

# ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

Лидирующие позиции среди заболеваний детского возраста занимают острые респираторные вирусные инфекции. В большинстве случаев они сопровождаются лихорадкой, катаральными явлениями, отделяемым из носа, кашлем. Основным методом их лечения является поддерживающая симптоматическая терапия, чего, как правило, бывает достаточно для купирования симптомов заболевания. Однако детям с длительно сохраняющимися симптомами, развитием поствирусного или бактериального риносинусита требуется назначение активных и в то же время безопасных препаратов, способствующих купированию отека слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, уменьшению вязкости слизи и облегчающих ее эвакуацию.

Применение интраназальных глюкокортикостероидов, с одной стороны, ограничено возрастом до 12 лет, а с другой – не все родители согласны на назначение этих препаратов, несмотря на доказанную эффективность и безопасность.

Все большее предпочтение отдается фитотерапии, которая на сегодняшний день способна конкурировать с другими средствами, активными в отношении острых и хронических риносинуситов, и рекомендована к применению международными согласительными документами.

**Ключевые слова:** острый риносинусит, фитотерапия.

A.S. POLYAKOVA, PhD in medicine, National Medical Research Center of Children Health, Pirogov Russian National Research Center, Moscow

## APPROACHES TO THERAPY OF ACUTE RHINOSINUSITES IN CHILDREN

Acute respiratory viral infections take leading positions among diseases of the pediatric age. In the majority of cases they are accompanied by fever, catarrhal manifestations, nasal discharge, coughing. The major method to treat them is supportive symptomatic therapy, which is sufficient to relieve symptoms of the disease. But children with long-term persistent symptoms, development of post-viral or bacterial rhinosinusitis require prescription of active and at the same time safe drugs contributing to relief of edema of the mucous tunic of the nasal cavity and paranasal sinuses, reduction of the mucus viscosity and simplifying its evacuation.

Use of intranasal glucocorticosteroids, on the one hand, is limited by the age 12 years, and on the other hand, not all the parents agree to the prescription of these drugs in spite of the proved effectiveness and safety.

Phytotherapy that today can compete with other products active against acute and chronic rhinosinusitis and is recommended for application by international approvals gains greater popularity.

**Keywords:** acute rhinosinusitis, phytotherapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции респираторного тракта, обычные для детского возраста, в большинстве случаев (до 90%) представляют собой самоограничивающуюся вирусную инфекцию. Клинические рекомендации и тактика их лечения в основном сводятся к улучшению самочувствия и купированию симптомов, при этом осложнения возникают достаточно редко. Однако большая часть детей с этими инфекциями после консультации педиатров первичного звена начинает получать системную антибактериальную терапию [1, 2].

Это тем более важно, что нет строгих доказательств эффективности антибиотиков в предотвращении бактериальных осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [3].

Степень увлеченности в назначении антибиотиков колоссальна. В Якутии на амбулаторном этапе 37–43% детей с ОРВИ назначается антибактериальная терапия [4].

В США за период с 2001 по 2010 г. из 126 млн обращений за неотложной помощью по поводу ОРВИ в 61% случаев был выписан рецепт на антибиотик [5].

Данные ретроспективного анализа заболеваний ОРВИ в Норвегии показали, что из 6 757 пациентов 2 310 (34,2%) получили системный антибиотик, при этом большей частью по поводу острого тонзиллита и риносинусита [6].

В Шри-Ланке более чем в 70% случаев ОРВИ на амбулаторном этапе назначается противомикробный препарат [7].

В Греции было проведено масштабное исследование, показавшее, что за период с 2010 по 2013 г. на амбулаторном этапе было назначено более 20 млн антибиотиков, т.е. ежегодно до 768 назначений на 1000 взрослых пациентов. Более 33,5% из них пришлось на ОРВИ. Большая часть этих препаратов (89%) были антибиотиками широкого спектра действия. При этом затраты на такое лечение составили 185 млн евро [8].

Есть исследование, показавшее, что в поликлинике за 28 календарных дней на ОРВИ пришлось 49,4% назначений антибиотиков, в 8,9% случаев антибиотик назначался повторно и в 0,7% – в третий раз [9].

