*На правах рукописи*

Пшенников Дмитрий Сергеевич

ПУЛЬСИРУЮЩАЯ ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ:

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

14.01.03- Болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

### Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

###### Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** кандидат медицинских наук,доцент ссссссссссссссссссссссссссссссссссс**Анготоева Ирина Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**Свистушкин Валерий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, главный внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа России.

**Овчинников Андрей Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 01 » октября 2019 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.03 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО http://www.rmapo.ru.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Яценко Олег Юрьевич

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации**

Вектор современной консервативной терапии острого риносинусита (ОРС) направлен на увеличение эффективности и безопасности лечения. Несмотря на достижения фармакологии заболеваемость ОРС за последние 20 лет возросла почти в 2 раза и составляет от 6 до 15% популяции, остается стабильно высокий процент рецидивов и осложнений, необоснованно широко применяется системная антибактериальная терапия вне зависимости от этиологии и тяжести заболевания (Абдулкеримов Х.Т. и др., 2014; Лопатин А.С. и др., 2018; Anon J.B. et al., 2004; Fokkens W. et al, 2012; Gill J.M. et al., 2006).

С целью достижения максимального терапевтического эффекта и уменьшения вреда системной антибиотикотерапии при ОРС оправдано топическое ингаляционное пульсирующее применение лекарственных препаратов с точкой приложения в полости носа и околоносовых пазухах (ОНП). Доказано, что при пульсирующей интраназальной терапии значительное количество медикаментов в аэрозольной форме проникает не только в полость носа, но и непосредственно в полость ОНП и сохраняется в их просвете более продолжительное время (Moller W. 2009, Moller W. et al. 2013; Schuschnig U. et al. 2008). При этом в ОНП проникает от 4 до 8% общей дозы препарата, что примерно в 5–10 раз больше, чем при использовании современных спреев, капель и непульсирующей подачи аэрозоля (Mentzel H. et al., 2013; Moller W. et al., 2014; Schuschnig U. Et al. 2008). Это преимущество необходимо использовать чаще при заболеваниях ОНП, доставляя лекарственные препараты в ингаляционной форме непосредственно в очаг поражения.

В настоящее время доказано, что системная антибактериальная терапия острого бактериального риносинусита (ОБРС) всегда показана при тяжелом течении болезни, тогда как интраназальная пульсирующая ингаляционная терапия является хорошей альтернативой при нетяжелых формах ОБРС, распространенность которых значительно шире (Лопатин А.С. и др., 2018; Chow AW et al., 2012; Mentzel H. et al., 2013). С этой целью перспективным выглядит применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА), представляющего собой комбинацию антибиотика тиамфеникола и муколитика N-ацетилцистеина. Учитывая, что для терапии ОРС небактериальной этиологии широко используются топические интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), также оправдано применение ГКС при ингаляционной пульсирующей терапии с точкой приложения в ОНП.

**Степень разработанности проблемы**

Согласно зарубежным литературным данным применение пульсирующей ингаляционной терапии только солевым раствором в сочетании с традиционным лечением при ОРС уменьшает потребность в назальных ГКС и системных антибиотиках и сокращает продолжительность болезни (Mentzel H. et al., 2013). В отечественной литературе существует единичное исследование эффективности пульсирующей аэрозольтерапии с применением ТГА у детей (Карпова Е.П. и др., 2013). Таким образом, недостаточно изучена эффективность и безопасность использования только пульсирующего интраназального ингаляционного лечения в качестве монотерапии различных форм ОРС, нет исследований сравнительной эффективности между ингаляционной с использованием ТГА и системной антибактериальной терапией, что создает предпосылки настоящего исследования.

В настоящее время системная биодоступность группы интраназальных ГКС и динамика лекарственных препаратов при ингаляционном пульсирующем применении достаточно хорошо изучены (Allen DB, 2000; Benninger MS, 2003; Moller W. et al., 2010; Schuschnig U. et al., 2008), но нет данных о системном воздействии ГКС на организм человека при их пульсирующем интраназальном применении у больных ОРС. Полученные данные об отсутствии значимого системного действия на организм человека послужили толчком для изучения эффективности и безопасности ГКС для ингаляционной терапии ОРС.

В связи с этим **целью настоящего исследования является** повышение эффективности и безопасности лечения острого риносинусита путем применения ингаляционной пульсирующей терапии.

**Задачи исследования**:

1. Определить эффективность ингаляционной интраназальной терапии с пульсирующей подачей ТГА в двух вариантах дозирования (500 мг 1 раз в сутки и 250 мг 2 раза в сутки) нетяжелых форм ОБРС в сравнении с традиционной системной антибиотикотерапией амоксициллином клавуланатом 875+125 мг 2 раза в сутки.
2. Определить эффективность ингаляционной интраназальной терапии с пульсирующей подачей 4 мг дексаметазона 1 раз в сутки в отношении нетяжелых форм ОРС небактериальной этиологии.
3. Оценить системное действие 4 мг дексаметазона при ингаляционном интраназальном пульсирующем применении у пациентов с небактериальным ОРС путем определения уровня кортизола и глюкозы крови после проведенного курса терапии.
4. Оценить переносимость ингаляционной пульсирующей терапии при ОРС с использованием ТГА (500 мг 1 раз в сутки и 250 мг 2 раза в сутки) и 4 мг дексаметазона.

**Научная новизна исследования**

Полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных и отечественных авторов (Карпова Е.П. и соавт., 2013; Mentzel H. et al., 2013), но в отличие от них, впервые в отечественной литературе сформулирована идея применения пульсирующей интраназальной ингаляционной терапии как способа доставки лекарственных средств при остром риносинусите в качестве монотерапии.

Впервые проведена комплексная оценка эффективности и безопасности пульсирующей ингаляционной монотерапии ОБРС с применением ТГА в дозе 500 мг 1 раз в сутки и 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и выявлена ее сопоставимая эффективность в сравнении с системной антибиотикотерапией амоксициллином клавуланатом в дозе 875+125 мг 2 раза в сутки, что обосновывает целесообразность применения ингаляционной терапии ОБРС.

