

ПЯТЬ ПРИЧИН НАЗНАЧИТЬ МАКРОЛИДЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛОР-ОРГАНОВ

К макролидам относятся антибиотики, химическая структура которых содержит макроциклическое лактонное кольцо. Макролиды имеют ряд преимуществ перед антибиотиками других групп. Они проявляют высокую антибактериальную активность в отношении внутриклеточных возбудителей, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукорегулирующим эффектами. В статье представлено пять причин, по которым макролиды могут быть назначены при заболеваниях ЛОР-органов: перекрестная аллергия к антибиотикам пенициллинового ряда; сочетание воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха с аллергическими заболеваниями; инфекции, вызванные атипичными микроорганизмами (хламидии, микоплазма и пр.); болезни ЛОР-органов, характеризующиеся формированием биопленок микроорганизмов; хронические риносинуситы с полипами или без них, отличающиеся упорным течением с частыми рецидивами и малой эффективностью хирургического лечения.

Ключевые слова: макролиды, азитромицин, Азитрал, болезни ЛОР-органов.

V.V. SHILENKOVA, MD, Prof., Yaroslavl State Medical University
FIVE REASONS TO PRESCRIBE A MACROLIDE FOR ENT DISEASE

Macrolides are antibiotics the chemical structure of which has a macrocyclic lactone ring. Macrolides have several advantages over other groups of antibiotics. They are characterized by high antibacterial activity against intracellular pathogens and have anti-inflammatory, immunomodulatory effects and regulate the mucus. The article names five reasons to prescribe macrolides for diseases of the upper respiratory tract: cross sensitivity to penicillin antibiotics; combination of inflammatory disease of the upper respiratory tract and ear with allergic disease; infections caused by atypical microorganisms (chlamydia, mycoplasma, etc.); upper respiratory tract infection characterized by biofilm formation; chronic rhinosinusitis with or without polyps, with persistent course, frequent relapses and low efficiency of surgical treatment.

Keywords: macrolides, azithromycin, Azitral, diseases of the upper respiratory tract.

Макролиды представляют собой особый класс антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит макроциклическое лактонное кольцо. Различают природные макролиды (к ним относятся эритромицин, спирамицин, джозамицин, мидекамицин) и полусинтетические (klarитромицин, азитромицин, мидекамина ацетат, рокситромицин). В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце эти антибиотики подразделяются на 14-членные (эритромицин, klarитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные макролиды (джозамицин, спирамицин, мидекамин) [1].

Первым антибиотиком, с которого началась история класса макролидов, стал эритромицин. Он был выделен из почвенного гриба актиномицета *Streptomyces erythreus* сотрудниками американской фармацевтической компании «Эли Лилли» под руководством Мак-Гира в 1952 г. В дальнейшем были получены или синтезированы другие макролиды, химическая формула которых в принципе основана на формуле эритромицина. У klarитромицина и рокситромицина модифицированы боковые цепи лактонного кольца. Например, в составе klarитромицина водород гидроксильной группы заменен на металльную группу. У азитромицина в состав лактонного кольца добавлен атом азота. Именно благодаря такой структуре klarитромицин и азитромицин обладают более широким спектром антибактериальной активности, чем другие макролиды. Кроме того, они устойчи-

вы в кислой среде и отличаются хорошей способностью проникать в ткани.

Макролиды относятся к антибиотикам, которые обладают преимущественно бактериостатическим действием. При этом их эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Однако в высоких концентрациях макролиды способны действовать бактерицидно, в частности на пневмококк, бета-гемолитический стрептококк группы А, а также на возбудителей коклюша и дифтерии.