Достоверно чаще антибактериальная терапия проводится в случае госпитализации пациента, даже если она необоснованна [10].

ОРВИ – самая частая инфекция человека. Большая часть детей в возрасте до 5 лет переносит 6–8 эпизодов в год [11], а некоторые – до 10–12. В России ежегодно регистрируется около 70 тыс. случаев ОРВИ на 100 тыс. детского населения [4, 12].

Избыточное назначение антибиотиков широкого спектра действия, помимо нежелательных последствий для самого пациента и повышения стоимости лечения, приводит к глобальному росту резистентности бактериальной флоры [2].

**Избыточное назначение антибиотиков широкого спектра действия, помимо нежелательных последствий для самого пациента и повышения стоимости лечения, приводит к глобальному росту резистентности бактериальной флоры**

Поэтому при такой заболеваемости, особенно среди детей, необходимо постоянное обучение врачей и родителей, ознакомление с обновлениями клинических рекомендаций, активностью антибиотиков, а также рынком активных и безопасных препаратов для симптоматической терапии.

Наиболее типичными проявлениями ОРВИ являются насморк, кашель и повышение температуры. Однако даже в такой ситуации необходимо проведение дифференциальной диагностики с бактериальной инфекцией и теми же проявлениями. Это позволяет своевременно выявить пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией с проведением им этиотропного лечения, а при подтверждении вирусной этиологии заболевания – снизить количество необоснованных назначений не только антибактериальных, но и других неэффективных препаратов.

Известно, что поддерживающая и симптоматическая терапия являются основой лечения ОРВИ. Кроме того, рекомендуется проведение адекватной регидратации, которая в т. ч. способствует разжижению секретов и облегчает их отхождение [2]. Любой педиатр это знает. Трудности возникают, если симптомы заболевания сохраняются более 3 дней. Тогда, как правило, родители пациентов младшего возраста начинают бить тревогу, почему ребенок продолжает болеть и практически не получает лечения. Врачи в свою очередь назначают антибиотик.

В 2014 г. опубликованы данные, обобщившие результаты 23 клинических и 25 наблюдательных исследований, а также материалы 22 182 источников по длительности течения симптомов ОРВИ. У 90% детей боль в ухе сохраняется 7–8 дней, боль в горле – от 2 до 7 дней, симптомы крупа – 2 дня, бронхолита – 21 день, обычная простуда – до 15 дней, неспецифические симптомы респираторной инфекции – 16 дней, а острый кашель может длиться до 25 дней, сохраняясь даже после завершения основных симптомов ОРВИ [1].

Поэтому помимо выслушивания жалоб необходимо обобщать данные анамнеза, возраст, самочувствие пациента и клинико-лабораторные показатели, а лечение,

даже симптоматическое, назначать строго в соответствии с российскими и зарубежными авторитетными клиническими рекомендациями по соответствующей нозологии.

В силу единства эпителия, выстилающего полость носа и околоносовые пазухи (ОНП), не бывает изолированного воспаления одного без другого. Под действием вируса происходит повреждение мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, развивается отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, что, в свою очередь, приводит к усилению продукции секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах с обструкцией естественных соустьев околоносовых пазух. Такая ситуация приводит к ухудшению мукоцилиарного клиренса и эвакуации слизи клетками мерцательного эпителия с нарушением аэрации, дренажа ОНП и развитию острого синусита. Поэтому в англоязычной литературе принят обобщающий термин «острый риносинусит» (ОРС), что и отражается в большинстве авторитетных руководств [13, 14].

Согласно европейской классификации, течение острого заболевания ограничивается 12 неделями с полным разрешением клинической симптоматики [13], американские клиницисты острым называют риносинусит длительностью не более 4 недель [14].

## ДИАГНОСТИКА

Острым риносинуситом у детей называется воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся острым началом с наличием двух или более симптомов, одним из которых должны быть: заложенность носа или отделяемое (из носа или по задней стенке глотки), а также боль или чувство давления в области проекции ОНП и/или кашель. Кроме того, могут учитываться эндоскопические признаки и данные компьютерной томографии [13].