В ходе комплексного исследования пульсирующей ингаляционной монотерапии нетяжелых форм острого риносинусита небактериальной этиологии с применением дексаметазона в дозе 4 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней впервые выявлена ее клиническая эффективность и отсутствие изменения уровней кортизола и глюкозы крови после данного курса терапии.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Идея использования пульсирующей ингаляционной терапии при ОРС очень важна в современной оториноларингологии, так как при данном способе доставке лекарственные препараты непосредственно проникают в место патологического процесса.

Полученные результаты эффективности интраназальной пульсирующей ингаляционной терапии нетяжелых форм бактериального и небактериального острого риносинусита, приобретают большую практическую значимость, так как расширяют возможности его лечения. На основании полученных данных предложены схемы лечения острого бактериального и небактериального риносинусита с применением интраназальной пульсирующей ингаляционной терапии. Данный метод позволяет эффективно и безопасно использовать его в клинической практике при лечении воспалительных заболеваний ОНП. Особую практическую значимость приобретает возможность использования ингаляционной терапии с применением ТГА вместо системной антибактериальной терапии при лечении нетяжелых форм ОБРС, так как их эффективность сопоставима, а такие важные симптомы, как затруднение носового дыхания и отек слизистой оболочки полости носа, разрешаются быстрее при ингаляционной терапии.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Доказано, что метод пульсирующей интраназальной ингаляционной терапии, как способ доставки заключающийся в том, что значительное количество лекарственного препарата проникает непосредственно в околоносовые пазухи, является эффективным методом лечения и позволяет использовать его в качестве монотерапии в отношении нетяжелых форм острого риносинусита.
2. Установлено, что пульсирующая аэрозольтерапия с применением тиамфеникола глицината ацетилцистеината, проводимая 1 раз в сутки в дозе 500 мг препарата или 2 раза в сутки 250 мг в течение 7 дней, может применяться как монотерапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита; ее эффективность сравнима с системной антибактериальной терапией амоксицилинном клавуланатом, применяемой в течение 7 дней. Пульсирующая интраназальная ингаляционная терапия с применением дексаметазона в дозе 4 мг, проводимая 1 раз в сутки в течение 7 дней, не оказывает клинически значимого системного действия на организм человека, и может применяться как монотерапия нетяжелых форм острого риносинусита небактериальной этиологии.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация «Пульсирующая ингаляционная терапия острых риносинуситов: эффективность и безопасность» соответствует паспорту специальности 14.01.03 - Болезни уха, горла и носа и областям исследования: п.1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространения ЛОР-заболеваний», п.3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

**Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в практику в оториноларингологических службах ГБУ РО «ОКБ имени Н.А. Семашко» (г. Рязань) (акт внедрения в практику от 5 ноября 2018 г.), Медицинского центра «МЕДСИ+» (г. Рязань) (акт внедрения в практику от 5 ноября 2018 г.), клиники «Профлорцентр» (г. Москва) (акт внедрения в практику от 7 ноября 2018г.). Результаты работы внедрены в педагогическую работу кафедры глазных и ЛОР-болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по специальности «Оториноларингологии» при проведении практических занятий с клиническими ординаторами, студентами лечебного, медико-профилактического, стоматологического факультетов и слушателями ФДПО, а так же в научной работе кафедры (акт внедрения в учебный процесс от 10 сентября 2018 г.). Результаты исследования внедрены в педагогическую практику кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и используются в лекционном курсе, практических и семинарских занятиях с клиническими ординаторами, включены в учебный план циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Оториноларингология» (акт внедрения в учебный процесс 11 сентября 2018г.).

**Апробация работы**

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 18 января 2019 года, протокол № 02/2019. Тема диссертации утверждена на заседании Совета хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 16 января 2018 года, протокол №1. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №13 от 14 ноября 2017 года).

**Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: проведения анализа состояния вопроса по данным современной литературы, формулировании цели и задач исследования, разработке комплексного подхода к диагностике и лечению острого риносинусита, методических подходов к поставленным целям и задачам, в разработке протоков исследования, в непосредственном участии соискателя в получении, обработке и интерпретации полученных результатов, в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

**Публикации и участие в научных конференциях**

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 4 — в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Результаты работы представлены в виде научных докладов и обсуждены на научно-практической конференции оториноларингологов центрального федерального округа Российской Федерации «Актуальное в оториноларингологии»,27-28 октября 2016, Москва; на XV Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии», 8-9 ноября 2016, Москва; на III Всероссийской научной конференции «Инновационые технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», 14-15 сентября 2017, Рязань; на международном конгрессе оториноларингологов IFOS Paris 2017 - ENT WORLD Congress, 24-28 июня, Париж; на конгрессе Российского общества ринологов, 27-30 сентября 2017, Ярославль; на конференции Российского общества ринологов, 24-25 мая 2018, Санкт-Петербург; на II Всероссийском конгрессе Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, 21-23 ноября 2018, Сочи.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждений, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка литературы (89 работ отечественных и 105 — зарубежных авторов), списка иллюстративного материала (работа иллюстрирована 31 рисунком и 14 таблицами), двух приложений.

**СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на базе ЛОР-кабинета клиники «МЕДСИ+», г. Рязань; ЛОР-кабинета, ЛОР-отделения, клинико-диагностической лаборатории ГБУ РО «ОКБ имени Н.А. Семашко», г. Рязань; центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; и включило 2 параллельных исследования:

* **1 исследование** – сравнительное исследование ингаляционной терапии с пульсирующей подачей комбинированного лекарственного препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината (1 и 2 раза в сутки) и системной антибиотикотерапии ОБРС средней степени тяжести.
* **2 исследование** – определение эффективности и безопасности ингаляционного применения дексаметазона у пациентов с острым небактериальным риносинуситом.

Ингаляционная терапия в обоих исследованиях проведена при помощи ингаляционного комплекса «Пари Синус» (компрессор «Пари Синус» и небулайзер «Пари ЛЦ Спринт Синус», производство Германия), регистрационное удостоверение ФС № 2006/1898, сертификат ГОСТ Р № А00037 – предназначен для пульсирующей подачи лекарственных препаратов в полость носа и ОНП. Ингаляции проводятся в положении сидя, при этом носовая насадка плотно прилегает к одной половине носа для подачи медикамента, при этом вторая половина носа закрыта специальным силиконовым окклюдером. Для максимального осаждения препарата в полости носа и ОНП ингаляция проводится во время задержки дыхания, а мягкое небо в этот момент должно быть закрыто (для этого пациенту на выбор рекомендуют медленно произносить звуки «К», «Инь» или «Ку). Длительность одной процедуры ингаляции во всех исследованиях без учета пауз на вдох и выдох 6 минут (по 3 минуты на носовой ход).

