риносинуситом, в том числе в сочетании с аденоидитом, фарингитом. Отчет по НИР /АНО «Центр восстановительной медицины спортивного мониторинга». – Москва, 2009. – 33 с.
- 81) Лучихин Л.А. Магомедов М.М., Андрианова М.В. Комплекс «ДОЛФИН» в лечении воспалительных заболеваний носа и ОНП //Российская оториноларингология. – 2007 (приложение). – С.317-322.
- 82) Waguespack R. Mucociliary Clearance Patterns following Endoscopic Sinus Sugery //Laryngoscope. – 1995. – Suppl 71. – P.1-37.
- 83) Теодор И.Л., Чумаков Ф.И., Шатохина С.Н., Михайлова Г.Е. Цитологическая диагностика заболеваний ЛОР-органов. – М., 1995. – С.13-22.
- 84) Евсева В.В. Морфо-физиологические особенности полости носа при искривлении носовой перегородки: Автореферат дис. ...канд.мед.наук. / В.В. Евсева – Москва, 2006. – 24с.
- 85) Состояние дыхательной функции носа при свежих травмах по данным передней активной риноманометрии / Ю. Ю. Русецкий, И. О. Чернышенко, М. А. Попов, С. Л. Иванов, А. П. Мирошниченко //Вестник оториноларингологии. – 2007. – №5. – С.25-29.
- 86) Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
- 87) Халафян А.А. Статистический анализ данных. М.: Бином, 2007. – 508 с.
- 88) Гланц С.А. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Ю.А. Данилова, под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 462 с.
- 89) Бобачева Т.Ю., Анготоева И.Б., Пискунов Г.З. Предварительные результаты по влиянию препарата Аква Марис на реснитчатый эпителий носа /Российская ринология. – 2007. – N 2 . – С.5.

- 90) McCaffrey T.V., Kern E.B. Clinical evaluation of nasal obstruction. A study of 1,000 patients //Arch Otolaryngol. – 1979. – Vol.105, N 9. – P.542-545.
- 91) The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter / D.V. Wallace, M.S. Dykewicz, D.I. Bernstein, J. Blessing-Moore, L. Cox, D.A. Khan, D.M. Lang, R.A. Nicklas, J. Oppenheimer, J.M. Portnoy, C.C. Randolph, D. Schuller, S.L. Spector, S.A. Tilles //J Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol.122 (2 Suppl). – S1-84.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

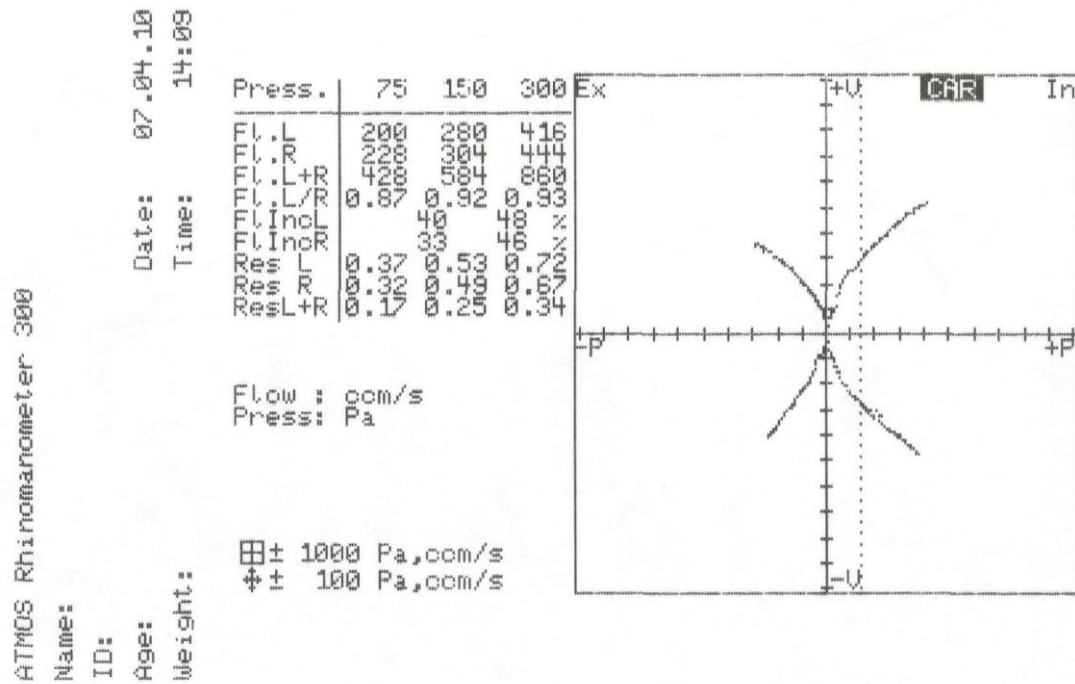


Рисунок 1. Результаты передней активной риноманометрии при свободном носовом дыхании.