Интересно, что макролиды способны подавлять пневмолизин, синтезируемый инвазивными штаммами пневмококка. Пневмолизин вызывает цитолитические эффекты, апоптоз в макрофагах, активизирует систему комплемента и нарушает местный иммунитет, что способствует повреждению дыхательных путей и нейронов и ухудшению течения воспалительного процесса

Интересно, что макролиды способны подавлять пневмолизин, синтезируемый инвазивными штаммами пневмококка. Пневмолизин вызывает цитолитические эффекты, апоптоз в макрофагах, активизирует систему комплемента и нарушает местный иммунитет, что способствует повреждению дыхательных путей и нейронов и ухудшению течения воспалительного процесса [2].

Считается, что основная антибактериальная активность макролидов осуществляется в отношении грамположительных кокков, таких как пиогенный стрептококк, пневмококк, золотистый стафилококк, а также внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы). Азитромицин, спирамицин, рокситромицин проявляют активность в отношении ряда простейших *T. Gondii* и *Cryptosporidium spp.*, кларитромицин – против *H. pylori* и атипичных микобактерий. В меньшей степени макролиды действуют на моракселлы и анаэробы, а микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем представителям этого класса антибиотиков [1].

Лабораторные исследования, проведенные турецкими учеными, показали, что к азитромицину устойчивы не более чем 3,2% штаммов гемофильной палочки

Что касается гемофильной палочки, то, по данным D. Torumkune et al., макролиды проявляют достаточно высокую эффективность – более 90% [3]. Однако активность в отношении этого микроорганизма в большей степени выражена у азитромицина, чем у кларитромицина, несмотря на то, что последний содержит активный метаболит 14-гидроксикларитромицин, который предназначен для усиления его антибактериальной активности. Лабораторные исследования, проведенные турецкими учеными, показали, что к азитромицину устойчивы не более чем 3,2% штаммов гемофильной палочки [4]. Польские исследователи M. Zientara et al. не обнаружили резистентных штаммов гемофильной палочки к азитромицину. В своей работе они обследовали более 200 пациентов с различной патологией верхних дыхательных путей. Материал для бактериологического исследования брали из носоглотки [5].

Уникальность макролидов состоит еще и в том, что, помимо антибактериального действия, они обладают особыми, неантибиотическими эффектами. Прежде всего, к этим эффектам относится мукорегулирующая активность, заключающаяся в способности макролидов ингибировать продукцию муцина. Макролиды блокируют транспортные каналы слизистых оболочек и секрецию хлоридов, следствием чего является улучшение функции мукоцилиарного транспорта слизистых оболочек дыхательных путей [6]. Кроме того, доказано влияние макролидов на генерацию Т-хелперов. Эти препараты продемонстрировали выраженную ингибирующую активность в отношении экспрессии высвобождения TNF-α и интерлейкинов IL-4, IL-5 и IL-6, что свидетельствует об их иммуномодулирующей и противовоспалительной активности [7]. Отмечено, что некоторые макролиды (рокситромицин, эритромицин, джозамицин, спирамицин) влияют на хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов и повышают их фагоцитарную активность [8].

Макролиды оказывают влияние на нефагоцитирующие клетки, что повышает защитную функцию мерцательного эпителия дыхательных путей от повреждающего действия фагоцитирующих клеток. Кроме того, они препятствуют адгезии и колонизации патогенных микроорганизмов на поверхности эпителиальных клеток. Антибиотики данного семейства значительно ослабляют роль эозинофилов в воспалении, ускоряя их апоптоз и ограничивая продукцию этими клетками хемокинов и адгезивных молекул.

Макролиды способны проникать в гранулоциты, макрофаги и клетки различных тканей организма человека. Накопление их в фибробластах, полиморфноядерных гранулоцитах и макрофагах способствует повышению фагоцитарной активности последних. Результаты фармакокинетических исследований показали, что при применении кларитромицина его концентрация в тканях в несколько раз превышает содержание в сыворотке крови, в частности, в бронхиальном секрете – в 3 раза, в среднем ухе – в 9 раз, в легочной ткани – в 29 раз, в слизистой оболочке полости носа – в 27 раз, в небных миндалинах – в более чем 300 раз [9].