Европейская классификация подразделяет ОРС на вирусные, поствирусные и бактериальные риносинуситы [13].

**В силу единства эпителия, выстилающего полость носа и околоносовые пазухи, не бывает изолированного воспаления одного без другого**

Основная часть синуситов вирусная и является проявлением банальной ОРВИ с течением клинической картины менее 10 дней. Острые поствирусные риносинуситы сопровождаются усилением симптоматики после 5-го дня болезни или сохранением симптомов после 10-го дня [13]. Таким образом, абсолютное большинство ОРС провоцируется самыми распространенными респираторными вирусами: рино-, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус и т. д.

Лишь небольшая часть, от 2 до 5% случаев, представляет собой острые бактериальные риносинуситы (ОБРС) [13]. Их возбудителями в течение последних десятилетий остаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* и *S. aureus* [13]. Анаэробная флора чаще приводит к ОРС у взрослых.

Заподозрить наличие бактериального синусита, с одной стороны, помогает совокупность таких симптомов, как гнойное содержимое в полости носа (с преобладанием одной половины носа), выраженная локальная боль в проекции ОНП (также обычно с одной стороны), фебрильная лихорадка и повышение уровня маркеров бактериального воспаления (СОЭ, С-реактивного белка) [13]. С другой – вариант клинического течения, когда заболевание начинается с изначально тяжелой симптоматики с высокой температурой, гнойным отделяемым из носа, наличием лицевой боли, продолжающимися 3–4 дня подряд, или, наоборот, когда персистирующие симптомы ОРС сохраняются при отсутствии какой-либо положительной динамики 10 и более дней [14]. «Ухудшение после улучшения» клинической симптоматики или «вторая волна болезни» также позволяет заподозрить присоединение бактериального процесса [13, 14].

## ЛЕЧЕНИЕ

Так как большая часть ОРС является проявлением обычной простуды, то основой лечения будут мероприятия, показанные при течении ОРВИ, т. е. поддерживающая симптоматическая терапия с повышенной регидратацией и возможным назначением парацетамола или ибупрофена в качестве жаропонижающего средства или при наличии болевого синдрома.

Патогенетическая терапия, направленная на купирование назальной обструкции, опосредованной множеством факторов, подразумевает санацию полости носа и использование сосудосуживающих препаратов из группы адреномиметиков.

Санация достигается проведением ирригационной терапии посредством назального душа или туалета полости носа физиологическим раствором с регулярным отсмаркиванием ребенка, а при невозможности – аспирацией слизи из носа электроаспиратором или другими вспомогательными средствами. Для купирования отека слизистой оболочки полости носа с улучшением носового дыхания, раскрытием соустьев околоносовых пазух и восстановлением функции слуховой трубы используются деконгестанты. Они могут назначаться в виде капель или спреев для местного применения, а также препаратов системного действия, которые обычно используются в составе комбинированных средств против простуды [15].

Назальные сосудосуживающие препараты обладают достаточно быстрым, хотя и кратковременным эффектом с улучшением носового дыхания и продаются без рецепта, что обусловило активное их самостоятельное применение пациентами и лидирующие позиции в рейтинге продаж среди лекарственных средств для лечения ОРВИ.

Большинству детей для купирования симптомов вирусной инфекции вышеперечисленных мероприятий бывает достаточно. Назначение назальных деконгестантов входит в российские и зарубежные стандарты оказания медицинской помощи при ОРС и острых средних отитах в качестве как симптоматической, так и патогенетической терапии. Однако бесконтрольное применение

этих препаратов чревато развитием побочных эффектов, иногда серьезных, которые, в свою очередь, могут усугублять течение ОРС [16].

Препараты этой группы способны вызвать как местные, так и системные побочные эффекты. Назальные деконгестанты обладают местно раздражающим действием, токсическим влиянием на мерцательный эпителий с замедлением скорости мукоцилиарного клиренса, вызывают синдром «крикошета» (т.н. rebound-effect), медикаментозный ринит. Возможны отравления, а также системные симпатомиметические эффекты, такие как седация, повышение артериального давления, тахикардия, ощущение сердцебиения, расстройство зрения, головная боль и т. д. [17].