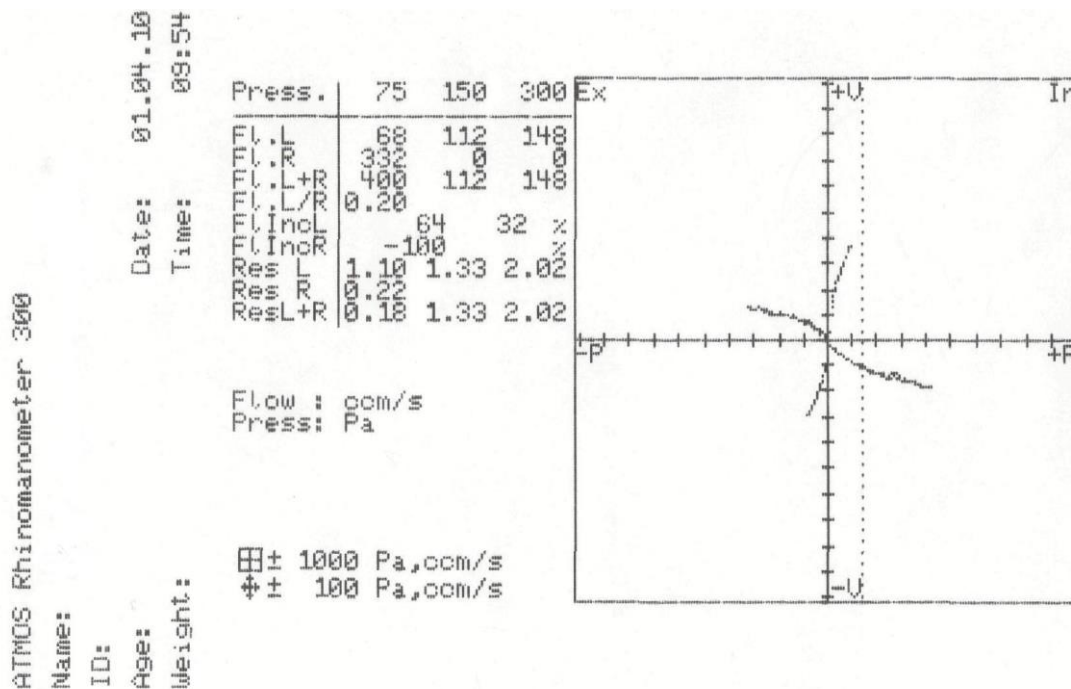


Рисунок 2. Результаты передней активной риноманометрии при носовой обструкции.

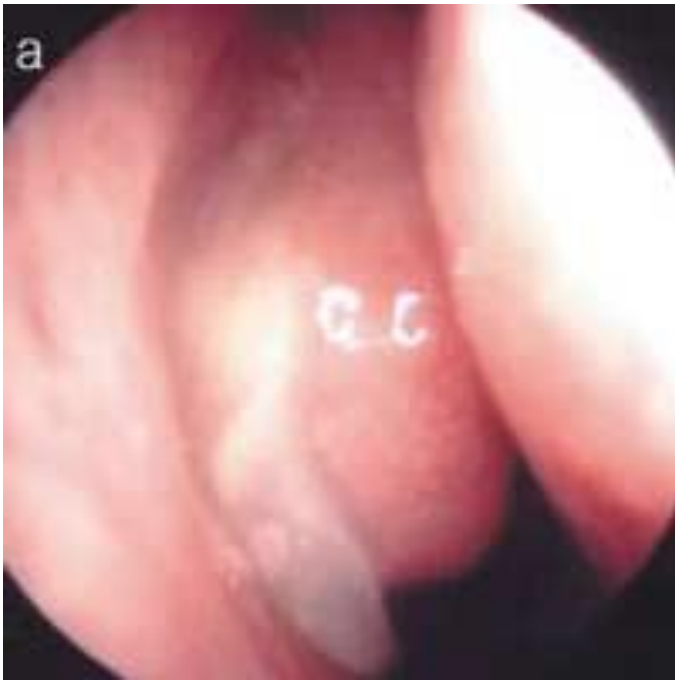


Рисунок 3. Гной в среднем носовом ходе при гнойном синусите (Лопатин А.С., 2008).