Еще одно преимущество макролидов состоит в том, что они относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Так, диарея – одно из частых осложнений приема антибактериальных препаратов, как правило, встречается не более чем в 6% случаев, носит характер легкого течения и не требует отмены лекарственного средства [10].

Макролиды привлекательны еще и с позиции постантибиотического эффекта. Их действие в отношении подавления роста бактерий продолжается достаточно длительное время после прекращения приема. [11].

Макролиды блокируют транспортные каналы слизистых оболочек и секрецию хлоридов, следствием чего является улучшение функции мукоцилиарного транспорта слизистых оболочек дыхательных путей

В последние годы наметилась тенденция к росту резистентности причинно-значимых бактерий к макролидам. Вероятность носительства антибиотикорезистентного штамма пневмококка определяется факторами риска, к которым относятся недавнее применение антибиотиков, наличие сопутствующих заболеваний, ранний детский или пожилой возраст, посещение детьми детских учреждений дневного пребывания, обилие контактов с людьми, внутрисемейная передача, проживание в домах-интернатах и домах ухода за престарелыми и тяжелобольными [12]. Особенно серьезной эта проблема стала в странах Западной Европы. Уровень штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, в Испании достигает 37%, во Франции – 58%. В России ситуация с антибиотикорезистентностью не столь критична. Можно считать, что на настоящий момент количество резистентных к макролидам штаммов пневмококка в нашей стране не превышает

1,5%. Это можно объяснить целым рядом причин, одной из которых является ограничение использования антибиотиков при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей [13]. Тем не менее макролиды по-прежнему остаются препаратами второй линии терапии заболеваний ЛОР-органов, уступая амоксициллину и защищенным пенициллинам. В связи с этим необходимо представить, по крайней мере, несколько причин, по которым макролиды могут быть назначены в оториноларингологической практике.

В настоящее время известно, что многие микроорганизмы, в т. ч. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, считающиеся причинно-значимыми в развитии патологии ЛОР-органов, способны образовывать в организме человека биопленки

Первая причина для приоритетного назначения макролидов – сенсibilизация к препаратам пенициллинового ряда, поскольку к ним не развивается перекрестная аллергия. Аллергизирующие свойства антибиотиков препятствуют применению их у пациентов с аллергическими заболеваниями. Наиболее распространенной ситуацией является развитие риносинусита или среднего отита у больных, страдающих аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой. Противовоспалительные свойства макролидов, широкий спектр действия в сочетании с низкой природной аллергенностью предоставляют возможность широкого использования их в данных случаях [13]. И это второе предназначение для антибиотиков класса макролидов.

Третье показание для назначения макролидов – инфекции, вызванные атипичными микроорганизмами. В литературе имеется достаточно доказательств, свидетельствующих о роли хламидий, микоплазмы и бактериоидов в развитии заболеваний верхних дыхательных путей. Считается, что от 3 до 14% случаев банального рецидивирующего тонзиллофарингита может быть вызвано *Mycoplasma pneumoniae*. Гораздо реже, в 3–8% случаев, значимым этиологическим фактором заболевания является *Chlamydia pneumoniae* [14, 15]. Атипичные бактерии чаще обнаруживаются у иммунокомпрометированных пациентов, у детей с лимфатической конституцией, с перемежающейся, рецидивирующей инфекцией нижних и верхних дыхательных путей [11]. Однако мнение ученых в отношении значимости атипичных бактерий для патогенеза болезней верхних дыхательных путей крайне противоречивы. Так, по данным В.И. Линькова с соавт., *Chlamydia pneumoniae* при хроническом аденоидите встречается в 44,3% случаев, при хроническом тонзиллите – в 41,7%, при гипертрофии небных миндалин – в 42,8%, при хронической патологии полости носа – в 39%, а при исследовании мазков со слизистой оболочки задней стенки глотки бактерия обнаруживается в 45% случаев [16]. По данным G.L. Piacentini et al., идентификация *Chlamydia pneumoniae* в ткани глоточной и небных минда-

лин при хроническом воспалении в детском возрасте не превышает 18,2% [17].