**Характеристика групп исследования**

В **1 исследование** вошли 3 группы по 50 пациентов с ОБРС средней степени тяжести (150 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, 64 мужчины и 86 женщин). Данные пациенты были отобраны как с учетом клинической картины, соответствующей согласно рекомендациям ОРС бактериальной этиологии, так и с учетом соответствующего уровня в крови биохимических маркеров бактериального воспаления: прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка СРБ).

* Основная группа №1 (50 человек, 22 мужчины и 28 женщин от 19 до 56 лет). Этим пациентам в качестве лечения проведена пульсирующая интраназальная ингаляционная терапия с использованием 500 мг ТГА в пересчете на тиамфеникол. Курс – 7 дней по 1 процедуре в день.
* В основной группе №2 пациентам (50 человек, 21 мужчина и 29 женщин от 18 до 58 лет) в качестве лечения проводилась та же ингаляционная терапия, но содержание ТГА уменьшено вдвое до 250 мг в пересчете на тиамфеникол, а процедуры выполнялись 2 раза в день. Курс терапии – 7 дней по 2 процедуры в день (утро/вечер).
* Контрольная группа (50 человек, 21 мужчина и 29 женщин от 20 до 60 лет). Этим пациентам в качестве лечения проведена стандартная терапия ОБРС антибиотиком амоксициллином клавуланатом (875 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты). Курс терапии – 7 дней внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.

На сегодняшний день ни один неинвазивный метод диагностики не может достоверно определить этиологию ОРС, поэтому при постановке диагноза ОБРС современные клинические рекомендации опираются на анализ клинических данных (Fokkens W et al, 2012; Абдулкеримов Х.Т. и др., 2014; Лопатин А.С. и др., 2018).

**Критерии включения в сравнительное исследование:**

1. Наличие клинических симптомов ОРС в различных комбинациях (затруднение носового дыхания, выделения из носа, головная боль, боль или чувство давления (распирания) в проекции ОНП, гипосмия):
2. Наличие критериев ОРС бактериальной этиологии (≥3):

- Окрашенные (гнойные) выделения из носа;

- Выраженная лицевая боль;

- Лихорадка более 38 градусов;

- Вторая волна заболевания;

- Длительность заболевания более 7 дней.

1. ОБРС средней степени тяжести (от 4 до 7 баллов по 10-бальной ВАШ);
2. ПКТ крови ≥ 0,5 нг/мл, СРБ ≥ 30 мг/л.

**Критерии исключения** **из сравнительного исследования:**

1. легкая и тяжелая форма ОБРС;
2. пациенты с сопутствующей патологией полости носа.
3. непереносимость антибактериальных препаратов пенициллинового ряда, группы амфениколов и ацетилцистеина.
4. Беременные женщины.
5. Дети до 18 лет.

Во **2 исследование**, в котором определялись эффективность и безопасность ингаляционного применения дексаметазона, вошли 30 пациентов с нетяжелыми формами острого небактериального риносинусита или острого поствирусного риносинусита (ОПВРС) (12 мужчин и 18 женщин от 18 до 48 лет), которым была проведена ингаляционная пульсирующая терапия раствором дексаметазона (1 мл (4 мг) дексаметазона + 4 мл 0,9% NaCl). Данные пациенты также были отобраны как с учетом клинической картины, соответствующей согласно рекомендациям ОРС небактериальной этиологии, так и с учетом низкого уровня в крови биохимических маркеров воспаления в сравнении с бактериальной инфекцией (ПКТ < 0,5 нг/мл, СРБ < 30 мг/л) (Абдулкеримов Х.Т. и др., 2014; Fokkens W. et al, 2012).

**Критерии включения в 2 исследование:**

1. Наличие клинических симптомов ОРС в различных комбинациях (затруднение носового дыхания, выделения из носа, головная боль, боль или чувство давления (тяжести) в проекции ОНП, гипосмия);

2. Длительность заболевания более 7 дней;

3. Нетяжелые формы ОРС (≤7 баллов по 10-бальной ВАШ);

4. ПКТ < 0,5 нг/мл, СРБ < 30 мг/л.

1. Нормальный индекс массы тела (18,5 — 24,99 кг/м2), рассчитанный по формуле I=m/h2, где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах;
2. Возраст от 18 до 50 лет.

**Критерии исключения** **из 2 исследования:**

1. ОБРС или тяжелые формы ОРС (от 8 до 10 баллов по 10-бальной ВАШ);
2. пациенты с сопутствующей патологией полости носа;
3. эндокринологическая патология в анамнезе;
4. непереносимость дексаметазона;
5. беременные женщины.

**Дизайн и методы исследования**

Обследование пациентов **групп 1 исследования** происходило до начала терапии (Т0 период) и включало в себя: сбор жалоб и анамнеза; определение степени тяжести ОБРС по 10 балльной ВАШ; исследование анкетированием основных симптомов ОБРС по 5 бальной ВАШ E.Hultcrantz (затруднение носового дыхания, выделения из носа, головные и лицевые боли, гипосмия); эндоскопическое исследование полости носа (симптомы РС: гиперемия, отек слизистой оболочки полости носа, наличие патологического отделяемого); определение ПКТ и СРБ крови пациента; переднюю активную риноманометрию (ПАРМ); исследование мукоцилиарного транспорта (МЦТ) в «сахариновом тесте»; оценку содержания в носовой слизи провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-8) методом ИФА.

Обследование пациентов **1 исследования** было продолжено на фоне терапии в середине проведенного курса на 4-й день (период Т1) и после 7-дневного курса лечения (период Т2). В периоды Т1 и Т2 проводились исследования анкетированием симптомов ОБРС по 5 бальной ВАШ E.Hultcrantz и риноэндоскопическое исследование полости носа. В период Т2, кроме того, повторно исследовались показатели ПАРМ, МЦТ, ИЛ-1β и ИЛ-8 носовой слизи.