Поэтому, с одной стороны, непосредственное действие вирусов оказывает негативное влияние на слизистую оболочку полости носа и работу мукоцилиарного транспорта, с другой – препараты патогенетической терапии, в свою очередь, могут усугублять этот процесс.

Еще одним важным компонентом в лечении ОРС, особенно при затянувшемся течении, являются топические глюкокортикостероиды. Эти препараты способствуют купированию отека слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, восстанавливая функциональную способность естественных соустьев. Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) рекомендованы для лечения небактериальных ОРС, а также в качестве адьювантной терапии с системными антибиотиками [18]. Эффективность и безопасность назальных стероидов в лечении как острых, так и хронических заболеваний верхних дыхательных путей давно доказана [19]. Однако ИНГКС могут вызывать такие побочные эффекты, как зуд, ощущение жжения в носу, носовые кровотечения. Кроме того, имеется значимое ограничение в применении этих препаратов при ОРС – детский возраст до 12 лет. Это тем более важно, что основной контингент пациентов с ОРВИ – дети до 5 лет, которые к тому же зачастую не умеют эффективно сморкаться, усугубляя течение банального насморка. Более того, даже относительно детей старшего возраста, среди родителей до сих пор распространен феномен «гормонофобии», что заставляет их искать любые другие пути решения проблемы лечения ОРС вплоть до назначения антибиотика.

***Патогенетическая терапия, направленная на купирование назальной обструкции, опосредованной множеством факторов, подразумевает санацию полости носа и использование сосудосуживающих препаратов из группы адреномиметиков***

В последнее время все больше родителей отдают предпочтение натуральным лекарственным веществам. Поэтому столь актуальным стал поиск активного препарата на основе натурального сырья и разрешенного к применению у детей.

За 2007 г. количество научных работ по теме «фитотерапия» в глобальной медицинской базе данных

Medline Национальной медицинской библиотеки США превысило 15 000, и на сегодняшний день фитотерапия является одним из наиболее быстроразвивающихся направлений в поиске активных субстанций для применения в терапии [20].

**Синупрет® значительно активизирует регулятор трансмембранного транспорта, в т. ч. ответственный за развитие муковисцидоза, увеличивает секрецию хлоридов и скорость биения ресничек мерцательного эпителия, тем самым стимулируя секрецию жидкости и электролитов, а также мукоцилиарный клиренс**

Германские авторы представили результаты обзора опубликованных исследований (базы Cochrane, PubMed, Scopus) до сентября 2015 г. по применению фармацевтических препаратов на основе растительного сырья в лечении ОРС и сделали заключение, что фитотерапия может стать альтернативой традиционному лечению [21].

На сегодняшний день имеется достаточно оснований говорить о плюсах фитопрепаратов, исходя из их противовоспалительного, противоотечного и секретолитического действия. Отрицательными аспектами их применения могут быть: возможная неэффективность и возможная индукция аллергической реакции.

На сегодняшний день фитопрепараты с доказанным дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшением вязкости слизи и улучшением функции ресничек рекомендованы к применению Европейским консенсусом по лечению острых риносинуситов и назального полипоза (EPOS) [13].

Одним из наиболее изученных препаратов натурального происхождения, показанных для лечения ОРС, является Синупрет® (Bionorica, Германия). Активность препарата связана с синергизмом его активных составляющих: корень генцианы, цветки первоцвета, трава щавеля, цветки бузины и вербена. Благодаря такой комбинации он обладает выраженным противовоспалительным, противоотечным и секретолитическим действием, с нормализацией вязкости секрета околоносовых пазух.

Кроме того, доказана его противовирусная и иммуномодулирующая активность, что также делает обоснованным его назначение при ОРВИ и эффективным в предупреждении осложнений (бактериальный риносинусит, острый средний отит и т. д.) [22].

Существует несколько лекарственных форм с возможностью удобного дозирования для взрослых и детей: драже и капли для приема внутрь.