В настоящее время известно, что многие микроорганизмы, в т. ч. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, считающиеся причинно-значимыми в развитии патологии ЛОР-органов, способны образовывать в организме человека биопленки [18]. При хронических заболеваниях слизистых оболочек полости носа, носоглотки и уха биопленки обнаруживаются примерно в 57,5% случаев [19]. Биопленки представляют собой высокоорганизованные сообщества, защищенные от различных воздействий межклеточным матриксом. В состав матрикса входят белки, полисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты. Бактерии внутри биопленки, в отличие от отдельных, планктонных, форм, обладают повышенной выживаемостью при воздействии различных аггессоров: антисептических и антибактериальных средств, факторов иммунной защиты. Формирование биопленок приводит к хронизации патологического процесса в зоне воспаления и неэффективности антибиотикотерапии [20]. Макролиды препятствуют адгезии бактерий на слизистые оболочки и способны воздействовать на микроорганизмы, культивируемые внутри клеток и биопленок. И это четвертое показание для применения макролидов. По данным зарубежных авторов, большей активностью в этом отношении обладают эритромицин и азитромицин [21].

Азитромицин является первым из полусинтетических антибиотиков подкласса азалидов. Он синтезирован в результате модификации 14-членных макролидов путем включения атома азота в лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода, в результате кольцо превратилось в 15-членное. Благодаря этому кислотоустойчивость препарата выше таковой у эритромицина в 300 раз. Азитромицин выпускается под различными торговыми названиями. Одним из наиболее известных является Азитрал.

Бактерии внутри биопленки, в отличие от отдельных, планктонных форм, обладают повышенной выживаемостью при воздействии различных аггессоров: антисептических и антибактериальных средств, факторов иммунной защиты

Азитрал (Shreya Life Sciences) имеет широкие показания для применения: инфекции ЛОР-органов и нижних дыхательных путей (бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит, бактериальный бронхит, пневмония), инфекции, передающиеся половым путем (хламидийный уретрит и/или цервицит), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), болезнь Лайма. Препарат стабилен в кислой среде желудка, обладает высокой липофильностью, что обеспечивает лучшее всасывание в отличие от эритромици-

на. Биодоступность Азитрала составляет 37%. Он быстро проникает в ткани, создавая высокие и стабильные концентрации, которые в 10–15 раз превышают содержание его в плазме. Такая способность препарата определяет высокие показатели МПК90 для чувствительных микроорганизмов. После распределения в тканях значительная часть Азитрала поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции. В очаге воспаления препарат высвобождается в ответ на присутствие бактерий. Концентрация Азитрала в очагах инфекции на 24–34% выше, чем в здоровых тканях. Причем Азитрал сохраняется в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы. Кроме того, Азитрал обладает длительным периодом полувыведения, поэтому достаточным является однократный прием в сутки, что повышает комплаентность терапии.

После распределения в тканях значительная часть Азитрала поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции

В одном из клинических исследований, проведенных в России, было показано, что Азитрал при стандартном дозировании таблетированной формы 500 мг однократно в первые сутки и 250 мг однократно в последующие четверо суток способствовал снижению выраженности субъективных и объективных симптомов у 18 больных острым верхнечелюстным синуситом из 20 включенных в исследование. Эффективность Азитрала подтверждена данными анализа субъективной симптоматики заболевания, лабораторными исследованиями, показателями мукоцилиарного транспорта, контрольным рентгенологическим и ультразвуковым обследованием околоносовых пазух. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано нежелательных побочных проявлений и аллергических реакций [22, 23].