Обследование пациентов **2 исследования** происходило до и после лечения (периоды Т0 и Т2). Перечень методов обследования аналогичен исследованию 1.Но помимо вышеперечисленного обследования в данной исследуемой группе для выявления возможного системного действия на организм человека проводилось определение кортизола и глюкозы крови после ингаляционного курса лечения (в период Т2).

Определение степени тяжести ОРС проводилось на основании оценки своего состояния пациентом по 10-сантиметровой ВАШ. Для ОБРС средней степени тяжести соответствует диапазон от 4 до 7 баллов по шкале ВАШ (Fokkens W. et al, 2012).

Оценка основных симптомов ОРС производилась пациентом по 5 бальной ВАШ E. Hultcrantz (рисунок 1). Анкетирование по данному опроснику может выполнить пациент без помощи врача. Оценивались симптомы:

- затруднение носового дыхания;

- выделения из носа (в т.ч. выделения, стекающие по задней стенке глотки);

- головная боль;

- боль или чувство давления (распирания) в проекции ОНП;

- гипосмия.

|  |
| --- |
| Морды |
| 0 баллов 1 балл 2 балла 3 балла 4 балла 5 баллов |

**Рисунок 1. Визуально-аналоговая шкала E. Hultcrantz**

Для исследования СРБ и ПКТ использовалась сыворотка крови, забор крови производился до начала лечения. При определении ПКТ использовался полуколичественный иммунохроматографический «Прокальцитонин Экспресс -Тест BRAHMS PCT-Q». Эти биохимические маркеры бактериального воспаления используются для уточнения вопроса о характере воспалительной реакции (Meisner M et al, 2000; Вельков В.В., 2008; Веселов С.Ю. и др., 2012).

Эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки проводилось эндоскопом 0º диаметром 2,7 или 4 мм по стандартной методике. Степень выраженности симптомов (гиперемия, отек, наличие отделяемого) оценивалась с использованием схемы Kennedy/Lund с выраженностью симптомов от 0 до 3 баллов: 0 баллов – нет симптома, 1 балл - легкая степень выраженности, 2 балла – средней степени выраженности, 3 балла – значительная степень выраженности (Lund VJ et al, 1995).

Передняя активная риноманометрия проводилась всем пациентам при помощи риноманометра ATMOS РС 300 (Германия). Учитывались показания суммарного объемного потока (СОП) и суммарного сопротивления (СС) по стандартной методике при фиксированном давлении 150 ПА.

Состояние мукоцилиарного транспорта (МЦТ) слизистой полости носа оценивалось при помощи «сахаринового теста». За время МЦТ принимали время от момента нанесения сахарина на слизистую оболочку переднего конца нижней носовой раковины до появления ощущения сладкого привкуса в полости рта. С этой целью применяли крупинку около 1 мм в диаметре сахарозаменителя на основе фруктозы и сорбита Novasweet (фирма-производитель «НоваПродукт АГ», Россия).

В носовой слизи оценивали содержание ИЛ-1β и ИЛ-8 твердофазным иммуноферментным методом (ИФА) с использованием реактивов фирмы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Учитывая ярко выраженное провоспалительное действие и значительное повышение концентрации ИЛ-1β и ИЛ-8 локально в зоне воспалительного процесса, их концентрацию в носовой слизи возможно использовать для оценки воспаления слизистой оболочки носа.

У пациентов, получающих ингаляционную терапию с использованием ТГА 1 или 2 раза в сутки и дексаметазона, проведено определение переносимости терапии по 5 бальной ВАШ Hultcrantz (рисунок 1).

Обязательным условием включения в оба исследования было письменно оформленное согласие каждого из пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2013 и пакета статистических программ STATISTICA 8.0.

Статистических значимых различий по возрасту и полу в группах исследования не было. Для оценки значимости различий по возрасту использовался критерий U-Манна Уитни. Однородность по полу проверялась критерием Х-квадрат. Количественные признаки проверялись на нормальность распределения по W-критерию Шапиро-Вилка. Распределение считалось нормальным при р>0,05. Параметрические данные с нормальным распределением описаны в виде среднего и стандартного отклонения, при отклонении от нормального распределения непараметрические данные в виде медианы и границ межквартильных 25-го и 75-го интервалов (в скобках). Качественные признаки описывались указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории.

Значимость различий количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, оценивалось с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения количественных непараметрических результатов зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения количественных результатов ВАШ независимых двух групп исследования использовался U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех групп – критерий Краскела –Уоллиса. Системное действие на организм изучались путем проведения анализа влияния ингалированного дексаметазона на уровень кортизола и глюкозы крови после курса терапии с расчетом двустороннего точного критерия Фишера. При всех исследованиях различия считались достоверными в случае р<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Результаты 1 исследования пациентов с ОБРС**

**Результаты анкетирования пациентов**

В ходе исследования по результатам анкетирования основных симптомов ОБРС с помощью критерия Вилкоксона во всех исследуемых группах установлено статистически значимое снижение на фоне лечения в периоды Т1 и Т2 средних значений как суммы баллов всех симптомов ОБРС, так и баллов каждого симптома в отдельности (критерий Вилкоксона р < 0,05), за исключением симптома затруднения носового дыхания в контрольной точке Т1, в которой клиническое улучшение статистически незначимо (критерий Вилкоксона р > 0,05) (таблица 1).