Эффективность и безопасность его применения в лечении острых и хронических риносинуситов как у детей, так и у взрослых многогранно изучена [20].

Вязкость слизи в значительной степени определяется секрецией ионов хлора эпителием дыхательных путей. Стимуляция подобной секреции представляет возможность улучшения клиренса слизи при наличии риносинусита [23].


**Bionorica®**

## Заложен нос? Риносинусит?

Лекарственный растительный препарат

# Синупрет®



-  Устраняет заложенность носа
-  Обладает противовирусным действием
-  Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



**www.bionorica.ru**

\*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет  
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

РЕКЛАМА

Синупрет® значительно активирует регулятор трансмембранного транспорта, в т. ч. ответственный за развитие муковисцидоза, увеличивает секрецию хлоридов и скорость биения ресничек мерцательного эпителия, тем самым стимулируя секрецию жидкости и электролитов, а также мукоцилиарный клиренс [23–25].

Таким образом, патогенетическое действие препарата связано с блокированием фазы экссудации и уменьшением проницаемости сосудистой стенки, что вкупе с торможением выработки медиаторов воспаления и активацией фагоцитоза приводит к уменьшению выраженности отека слизистой оболочки. А повышение активности реснитчатого эпителия и улучшение реологических свойств экссудата оказывает как муколитическое, так и мукокинетическое действие, способствуя облегчению эвакуации секрета из ОНП [26].

***В сравнительном исследовании эффективности антибактериальной терапии ОРС у взрослых и ее сочетания с Синупретом® показано достоверное снижение времени мукоцилиарного транспорта в основной группе***

Восстановление дренажной и вентиляционной функции ОНП, ликвидация мукостаза, в свою очередь, также способствуют купированию воспалительного процесса со стороны слизистой оболочки носа и ОНП [27].

У пациентов с ОРС Синупрет® в сравнении с плацебо показывает статистически достоверное улучшение состояния ( $p = 0,0001$ ) с прогрессивным регрессом всех основных симптомов синусита. При этом нежелательные явления отмечались у 9,8% пациентов основной группы, но чаще они регистрировались в группе плацебо – 14,1% случаев. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось [28].

Исследование, проведенное в Италии, позволило сделать выводы, что при оральном применении Синупрет® оказывает выраженный противовоспалительный эффект и может быть использован при лечении не только синуситов, но и других заболеваний носа, сопровождающихся воспалением [29].

А по данным ряда авторов, активность препарата сопоставима с эффективностью назальных кортикостероидов относительно ОРС, в частности флутиказона фуората. При этом в основной группе в отличие от группы ИНГКС, где отмечались легкие побочные эффекты, нежелательных явлений зарегистрировано не было [30].

Д.М. Савватеева и А.С. Лопатин в своей работе показали не только быстрое снижение выраженности основных симптомов ОРС на фоне терапии Синупретом® (заложенность носа, выделения из носа, головная боль), но и достоверное улучшение значений порогов обоняния с регрессом обонятельных расстройств ( $p < 0,05$ ), а также нормализацию аудиологических показателей [31].

В другом исследовании назначение препарата способствовало уменьшению отека слизистой оболочки ОНП, улучшению оттока отделяемого ( $p < 0,0001$ ), что

приводило к купированию головной боли, улучшению общего состояния и качества жизни ( $p = 0,0015$ ) у пациентов с ОРС при отсутствии аллергических или других побочных реакций [28, 32].

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБРС

С учетом спектра возбудителей и чувствительности флоры стартовым антибиотиком является амоксициллин в дозе от 45 мг/кг/сут, в большинстве случаев стандартная доза амоксициллина эффективна. Наличие тяжелого течения, предшествующая антибактериальная терапия в течение последних 6 недель, посещение пациентом или его сибсами детских дошкольных учреждений, а также неэффективность стартовой терапии предполагают назначение защищенного амоксициллин/клавуланата, активного в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазу (до 36% случаев), в той же дозе, что и амоксициллин [33].