Следующее, пятое предназначение макролидов – терапия т. н. трудных риносинуситов. К этой категории относятся воспалительные заболевания околоносовых пазух, отличающиеся длительным, упорным течением с частыми рецидивами и малой эффективностью хирургического лечения. В настоящее время принято выделять две формы хронических риносинуситов: без полипов и с полипами. В отношении этиопатогенеза хронического риносинусита единого мнения до сих пор не существует. В основе развития этого заболевания лежат местные и системные факторы, приводящие к стойкому воспалению слизистой оболочки полости носа: анатомические аномалии и деформации внутриносовых структур, вирусы, бактерии, грибы, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, генетические заболевания (муковисцидоз, синдром Картагенера) и пр.

В лечении хронического риносинусита используются медикаментозные средства и хирургические методы. Однако операция не всегда является гарантией излечи-

АЗИТРАЛ

АЗИТРОМИЦИН

КАПСУЛЫ 250 И 500 МГ

- ✓ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
- ✓ ДОКАЗАННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
- ✓ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

ТРИ ВЕРНЫХ ШАГА



- ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ
- КУРС ЛЕЧЕНИЯ – 3 ДНЯ
- ДОСТУПНАЯ ЦЕНА

РЕКЛАМА
РУ-П №014163/01
от 15.12.2011
ЛС-001242 от 26.12.2011

SHREYA
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

вания больного от этого заболевания. Обострения хронического риносинусита возможны даже после виртуозно выполненного хирургического вмешательства. Поэтому на современном этапе большое внимание уделяется консервативному лечению, в частности назначению макролидов, которые, помимо антибактериального действия, оказывают еще и противовоспалительный эффект. Способность этих препаратов подавлять эозинофильное и нейтрофильное воспаление, нарушать формирование биопленок легла в основу длительных (3–6 мес.) курсов низких доз макролидов в случаях хронического риноси-

нусита с полипами или без них. Пролонгированный прием макролидов рекомендуется и в качестве профилактики роста полипов в полости носа после хирургических вмешательств на околоносовых пазухах.

В заключение следует отметить, что у макролидов обнаружено еще одно уникальное свойство – способность воздействовать на вирусы. [24]. Однако необходимо понимать, что полученные в эксперименте данные не означают, что макролиды следует назначать для лечения вирусных заболеваний. Основным предназначением препаратов остается бактериальная инфекция.



ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2002. 350 с. / Practical guidance on anti-infective chemotherapy. Ed. by Strachunskiy L.S., Belousov Y.B., Kozlov S.N. Smolensk: IACMAC, 2002. 350 p.
2. Marriott HM, Mitchell TJ, Dockrell DH. Pneumolysin: A double-edged sword during the host-pathogen interaction. *Current Molecular Medicine*, 2008; 8: 497-509.
3. Torumkuney D, Gur D, Soyletir G, Gurler N, Aktas Z, Sener B, Tunger A, Bayramoglu G, Koksali I, Yalcin AN, Tanriver Y, Morrissey I, Barker K. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002-09 in Turkey. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, 71(1): 185-191. doi: 10.1093/jac/dkw067.
4. Uncu H, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. In vitro resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* clinical isolates to the antibiotics used in therapy. *Mikrobiyol. Bul.*, 2007, 41(3): 441-446.
5. Zientara M, Rudy M, Nowakowska M, Martirosian G. Nosopharyngeal microflora in ambulatory treated children and adults with upper respiratory tract infections. *Med. Dosw. Mikrobiol.*, 2006, 58(3): 239-245.
6. Kaneko Y, Yanagihara K, Seki M, Kuroki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, Tomono K, Kadota J, Kohno S. Clarithromycin inhibits overproduction of muc5ac core protein in murine model of diffuse panbronchiolitis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2003, 285(4): 847-853.
7. Morikawa K, Zhang J, Nonaka M, Morikawa S. Modulatory effect of macrolide antibiotics on the Th1- and Th2-type cytokine production. *Int. J. of Antimicrobial Agents*, 2002, 19(1): 53-59.
8. Morikawa K, Watabe H, Araaka A, Morikawa S. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 1996, 40(6): 1366-1370.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, «Русич». 1998: 304. / Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk, «Русич». 1998: 304.
10. Gotfried MH. Clarithromycin (Biaxin) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2003, 1(1): 9-20.
11. Гаращенко Т.И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей. *PMЖ*, 2001, 19: 812-816. / Garaschenko T.I. Macrolides in the treatment of acute tonsillitis and its complications in children. *RMZ*, 2001, 19: 812-816.
12. Cillóniz C, Ardanuy C, Vila J, Torres A. What is the clinical relevance of drug-resistant pneumococcus? *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2016, 22(3): 227-234. doi: 10.1097/MCP.0000000000000262.
13. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009: 25. / Lopatin A.S., Svistushkin A.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment approach. Clinical guidelines. M., 2009: 25.
14. Почуева Т.В., Ямпольская Е.Е. Особенности микробиологического статуса небных миндалин у детей с сопутствующим кариесом. *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2014, 20(3): 104-110. / Pochueva T.V., Yampol'skaya E.E. The specific microbiological status of the tonsils in children with concomitant caries. *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2014, 20 (3): 104-110.
15. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. Book chapter Pharyngitis. 2014: 753-759.
16. Линьков В.И., Цурикова Г.П., Чурилина И.Е. и др. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки. *Новости отоларингологии и логопатологии*, 1995, 3(4): 146. / Lin'kov V.I., Tsurikova G.P., Churilina I.E. et al. The role of chlamydial infection in the development of chronic inflammatory diseases of the pharynx. *Novosti Otolaryngologii i Logopatologii*, 1995, 3(4): 146.
17. Piacentini GL, Peroni DG, Blasi F, Pescolderrung L, Goller P, Gallmetzer L, Drago L, Bodini A, Boner AL. Atypical bacteria in adenoids and tonsils of children requiring adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol.*, 2010, 130(5): 620-625.
18. Hoa M, Tomovic S, Nistico L, Hall-Stoodley L, Stoodley P, Sachdeva L, Berk R, Coticchia JM. Identification of adenoid biofilms with middle ear pathogens in otitis-prone children utilizing SEM and FIS. *Int. J. of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2009, 73: 1242-1248. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.05.016.
19. Calò L, Passali GC, Galli J, Fadda G, Paludetti G. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways. *Adv. Otorhinolaryngol.*, 2011, 72: 93-96. doi: 10.1159/000324622.
20. Винникова Н.В., Трофименко С.Л., Дударев И.В. К патогенезу хронического полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология. Приложение*, 2016: 42-44. / Vinnikova N.V., Trofimenko S.L., Dudarev I.V. The pathogenesis of chronic polypoid rhinosinusitis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya. Supplement*, 2016: 42-44.
21. Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43(11): 1398-1406.
22. Овчинников Ю.М. Отчет об эффективности и безопасности использования препарата Азитрал (Азитромицин) в лечении больных с острым и обострением хронического гнойного риносинусита и острого среднего отита. 2005: 23. / Ovchinnikov Y.M. Report on the effectiveness and safety of Azitral (Azithromycin) in the treatment of patients with acute and exacerbated chronic suppurative rhinosinusitis and acute otitis media. 2005: 23.
23. Морозова С.В., Мельник С.М. Применение препарата Азитрал для лечения хронического риносинусита в практике оториноларинголога. *PMЖ*, 2011, 31: 1976-1979. / Morozova S.V., Mel'nik S.M. Use of Azitral for the treatment of chronic rhinosinusitis in ENT practice. *RMZ*, 2011, 31: 1976-1979.
24. Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilaijae N, Yingsakmongkon S, Hiramatsu H, Takahashi T, Hidari K, Guo CT, Sakano Y, Suzuki T, Suzuki Y. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 2008, 31(2): 217-222.