*Таблица 1*

**Результаты анкетирования симптомов ОБРС**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| симптомы | Основная группа  №1  (ТГА 1 раз в сутки) | | | Основная группа  №2  (ТГА 2 раза в сутки) | | | Контрольная группа | | |
| Т0 | Т1 | Т2 | Т0 | Т1 | Т2 | Т0 | Т1 | Т2 |
| затруднение носового дыхания | 5,0  (4,0-5,0) | **2,5**  **(2,0-3,0)** \***#** | 1,0 (0,25-2,0) \* | 4,5 (4,0-5,0) | **2,0 (2,0-3,0)** \***#** | 1,0 (1,0-1,75) \* | 4,5 (4,0-5,0) | **4,0 (3,0-4,0)** | 1,0 (1,0-2,0) \* |
| выделения из носа | 4,0  (3,0-4,75) | 3,0 (2,25-3,0) \* | 1,0 (1,0-2,0) \* | 4,0 (3,25-5,0) \* | 3,0 (2,25-3,0) \* | 1,0 (1,0-1,75) \* | 4,0 (3,25-4,75) \* | 3,0 (2,25-3,75) \* | 1,0 (1,0-2,0) \* |
| головная боль | 3,0  (2,0-3,75) | 2,0 (1,25-2,0) \* | 0,5 (0,0-1,0) \* | 3,0 (2,0-3,75) \* | 2,0 (1,25-2,25) \* | 0,5 (0,0-1,0) \* | 2,5 (2,0-3,75) \* | 1,5 (1,25-2) \* | 0,5 (0,0-1,0) \* |
| боль в проекции ОНП | 2,5  (2,0-3,0) | 1,5 (1,0-2,0) \* | 0,5 (0,0-1,0) \* | 2,5 (2,0-3,0) \* | 1,5 (1,0-2,0) \* | 0,5 (0,0-1,0) \* | 2,5 (2,0-3,0) \* | 1,0 (1,0-2,0) \* | 0,5 (0,0-1,0) \* |
| гипосмия | 4,0  (3,0-4,0) | 2,5 (1,25-3,0) \* | 1,0 (1,0-1,75) \* | 4,0 (2,25-4,0) \* | 3,0 (1,25-3,0) \* | 1,0 (1,0-2,0) \* | 4,0 (3,0-4,0) \* | 3,0 (2,0-3,0) \* | 1,5 (1,0-2,0) \* |
| сумма симптомов | 17,5 (15,25-19,0) | **11,5 (10,25-12,75)** \* | 5,0 (4,0-6,0) \* | 17,0 (14,5-18,75) | **11,0 (9,5-12,75)** \* | 5,0 (4,0-6,0) \* | 16,5 (14,0-19,0) | **12,5 (12,0-13,0)** \* | 5,5 (4,25-6,0) \* |

\* - достоверные отличия внутри группы на 4-й день (Т1) и после лечения (Т2) в сравнении с началом терапии (Т0) (p<0,05)

**#** - выборки достоверно отличаются (p<0,05) при сравнении с контрольной группой

При сравнении результатов анкетирования в группах исследования после проведенного лечения (контрольная точка Т2) установлены примерно одинаковые значения, что говорит о сопоставимой эффективности (5,0(4,0–6,0); 5,0(4,0–6,0); 5,5(4,25–6,0) в основных группах №1 и №2 и контрольной соответственно) (таблица 1). Результат подтверждается отсутствием статистичеки достоверной разницы при сравнении между группами (критерий Краскела – Уоллиса р > 0,05).

Однако, если оценивать скорость клинического улучшения, то в настоящей работе установлено, что на 4-й день терапии (период Т1) симптом затруднения носового дыхания менее выражен у пациентов, получавших ингаляционную терапию в обоих режимах в основных группах №1 и №2 (2,5(2,0 – 3,0) и 2,0(2,0 – 3,0) против 4,0(3,0 – 4,0) в контрольной группе (таблица 1). При этом нет клинического различия и статистической достоверности при сравнении основных групп №1 и №2 между собой (р > 0,05, критерий Манна-Уитни), но преимущество ингаляционной терапии в сравнении с системной антибиотикотерапией статистически достоверно (р < 0,05 по критерию Краскела – Уоллиса). Этот результат повлиял также на среднюю суммарную оценку симптомов на 4-й день лечения (11,5 (10,25-12,75); 11,0 (9,5-12,75); 12,5 (12,0-13,0) в основных группах №1 и №2 и контрольной соответственно). Однако, в этот период разница статистически недостоверна (р > 0,05 по критерию Краскела – Уоллиса).

Таким образом, улучшение носового дыхания у пациентов с нетяжелыми формами ОБРС происходит быстрее при ингаляционной интраназальной пульсирующей терапии.

**Анализ результатов риноэндоскопического исследования**

В ходе исследования риноэндоскопических симптомов в основных группах №1, №2 и контрольной группе в периоды Т1 и Т2 также было установлено статистически значимое снижение средних значений баллов каждого симптома, так и их суммы (таблица 2) (критерий Вилкоксона р < 0,05). И, если при анализе результатов гиперемии и наличия патологического секрета нет ни клинической, ни значимой статистически разницы между исследуемыми группами (критерий Краскела – Уоллиса р > 0,05) во всех периодах исследования, то отек слизистой оболочки на 4-й день терапии (период Т1) значительно менее выражен в основных группах №1 и №2 (1,0(1,0 – 1,75); 1,0(1,0 – 2,0); 2,0(1,5 – 2,5) в основных группах №1 и №2 и контрольной соответственно) (р < 0,05 по критерию Краскела – Уоллиса). Т.е. данное исследование подтверждает результаты анкетирования пациентов, и отек слизистой оболочки, как и симптом затруднения носового дыхания при анкетировании, уменьшается быстрее у пациентов, получающих ингаляционную терапию. При этом нет разницы при сравнении основной группы №1 с 500 мг ТГА 1 раз в день с основной группой №2 250 мг ТГА 2 раза в день (р > 0,05, критерий Манна-Уитни).

*Таблица 2*

**Динамика результатов средних значений риноэндоскопических симптомов**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| симптомы | Основная группа №1 ТГА 500 мг 1р/д | | | Основная группа №2ТГА 250 мг 2р/д | | | Контрольная группа | | |
| Т0 | Т1 | Т2 | Т0 | Т1 | Т2 | Т0 | Т1 | Т2 |
| гиперемия | 2,0 (2,0-2,75) | 1,0  (1,0-1,75) \* | 0,0 (0,0-0,75) \* | 2,5 (2,0-3,0) | 1,5 (1,0-2,0) \* | 0,0 (0,0-1,0) \* | 2,5 (2,0-3,0) | 1,5 (1,0-2,0) \* | 0,0 (0,0-0,75) \* |
| отек | 2,5 (2,0-3,0) | **1,0**  **(1,0-1,75) \*#** | 0,5 (0,0-1,0) \* | 3,0 (2,0-3,0) | **1,0 (1,0-2,0) \*#** | 0,0 (0,0-1,0) \* | 2,5 (2,0-3,0) \* | **2,0 (1,5-2,5)** | 0,5 (0,0-1,0) \* |
| наличие секрета | 2,5 (2,0-3,0) | 1,5 (1,0-2,0) \* | 0,0 (0,0-0,75) \* | 2,5 (2,0-2,75) | 1,5 (1,0-2,0) \* | 0,0 (0,0-0,75) \* | 2,0 (2,0-2,75) | 1,0 (1,0-2,0) \* | 0,0 (0,0-0,75) \* |
| сумма симптомов | 7,0 (6,25-8,0) | 4,0 (3,25-5,0) \* | 1,0 (1,0-1,75) \* | 7,5 (6,25-8,0) | 4,0 (3,75-4,5) \* | 1,0 (1,0-2,0) \* | 7,0 (6,25-8,0) | 4,5 (4,0-5,0) \* | 1,5 (1,0-2,0) \* |