Однако циркуляция и неуклонный рост резистентных штаммов *S. pneumoniae* заставляют быть настороженным в плане вероятности их этиологической значимости, поэтому при таковой дозе как амоксициллина, так и амоксициллин/клавуланата (с использованием формы ЕС) должна быть увеличена до 90 мг/кг/сут [33].

В случае доказанной аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда приоритет отдается другим β-лактамам – цефалоспорином, т.к. перекрестная аллергия между ними встречается крайне редко.

И только наличие противопоказаний к применению обеих групп препаратов становится поводом для назначения макролидов.

Длительность антибактериальной терапии ОБРС в случае впервые возникшего заболевания составляет 7–14 дней [13].

Помимо лечения антибиотиком, дети с ОБРС нуждаются в том же спектре симптоматических препаратов и мероприятий, что и при вирусной этиологии заболевания.

***Для купирования отека слизистой оболочки полости носа с улучшением носового дыхания, раскрытием соустьев околоносовых пазух и восстановлением функции слуховой трубы используются деконгестанты***

В сравнительном исследовании эффективности антибактериальной терапии ОРС у взрослых и ее сочетания с Синупретом® показано достоверное снижение времени мукоцилиарного транспорта в основной группе. На 7-й день лечения у 73,3% пациентов отмечался практически полный регресс всех основных симптомов синусита (затруднение носового дыхания ( $p = 0,038$ ), болезненность в проекции ОНП, головная боль), с наступлением полного выздоровления у 100% пациентов к 14-му дню, что подтверждалось данными риноскопического, эндоскопического исследований и контрольной компьютерной томографией ОНП [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент с признаками инфекции респираторного тракта нуждается в проведении грамотной дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной этиологии заболевания. Подавляющее большинство болезней верхних дыхательных путей имеет вирусное происхождение и не требует назначения системного антибиотика. В то же время этим пациентам показан определенный спектр симптоматических мер, призванных не только облегчить состояния ребенка и реабилитацию его в короткие сроки, но и максимально снизить риск развития осложненного течения, в т. ч. с присоединением бактериальной суперинфекции.

Поэтому для педиатра очень важно знание как основных позиций российских и международных согласительных документов относительно диагностики и дифференциальной диагностики нозологий, так и спектр лекарственных средств, ускоряющих восстановление пациентов, активность и безопасность которых, в т. ч. у детей, подтверждена с позиций доказательной медицины.

Назначая препараты на основе растительного сырья, необходимо быть уверенным в соблюдении фирмой-производителем критериев качества первичного материала, тщательного контроля, строгих требований к составу и чистоте компонентов, а также стандартизованности процесса его производства.



## ЛИТЕРАТУРА

- Thompson M, Cohen HD, Vodička TA et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*, 2013, 347. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7027> (Published 11 December 2013).
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 3-е изд. М.: Педиатр, 2017. 304 с.
- Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. ИПК Континент пресс, М., 2008. С. 253.
- Акимова Л.С. Частота применения антибактериальной терапии при острых назофарингитах (ЮО) среди детей дошкольного возраста в амбулаторных условиях г. Якутска. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(3): 335-339. DOI:10.15690/pf.v12i3.1362.
- Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1451-7. doi: 10.1128/AAC.02039-13. Epub 2013 Dec 16.
- Lindberg BH, Gjelstad S, Foshaug M, Høyе S. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in Norwegian primary care out-of-hours service. *Scand J Prim Health Care*, 2017 Jun, 35(2): 178-185. doi: 10.1080/02813432.2017.1333301. Epub 2017 Jun 1.
- Tillekeratne LG, Bodinayake CK, Dabrera T, Nagahawatte A, Arachchi WK, Sooriyaarachchi A, Stewart K, Watt M, Østbye T, Woods CW. Antibiotic overuse for acute respiratory tract infections in Sri Lanka: a qualitative study of outpatients and their physicians. *BMC Fam Pract*, 2017 Mar 16, 18(1): 37. doi: 10.1186/s12875-017-0619-z.
- Kourlaba G, Gkrania-Klotsas E, Kourkouni E, Mavrogeorgos G, Zaoutis TE. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient adults in Greece, 2010 to 2013: evidence from real-world practice. *Euro Surveill*, 2016 Jun 30, 21(26). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30266.
- Ebell MH, Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common. *Am. J. Manag. Care.*, 2015 Oct 1, 21(10): e567-75.
- Bartlam TF, Soria-Saucedo R, Cabral HJ, Kazis LE. Unnecessary Antibiotics for Acute Respiratory Tract Infections: Association With Care Setting and Patient Demographics. *Open Forum Infect Dis*, 2016 Feb 23, 3(1): ofw045. doi: 10.1093/ofid/ofw045. eCollection 2016 Jan.
- Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*, 2003, 361: 51.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). Под ред. А.А. Баранова, Ю.В. Лобзина. 2015: 1-12.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 1-298.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Dis*, 2012, 54(8): e72-e112.
- Лопатин А.С. Назальные деконгестанты: старые препараты и новые формы. *Доктор.ру*, 2011, 6 (65): 17-23.
- Поляков Д.П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. *Consilium medicum*, 2015, 17(11): 94-98.
- Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med*, 2010, 3: 47-57.
- Шиленкова В.В. Что мы знаем о безопасности интраназальных кортикостероидов? *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(2): 122-126. ошь врач
- Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Рекомендации подготовлены: д.м.н. проф. Рязанцев С.В. д.м.н. проф. Гаращенко Т.А., д.м.н. Гуров А.В., д.м.н., проф. Карнеева О.В., д.м.н. проф. Карпова Е.П., д.м.н. проф. Свистушкин В.М., д.м.н. проф. Абдулкеримов Х.Т., д.м.н. проф. Кошель В.И., д.м.н. проф. Лопатин А.С., к.м.н. Поляков Д.П., д.м.н. проф. Косяков С.Я., д.м.н. Кириченко И.М. М.; СПб., 2014.
- Golusiński W. Recommendation for Sinupret as a supplementary specimen in pharmacological treatment of rhinosinusitis. *Otolaryngol Pol*, 2013 Sep-Oct, 67(5): 223-7. doi: 10.1016/j.otpol.2013.08.001. Epub 2013 Aug 8.
- Koch AK, Klose P, Lauche R, Cramer H, Baasch J, Dobos GJ, Langhorst JA. Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*, 2016, 23(3): 165-9. doi: 10.1159/000447467. Epub 2016 Jun 23.
- Машкова Т.А., Мальцев А.Б. Селективная профилактика риносинуситов у детей при острой респираторной вирусной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(2): 106-108.
- Virgin F, Zhang S, Schuster D et al. The Bioflavonoid Compound, Sinupret, Stimulates Trans epithelial Chloride Transport In Vitro and In Vivo. *The Laryngoscope*, 2010 May, 120: 1051-1056.
- Kreindler JL, Chen B, Kreitman Y, Kofonow J, Adams KM, Cohen NA. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy*, 2012 Nov-Dec, 26(6): 439-43. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3821.
- Zhang S, Skinner D, Hicks SB, Bevenssee MO, Sorscher EJ, Lazrak A, Matalon S, McNicholas CM, Woodworth BA. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One*, 2014 Aug 12, 9(8): e104090. doi: 10.1371/journal.pone.0104090.
- Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом. *Российская ринология*, 2010, 2: 8-11.
- Лопатин С.Б., Власова А.С. Применение оригинального растительного препарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Вестник оториноларингологии*, 2010, 6: 60-61.
- Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med*, 2015 Apr, 157(157 Suppl 4): 6-11. doi: 10.1007/s15006-015-2934-4. Epub 2015 Apr 8.
- Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*, 2012 Jun, 83(4): 715-20. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008. Epub 2012 Mar 2.
- Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2015, 77(1): 27-32. doi: 10.1159/000370123. Epub 2015 Jan 30.
- Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом. *Российская ринология*, 2010, 2: 8-11.
- Шахова Е.Г. Препарат Синупрет в лечении и профилактике осложненной острой респираторной инфекции у детей. *ПМЖ*, 2011, 19(4).
- Pichichero ME, Doern GV, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus influenzae* in children. *Paediatr Drugs*, 2008, 10(6): 391-7.