\* - достоверные отличия внутри группы на 4-й день (Т1) и после лечения (Т2) в сравнении с началом терапии (Т0) (p<0,05)

**#** - выборки достоверно отличаются (p<0,05) при сравнении с контрольной группой

**Исследование данных передней активной риноманометрии**

При изучении результатов ПАРМ (СОП и СС) у всех пациентов в исследованных группах установлено, что после проведенного курса терапии (период Т2) показатели ПАРМ статистически значимо улучшились, СОП увеличился (р < 0,05, критерий Стьюдента), а СС уменьшилось (критерий Вилкоксона р < 0,05). Степень улучшения показателей ПАРМ после лечения в числовом значении в группах сравнения имела похожие результаты. В основных группах №1 и №2 и контрольной группе СОП равен соответственно 466± 122, 460± 109, 472± 109; СС – 0,32(0,22 – 0,48); 0,31(0,25 – 0,54); 0,33(0,23 – 0,47) (таблица 3). Эти данные подтверждаются отсутствием статистической разницы при сравнении исследуемых групп (p > 0,05, критерий Краскела – Уоллиса).

**Результаты исследования мукоцилиарного транспорта**

При изучении времени МЦТ в «сахариновом тесте» у пациентов с ОБРС средней степени тяжести установлено, что после проведенного курса во всех исследуемых группах установлено клинически и статистически значимое снижение времени МЦТ (р < 0,05, критерий Стьюдента) (таблица 3). После лечения в основных группах №1, №2 и контрольной результаты соответственно равны 11,5± 3,2; 11,0± 3,3; 11,7± 4,0. В отношении этого исследования нельзя отдать предпочтение ни одному из вариантов лечения ОБРС, так как исследуемые группы значимо статистически не отличались после лечения (р > 0,05, критерий Краскела – Уоллиса).

**Результаты исследования ИЛ-1β и ИЛ-8** **в носовой слизи**

При исследовании провоспалительных цитокинов носовой слизи выявлено, что после проведенного лечения в исследуемых группах ИЛ-1β и ИЛ-8 статистически значимо уменьшились, что подтверждается критерием Стьюдента (р < 0,05). В то же время не выявлено статистически значимой разницы в снижении уровней ИЛ-1β и ИЛ-8 при сравнении основных групп и контрольной (p > 0,05, критерий Краскела – Уоллиса) (таблица 3). После лечения в основных группах №1, №2, контрольной ИЛ-1β равен соответственно 79,1 (55,8 – 98,2); 74,3 (47,8 – 116,6); 80,2 (56,8 – 131,4); ИЛ-8 – 333,1 (267,7 – 591,2); 319,6 (203,4 – 551,9); 325,1 (196,5 – 651,4).

*Таблица 3*

**Динамика результатов ПАРМ, МЦТ, ИЛ-1β и ИЛ-8**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Основная группа №1 ТГА  1 раз в сутки | | Основная группа №2 ТГА  2 раза в сутки | | Контрольная группа | |
| До лечения (Т0) | После лечения (Т2) | До лечения (Т0) | После лечения (Т2) | До лечения (Т0) | После лечения (Т2) |
| СОП, см³/с | 301± 116 | 466± 122\* | 311± 126 | 472± 101\* | 306±132 | 460±  109\* |
| СС, Па/см³/с | 0,52  (0,38 – 0,80) | 0,32  (0,22 – 0,48) \* | 0,49  (0,35 – 0,70) | 0,31  (0,25 – 0,54) \* | 0,51  (0,39 – 0,79) | 0,33  (0,23 – 0,47) \* |
| Время МЦТ, мин | 18,5± 6,2 | 11,5± 3,2\* | 17,9± 5,6 | 11,0± 3,3\* | 18,2± 6,0 | 11,7± 4,0\* |
| ИЛ-1β, пг/мл | 437,2 (360,3 – 590,4) | 79,1 (55,8 – 98,2) \* | 414,3 (299,3 – 601,1) | 74,3 (47,8 – 116,6) \* | 429,4 (259,3 – 688,5) | 80,2 (56,8 – 131,4) \* |
| ИЛ-8, пг/мл | 768,3 (528,0 – 970,6) | 333,1 (267,7 – 591,2) \* | 801,8 (628,0 – 1060,0) | 319,6 (203,4 – 551,9) \* | 792,1 (544,1 – 1160,8) | 325,1 (196,5 – 651,4) \* |

\* - достоверные отличия внутри группы после лечения (Т2) в сравнении с началом терапии (Т0) (p<0,05)

Таким образом, в ходе исследования установлено, что все три терапевтические тактики (ингаляционная терапия ТГА 500 мг 1 раз в день, ингаляционная терапия ТГА 250 мг 2 раза в день, системная антибиотикотерапия амоксициллином клавуланатом 875+125 мг 2 раза в день) в конечном итоге оказались сопоставимо эффективными по отношению к ОБРС средней степени тяжести. Этот заключение основано на результатах анкетирования пациентов с ОБРС, риноэндоскопического обследования, данных ПАРМ, исследования времени МЦТ и определения в носовой слизи провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, 8), проведенных до и после лечения, подтвержденных статистическим исследованием.

В то же время в ходе исследования установлено, что при ингаляционной терапии в обоих режимах (основная группа №1 с ТГА 500 мг 1 раз в сутки или основная группа №2 с ТГА 250 мг 2 раза в сутки) улучшение симптома затруднения носового дыхания при анкетировании и отека слизистой оболочки полости носа при риноэндоскопии происходило быстрее (период Т1 на 4-й день терапии), что подтверждается клинически результатами анкетирования и эндоскопическим исследованием полости носа и статистически (критерий Краскела – Уоллиса, р < 0,05). Это, бесспорно, является преимуществом ингаляционной терапии.

Таким образом, доказана эффективность ингаляционной терапии ОБРС средней степени тяжести с применением пульсирующего аэрозоля с использованием тиамфеникола глицината ацетилцистеината. При этом, как установлено в ходе исследования, 500 мг ТГА, применяемых ингаляционно 1 раз в сутки одинаково эффективны, как и 250 мг ТГА 2 раза в сутки.

**Результаты 2 исследования пациентов с ОПВРС**

**Результаты анкетирования пациентов и риноэндоскопического исследования**

В ходе исследования по результатам анкетирования с помощью критерия Вилкоксона установлено статистически значимое снижение на фоне лечения в период Т2 как суммы баллов всех симптомов ОРС (сумма баллов 14,0 (12 – 15,5) и 4,0 (2,5 – 5,5) до и после лечения соответственно), так и баллов каждого симптома в отдельности (критерий Вилкоксона р < 0,05).

При исследовании риноэндоскопических симптомов на фоне проводимой терапии также было установлено статистически значимое снижение баллов каждого симптома (критерий Вилкоксона р < 0,05) и их суммы, которая составила до лечения (Т0) 6,5 (5,0 – 7,75) баллов, после лечения (Т2) – 1,0 (1,0 – 1,75) (р < 0,05, критерий Вилкоксона).

Таким образом, и результаты анкетирования, и риноэндоскопическое исследование показывают явное клиническое улучшение, подтвержденное статистически.

**Результаты исследования ПАРМ, МЦТ, ИЛ-1β и ИЛ-8**

При изучении результатов ПАРМ установлено, что после ингаляционного курса дексаметазоном (период Т2) показатели ПАРМ статистически значимо улучшились, СОП увеличился с 357 ± 126 до 486 ± 114 см³/с (р < 0,05, критерий Стьюдента), а СС уменьшилось с 0,45 (0,28 – 0,75) до 0,29 (0,23 – 0,51) Па/см³/с (р < 0,05, критерий Вилкоксона) (таблица 4).

После проведенного курса ингаляционной терапии установлено также клинически и статистически значимое снижение времени МЦТ с 15,5 ± 5,3 минут до 9,8 ± 3,6 (р < 0,05, критерий Стьюдента) (таблица 4).

При исследовании ИЛ-1β и ИЛ-8 выявлено, что после проведенного лечения показатели статистически значимо уменьшились, что подтверждается критерием Стьюдента (р < 0,05). ИЛ-1β и ИЛ-8 уменьшились с 339,4(190,2 – 421,6) и 681,8 (407,0 – 822,6) до 55,6(34,9 – 82,8) пг/мл и 273,1(168,2 – 401,2) пг/мл соответственно (таблица 4).

*Таблица 4*

**Динамика результатов ПАРМ, МЦТ, ИЛ-1β и ИЛ-8**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели ПАРМ | Группа 2 исследования  (дексаметазон ингаляционно 1 раз в сутки) | |
| До лечения (Т0) | После лечения (Т2) |
| СОП, см³/с | 357 ± 126 | 486 ± 114\* |
| СС, Па/см³/с | 0,45 (0,28 – 0,75) | 0,29 (0,23 – 0,51)\* |
| Время МЦТ, мин | 15,5 ± 5,3 | 9,8 ± 3,6\* |
| ИЛ-1β, пг/мл | 339,4 (190,2 – 421,6) | 55,6 (34,9 – 82,8)\* |
| ИЛ-8, пг/мл | 681,8 (407,0 – 822,6) | 273,1 (168,2 – 401,2)\* |

\* - достоверные отличия внутри группы после лечения (Т2) в сравнении с началом терапии (Т0) (p<0,05)

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают эффективность ингаляционной интраназальной пульсирующей терапии дексаметазоном нетяжелых форм ОПВРС.

**Результаты исследования кортизола и глюкозы крови после ингаляционного курса терапии дексаметазоном**

Помимо эффективности во **2 исследовании** было установлено, что ингаляционная интраназальная пульсирующая терапия дексаметазоном статистически значимо с использованием двустороннего точного критерия Фишера не влияет на уровни кортизола (р<0,05) и глюкозы (р<0,05) крови испытуемых после проведенного лечения, которые составили 343±123,4 нмоль/л и 4,51±1,49 ммоль/л соответственно. Эти результаты свидетельствуют о стероидной безопасности данного способа терапии.

**Определение переносимости и безопасности ингаляционной пульсирующей интраназальной терапии**

С учетом **1 и 2 исследований** семидневный ингаляционный курс интраназальной пульсирующей терапии применен у пациентов 3 групп (130 человек, 55 мужчин и 75 женщин), включая основную группу №1 и №2 в **1 исследовании** и пациентов **2 исследования**.

За время проведенного исследования у всех пациентов (100%) не было отмечено побочных эффектов или аллергических реакций, а сами пациенты вне зависимости от исследовательской группы оценили переносимость ингаляционной терапии в 0 или 1 балл по ВАШ Hultcrantz (удовлетворительный результат) (рисунок 1). Все пациенты, которые оценили результат в 1 балл, отмечали только преходящую (5-15 мин) заложенность ушей.

Проведя исследование, мы полагаем, что ингаляционная интраназальная пульсирующая терапия является эффективным решением при различных формах ОРС. С учетом необоснованно широкого применения системных антибактериальных препаратов ингаляционная терапия может оказаться хорошей альтернативой при лечении нетяжелых форм ОБРС.

**Выводы**

1. Пульсирующая ингаляционная терапия с использованием тиамфеникола глицината ацетилцистеината в двух режимах дозирования (1 раз в сутки 500 мг или 2 раза в сутки по 250 мг) эффективна в сравнении с традиционной системной антибактериальной терапией амоксициллином клавуланатом в дозе 875+125 мг 2 раза в сутки в отношении нетяжелых форм острого бактериального риносинусита, что подтверждено значимым улучшением всех исследуемых показателей (p < 0,05) в результате лечения (анкетирование симптомов, риноэндоскопическое исследование, ПАРМ, время МЦТ, ИЛ-1β и ИЛ-8 носовой слизи). При ингаляционной терапии в обоих режимах дозирования улучшение симптома затруднения носового дыхания и отека слизистой оболочки полости носа происходит быстрее в сравнении с системной антибиотикотерапией (период Т1 на 4-й день терапии) (р < 0,05).
2. Варианты пульсирующей ингаляционной терапии с использованием ТГА 1 раз в сутки 500 мг в сравнении с ТГА 2 раза в сутки по 250 мг сопоставимо эффективны в отношении нетяжелых форм острого бактериального риносинусита на всех этапах исследования (р > 0,05).
3. Пульсирующая ингаляционная терапия с использованием 4 мг дексаметазона нетяжелых форм острого небактериального риносинусита эффективна, что подтверждается значимым улучшением всех исследуемых показателей (p < 0,05) в результате лечения (анкетирование симптомов, риноэндоскопическое исследование, ПАРМ, время МЦТ, ИЛ-1β и ИЛ-8 носовой слизи).
4. Курс ингаляционной пульсирующей терапии с использованием 4 мг дексаметазона 1 раз в сутки в течение 7 дней значимо не влияет на содержание кортизола (343±123,4 нмоль/л) (p < 0,05) и глюкозы (4,51±1,49 ммоль/л) (p < 0,05) крови после лечения, что позволяет сделать вывод об отсутствии значимого системного действия на организм человека и стероидной безопасности.
5. Пульсирующая интраназальная ингаляционная терапия с использованием ТГА и дексаметазона хорошо переносится пациентами с ОРС, что основано на отсутствии побочных эффектов терапии у пациентов с ОРС в результате проведенного исследования.

**Практические рекомендации**

1. При нетяжелых формах ОБРС, принимая во внимание побочные эффекты системной антибактериальной терапии и связанную с ней антибиотикорезистентность, врачам общей практики, терапевтам, оториноларингологам рекомендуется использовать ингаляционную пульсирующую монотерапию ОБРС с использованием ТГА. Учитывая сопоставимую эффективность двух режимом дозирования ТГА (500 мг 1 раз в сутки или 250 мг 2 раза в сутки) при ингаляционной терапии нетяжелых форм ОБРС, рекомендовано использовать ТГА 500 мг 1 раз в сутки как наиболее удобную схему аэрозольтерапии с целью увеличения комплаентности.
2. Учитывая эффективность и системную безопасность пульсирующей интраназальной ингаляционной терапии с применением ГКС, ее необходимо использовать в качестве монотерапии или комплексном лечении ОРС.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. **Анготоева И.Б. Ингаляционная терапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита/ И.Б. Анготоева, Д.С. Пшенников// Медицинский совет. - 2018. - № 6. - С. 84-88.** **5/2,5 с. ИФ – 0,446.**
2. **Анготоева И.Б. Топическая терапия острого бактериального риносинусита/ И.Б. Анготоева, Д.С. Пшенников// Российская ринология - 2017. - № 3. - С. 46-50.** **5/2,5 с. ИФ – 0,617.**
3. Пшенников Д.С. Безопасность и эффективность ингаляционной глюкокортикостероидной терапии острого риносинусита / Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы ежегодной конференции Российского общества ринологов. Санкт-Петербург, 2018. – С. 36.
4. Пшенников Д.С. Безопасность применения дексаметазона при интраназальной ингаляционной терапии / Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы VI Петербургского международного форума оториноларингологов России. Санкт-Петербург, 2016. – С. 307.
5. Пшенников Д.С. Возможности безопасного применения глюкокортикостероидов при интраназальной ингаляционной терапии/ Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы II Всероссийской научной конференции РязГМУ «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста». Рязань, 2016. – С. 280-281.
6. Пшенников Д.С. Возможности ингаляционной терапии острого бактериального риносинусита в амбулаторной ЛОР-практике/ Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы II Всероссийской научной конференции РязГМУ «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста». Рязань, 2016. – С. 278-280.
7. Пшенников Д.С. Ингаляционная терапия острого бактериального риносинусита / Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы ежегодной конференции Российского общества ринологов. Санкт-Петербург, 2018. – С. 35.
8. Пшенников Д.С. Ингяляционная терапия острого бактериального риносинусита в амбулаторной ЛОР-практике/ Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева, Н.В. Мохова// Материалы III Всероссийской конференции РязГМУ «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». Рязань, 2017. – С. 95-96.
9. Пшенников Д.С. Ингаляционная терапия острого бактериального риносинусита в амбулаторной практике / Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы XV Российского конгресса «Наука и практика в оториноларингологии». Москва, 2016 г. Вестник оториноларингологии. – 2016. - №5(приложение). – С. 55-56.
10. Пшенников Д.С. Опыт ингаляционной терапии острого бактериального риносинусита / Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы VI Петербургского международного форума оториноларингологов России. Санкт-Петербург, 2016. – С. 308.
11. Пшенников Д.С. Перспективы ингаляционной терапии острого бактериального риносинусита / Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы Научно-практической конференции ЦФО РФ «Актуальное в оториноларингологии». Москва, 2016. – С. 27.
12. **Пшенников Д.С. Перспективы ингаляционной терапии острого риносинусита/ Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Наука молодых. - 2017. - № 2. - С. 277-282.** **6/3 с. ИФ – 0,797.**
13. **Пшенников Д.С. Принципы медикаментозного лечения острого бактериального риносинусита: от доказательной медицины к практике/ Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2018. - № 1(26). - С. 106-111.** **7/3,5 с. ИФ – 0,655.**
14. Пшенников Д.С. Топическая ингаляционная терапия острого бактериального риносинусита/ Д.С. Пшенников, И.Б. Анготоева// Материалы Всемирного конгресса оториноларингологов IFOS. Париж, 2017. – С. RA-RDP-25.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| ГКС | глюкокортикостероиды |
| МЦТ | мукоцилиарный транспорт |
| ОБРС | острый бактериальный риносинусит |
| ОНП | околоносовые пазухи |
| ОПВРС | острый поствирусный риносинусит |
| ОРС | острый риносинусит |
| ПАРМ | передняя активная риноманометрия |
| СОП | суммарный объемный поток |
| СС | суммарное сопротивление |
| ТГА | тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат |