

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО СИНУСИТА И ОСТРОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

В статье представлены современные представления о микробиологических особенностях острого гнойного синусита и острого гнойного среднего отита во взаимосвязи с клиническим течением, показана роль гемофильной палочки в формировании затяжного, рецидивирующего, а также хронического течения процесса. Представлены возможности Панцефа (цефиксима) в терапии и профилактике данных состояний.

Ключевые слова: острый гнойный синусит, острый гнойный средний отит, *H. influenzae*, Панцеф (цефиксим).

A.V. GUROV, MD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Sverzhewskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute of the Moscow Department of Healthcare
FEATURES OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE PURULENT SINUSITIS AND ACUTE PURULENT OTITIS MEDIA

The article presents modern views on the microbiological findings of acute purulent sinusitis and acute purulent otitis media in identified in conjunction with clinical course. It shows the role of *Haemophilus influenzae* in the development of a protracted, recurrent, and chronic course of the process. The therapeutic potentials of Pancef (cefixim) for the treatment and prevention of these conditions are presented.

Keywords: acute purulent sinusitis, acute purulent middle otitis, *H. influenzae*, Pancef (cefixim).

Одной из актуальных проблем современной оториноларингологии является проблема профилактики, диагностики и лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов, и в частности острого гнойного синусита (ОГС) и острого гнойного среднего отита (ОГСО). Несмотря на имеющиеся современные методы обследования и лечения, широкий арсенал современных антибактериальных препаратов, заболеваемость ОГС и ОГСО и частота связанных с ним осложнений не только не снижается, а неуклонно растет [1–4].

Выраженная социальная значимость данных нозологических форм обусловлена не только временной потерей трудоспособности, но и высокой частотой случаев хронизации воспалительного процесса, развитием разнообразных осложнений (риногенных и отогенных внутричерепных, сепсиса, лабиринтита, невралгии лицевого нерва и др.) и последующей стойкой инвалидизацией больного [1, 2].

При этом необходимо отметить, что в последние годы наблюдаются определенные изменения в свойствах этиологически значимых для основных нозологических форм поражений лор-органов микроорганизмов, в т. ч. вызывающих ОГС и ОГСО. Повсеместное, зачастую бесконтрольное использование антибиотиков привело к искусственной селекции и значительной диссеминации антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Вместе с тем в современных условиях наблюдается тенденция к изменению частоты встречаемости определенных родов и видов микроорганизмов. Все это не могло не отразиться на клиническом течении гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов, ставшем, зачастую дли-

тельным, имеющем характер рецидивирующего и резистентного к проводимой терапии, приводящем к развитию ранней хронизации процесса [3, 5, 6, 11, 12].

Все указанные факторы вызывают все большую тревогу медицинского сообщества. Так, 29 января 2018 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала первые сообщения эпиднадзора об устойчивости к противомикробным препаратам. Согласно данным новой Глобальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS), около 500 000 человек с подозрением на бактериальную инфекцию в 22 странах мира столкнулись с устойчивостью к антибиотикам. При этом самыми проблемными бактериями в плане перспектив роста антибиотикорезистентности были названы *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, крайне тревожной является также ситуация, связанная с распространением β-лактамаз продуцирующих штаммов *H. influenzae* [5]. Согласно прогнозам специалистов, ситуация в отношении антибиотикорезистентности этих и других микроорганизмов в ближайшие десятилетия будет только усугубляться, что может приблизить наступление «постантибиотической эры». Такая неблагоприятная тенденция диктует необходимость разумного, взвешенного и дифференцированного подхода к лечению инфекций ВДП, поскольку именно рациональная антибактериальная терапия является залогом эффективного лечения большинства воспалительных заболеваний носа, околоносовых пазух и глотки.

В большинстве случаев лечение пациентов ОГС и ОГСО предполагает применение различных антибактериальных препаратов, применяемых местно или системно.

От правильного назначения антибиотика уже при первом обращении к врачу во многом зависит результат терапии. Так как препараты для стартовой антибактериальной терапии назначаются эмпирически, этот выбор должен основываться на современных данных о наиболее частых возбудителях ОГС и ОГСО и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Помимо этого, необходимо учитывать данные микробиологического исследования отделяемого при ОГС и ОГСО, результаты которого помогают скорректировать проводимую терапию [3, 7–12].

Исследованию микробного пейзажа при ОГС и ОГСО посвящено много научных работ [1, 3, 4, 6, 9–11], однако, учитывая изменение видового состава микрофлоры, наблюдающееся в современных условиях при многих заболеваниях, возникает необходимость ее динамического изучения с целью коррекции общепринятых схем лечения этих пациентов. Недостаточно изучены также особенности микробного процесса при ОГС и ОГСО. Те или иные микроорганизмы, обладая факторами патогенности, могут вызывать большие или меньшие изменения в структурах среднего и внутреннего уха, что в первую очередь отражается на физиологических функциях данных органов. При этом результаты микробиологического исследования, особенности клинической картины у каждого конкретного пациента могут указывать на распространенность инфекционного процесса и в целом ряде случаев позволяют врачу предположительно определить истинный патоген, с учетом которого должна назначаться антибактериальная терапия.

В основе патогенеза ОГС и ОГСО лежит воспалительная реакция, развивающаяся обычно на фоне ОРВИ. Вирусное инфицирование слизистой оболочки носа и носоглотки является первой фазой заболевания. Исследования с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что у 90% больных ОРВИ в околоносовых пазухах развивается катаральное воспаление слизистой оболочки, имеется застой секрета [1, 9]. Однако лишь у 2–5% больных развивается вторичное гнойное воспаление, вызванное присоединением бактериальной инфекции, условия для которой возникают в поврежденной вирусом слизистой оболочке. Ведущую роль в развитии ОГС и ОГСО играют изменения, возникающие в области остиомаеатального комплекса, нарушение адекватной работы естественных соустьев с околоносовыми пазухами, а также дисфункция слуховой трубы. Все это приводит к формированию отрицательного давления в полости пазух и барабанной полости и транссудации жидкости. Образовавшийся транссудат изначально является стерильным, но после попадания в барабанную полость патогенных бактерий он принимает воспалительный характер.

По мнению большинства авторов, инфицирование околоносовых пазух и среднего уха имеет риногенную природу, поэтому бактериальная флора, высеваемая при ОГС и ОГСО, примерно одинакова [1, 9–12].

По данным большинства авторов, наиболее частыми возбудителями ОГС и ОГСО являются *S. pneumoniae* –

35–37% случаев и *H. influenzae* – 32–35% случаев. Значительно реже встречается *M. catarrhalis* (она высеивается примерно в 1–2% случаев) На долю других видов стрептококков, а также стафилококков приходится не более 10% [1, 3, 4, 6, 9, 10, 12]. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что основными возбудителями ОГС и ОГСО в настоящее время являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, т. е. именно те микроорганизмы, различные штаммы которых заселяют носоглотку у большинства пациентов и которые относят к представителям транзитной микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей [6, 9].

Необходимо отметить, что спектр возбудителей несколько меняется при затянувшемся ОГС и ОГСО, а также при рецидивирующем ОГС и ОГСО. Так, при бактериологическом исследовании экссудата после перенесенных от 2 до 6 мес. назад ОГС и ОГСО *H. influenzae* выявляется более чем в половине случаев (56–64%), при этом *S. pneumoniae* – всего в 5–29% случаев. Таким образом, было бы абсолютно не правильно недооценивать роль *H. influenzae* в хронизации процесса, а также в затяжном и рецидивирующем характере его течения [6].

Учитывая тот факт, что *S. pneumoniae* и *H. influenzae* обладают абсолютно разными биологическими свойствами, можно с высокой степенью вероятности утверждать, что особенности клинического течения ОГС и ОГСО имеют определенные отличия, которые обусловлены в первую очередь генетически детерминированными для них факторами патогенности. Именно поэтому в целом ряде случаев по особенностям клинического течения данных патологических процессов можно предполагать наличие того или иного возбудителя. Безусловно, невозможно сделать это с абсолютной точностью, однако ориентироваться на специфические симптомы поражения околоносовых пазух или полостей среднего уха в плане выбора эмпирической антибактериальной терапии вполне возможно.

Выраженная социальная значимость данных нозологических форм обусловлена не только временной потерей трудоспособности, но и высокой частотой случаев хронизации воспалительного процесса, развитием разнообразных осложнений и последующей стойкой инвалидизацией больного

Так, наблюдается четкая взаимосвязь клинического течения (степени выраженности болевой симптоматики, лихорадки, отоскопической картины, слуховых и вестибулярных нарушений) острого гнойного среднего отита с видом выделенного возбудителя: для острого гнойного среднего отита, вызванного *S. pneumoniae*, характерен гиперреактивный характер клинического течения патологического процесса (57,9%); для острого гнойного среднего отита, вызванного *H. influenzae*, – гипозергический характер изменений (64,6% случаев), для острого гнойного среднего отита, вызванного ассоциацией

микроорганизмов, – гиперреактивный характер течения воспалительного процесса с частым развитием осложнений (83,3%) [6].

По данным современной литературы, в большинстве случаев пневмококковое поражение околоносовых пазух или полостей среднего уха протекает в виде классической бактериальной инфекции, иногда может приводить к развитию осложнений и несклонно к саморазрешению.

Пневмококки включены в род *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae* на основании комплекса морфологических, биохимических и молекулярно-биологических свойств. Пневмококки являются неподвижными грампозитивными микроорганизмами, имеющими форму диплококков, но способными образовывать и короткие цепочки. В мазке имеют форму овальных или ланцетоподобных клеток размером 0,5–1,2 мкм. Пневмококки являются факультативными анаэробами, способны утилизировать широкий круг углеводов и замещенных соединений азота, а также давать зеленеющий гемолиз на кровяном агаре.

Повсеместное, зачастую бесконтрольное использование антибиотиков привело к искусственной селекции и значительной диссеминации антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов

Основной токсин *S. pneumoniae* – пневмолизин, относящийся к экзотоксинам, который обуславливает цитолитическое действие на клетки реснитчатого эпителия, приводящее к развитию выраженной воспалительной реакции с явлениями системной интоксикации. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы бактерии, выделяют 93 серотипа *S. pneumoniae*.

При развитии пневмококковых инфекций обычно выделяют 4 этапа: адгезию, инвазию, воспаление и шок. При инфицировании пневмококки обычно колонизируют носоглотку. Проникновению пневмококков из слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей в дистальные отделы препятствуют как анатомические барьеры (извилистость дыхательных путей, затрудняющая проникновение возбудителя, устье СТ, прикрытое трубными валиками, цилии респираторного эпителия), так и клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Пневмококковые заболевания часто развиваются после вирусной инфекции дыхательных путей, при которой поражается реснитчатый эпителий и снижается его активность, а также подавляется активность альвеолярных макрофагов. При этом секрет дыхательных путей может тормозить фагоцитарную реакцию.

Парадоксально, но и обычные и госпитальные штаммы стрептококков сохраняют чувствительность к β-лактамам. До настоящего времени не описаны случаи продукции β-лактамаз этими микроорганизмами, однако они обладают значительной устойчивостью к сульфаниламидам, тетрациклинам, а также нарастающей

резистентностью к макролидам. В отличие от основной массы стрептококков, для *S. pneumoniae* резистентность к пенициллину и другим β-лактамам является серьезной проблемой, так как она связана со снижением аффинности пептидсвязывающего белка к антибиотикам этих групп.

Гемофильная палочка, палочка Пфейфера, палочка инфлюэнцы (*nam. Haemophilus influenzae*) – вид грамотрицательных неподвижных бактерий семейства *Pasteurellaceae*. Мелкая (0,3–0,5 × 0,2–0,3 мкм) неподвижная коккобацилла (промежуточная форма микроорганизмов между палочковыми и кокковыми формами), полиморфная, неспорообразующая, образует микрокапсулу. Жгутиков не имеет, слабо прокрашивается анилиновыми красителями.

H. influenzae – факультативный анаэроб, распространяется воздушно-капельным путем при выдохе. Патогенность *H. influenzae* связана с липополисахаридом клеточной стенки (О-антиген), обладающим антифагоцитарными свойствами и являющимся эндотоксином, который освобождается при гибели клетки.

На основании антигенных свойств капсульных полисахаридов различают шесть серотипов *H. influenzae*, обозначаемых от А до F. Кроме того, существуют бескапсульные штаммы, которые называют нетипируемыми.

В клиническом отношении наибольшее значение имеют *Haemophilus influenzae* типа В, обладающий полирибозофосфатной капсулой, и нетипируемые штаммы, однако остальные представители этого вида тоже вирулентны.

Адгезины на поверхности *H. influenzae* обеспечивают прикрепление возбудителя к респираторному эпителию, оказывая на его клетки прямое цитотоксическое воздействие. *H. influenzae* типа В вызывает инфекции главным образом у детей младше 6 лет. Нетипируемые штаммы *H. influenzae* колонизируют слизистую оболочку верхних дыхательных путей в 95% случаев, вследствие чего вызывают преимущественно инфекции дыхательных путей. Подобная хроническая колонизация оказывает отрицательное влияние на мерцательный эпителий респираторного тракта.

Так как препараты для стартовой антибактериальной терапии назначаются эмпирически, этот выбор должен основываться на современных данных о наиболее частых возбудителях ОГС и ОГСО и их чувствительности к антибактериальным препаратам

Согласно исследованию Л. Катосовой (1990), у здоровых пациентов изоляты *H. influenzae* обладали, как правило, слабой адгезивной активностью, а для штаммов *H. influenzae*, полученных от больных острыми и хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, характерна высокая и умеренная адгезивная активность микроорганизма к клеткам тканей. Помимо этого, длительная персистенция *H. influenzae* вызывает необра-

тимую дезорганизацию слизистой оболочки околоносовых пазух с образованием полипов и кист и, как результат, развитие стойкого хронического процесса.

За последние 20 лет в мире отмечается постепенное и постоянное увеличение доли инвазивных инфекций, вызываемых нетипируемыми штаммами *H. influenzae*, причем наиболее уязвимыми являются дети раннего возраста и пожилые люди. Выживаемость *H. influenzae* в кровотоке определяется наличием капсулы. Пациенты с хроническими заболеваниями также имеют высокий риск развития инфекции и ее неблагоприятного исхода.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в настоящее время в Российской Федерации принята программа обязательной противопневмококковой вакцинации, на фоне которой также происходит определенное изменение этиологической структуры инфекций респираторного тракта, с уменьшением доли пневмококков и относительным повышением роли гемофильной палочки, в частности, при ОГС и ОГСО.

Все вышеизложенные данные диктуют необходимость использования в клинической практике препаратов, обладающих высокой антигемофильной активностью, лимитирующих, таким образом, возможность развития затяжных, рецидивирующих и хронических форм ОГС и ОГСО, ассоциированных в первую очередь именно с данным возбудителем.

Одним из немногих препаратов, обладающих высокой активностью в отношении *H. influenzae*, является препарат Панцеф (цефиксим), относящийся к III поколению таблетированных цефалоспоринов.

Цефалоспорины, наравне с пенициллинами, по праву занимают ведущее место в современной клинической практике. Популярность этих антибиотиков объясняется наличием у них многих положительных качеств, в т. ч.: широким спектром антимикробного действия, бактерицидным механизмом действия, лучшей защищенностью препаратов от β-лактамаз по сравнению с другими группами антибактериальных средств, хорошей переносимостью и небольшой частотой побочных явлений, при этом простотой и удобством дозирования. Именно поэтому в последние годы таблетированные цефалоспорины находят все большее применение в амбулаторной практике.

Панцеф (цефиксим) – эффективный и безопасный оральный полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения группы аминотиазолов. Цефиксим был синтезирован в 1987 г. компанией Fujisava Pharmaceutical Co., Ltd. (Осака, Япония). В настоящее время он с успехом используется более чем в 80 странах мира.

Цефиксим является высокоэффективным и безопасным препаратом при применении у детей с 6 мес. Он характеризуется широким спектром действия и активностью в отношении грамположительных кокков: *Streptococcus spp.*, за исключением *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* Цефиксим имеет крайне высокую активность в отношении *Haemophilus influenzae*, в т. ч. β-лактамазообразующих, при этом к цефиксиму чувствительны также штаммы *H. influenzae*, устойчивые к аминопени-

циллинам и цефалоспорином I поколения. Помимо этого, цефиксим активен также и против *N.gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*. Препарат также обладает активностью в отношении широкого круга микроорганизмов, представляющих семейство *Enterobacteriaceae*. Цефиксим оказывает бактерицидное действие, механизм которого обусловлен угнетением синтеза пептидогликана клеточной мембраны возбудителя. Препарат устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Значение его минимальной подавляющей концентрации (МПК) для большинства микроорганизмов совпадает с минимальной бактерицидной концентрацией (МБК). Антибиотик устойчив к гидролитическому действию β-лактамаз широкого спектра. Предназначен для орального применения, характеризуется среднепродолжительной фармакокинетикой.

Ведущую роль в развитии ОГС и ОГСО играют изменения, возникающие в области остиомеатального комплекса, нарушение адекватной работы естественных соустьев с околоносовыми пазухами, а также дисфункция слуховой трубы

При приеме внутрь биодоступность препарата составляет 50% независимо от приема пищи, а максимальная концентрация достигается через 4 ч. Однако при приеме цефиксима вместе с пищей максимальная концентрация препарата достигается на 0,8 ч быстрее. Период полувыведения зависит от дозы и составляет от 3 до 4 ч. У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина 20–40 мл/мин) период полувыведения увеличивается до 6,4 ч, при клиренсе креатинина 5–10 мл/мин – до 11,5 ч.

Цефиксим наиболее подробно был изучен в Японии еще на стадии домаркетинговых испытаний при различных планах исследований (двойное слепое сравнительное и несравнительное исследования и др.) с оценкой эффективности и переносимости препарата при различных нозологических формах инфекций, в основном при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, как осложненных, так и неосложненных. Эти данные послужили обоснованием показаний к применению ЦК, рекомендаций доз и схем его назначения, позволили установить переносимость при различных режимах введения, симптомы, тяжесть и частоту возникновения побочных реакций и их профилактики.

Хорошая биодоступность и способность создавать эффективные концентрации в крови и очагах воспаления обуславливают высокую активность в отношении гемофильной палочки и позволяют предотвратить, таким образом, переход острого воспаления в хроническое.

Интересные данные были получены в исследованиях England J.K. et al. и Iravani A. et al., в которых проводилось сравнительное изучение эффективности цефиксима и амоксициллина у больных с неосложненными инфекция-

ми. Сравнение эффективности цефиксима, назначаемого по 400 мг 1 раз в день, и амоксициллина по 250 мг 3 раза в день было проведено у 192 больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями. На основании проведенных исследований была получена практически полная идентичность сравниваемых схем. Положительные результаты получены у 90 и 89%, принимавших цефиксим и амоксициллин соответственно. Клиническое излечение

Одним из немногих препаратов, обладающих высокой активностью в отношении *H. influenzae*, является препарат Панцеф (цефиксим), относящийся к III поколению таблетированных цефалоспоринов

выявлено у 90% больных, получавших цефиксим, и 83% – амоксициллин. Выделенные возбудители были чувствительны к обоим препаратам. Эрадикация возбудителя была достигнута у 92% больных, пролеченных цефиксимом, и у 84% – амоксициллином. Частота возникновения побочных реакций была приблизительно равной в обеих сравниваемых группах. Лечение обоими препаратами обеспечивало сходную положительную динамику течения воспалительного процесса, оценивавшуюся по субъективным и объективным признакам. В то же время более высокая комплаентность цефиксима (однократный прием в сутки) определяла его преимущества при лечении гнойно-воспалительных заболеваний [13, 14].

По данным Department of Medicine and Clinical Pharmacology, Peterfy Teaching Hospital, HUNGARY, эффективность лечения цефиксимом гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов при приеме 1 раз в день составила 97,8% у больных, страдавших острым гнойным синуситом, и 96,0% у пациентов с острым гнойным средним отитом [15].

Препарат Панцеф (цефиксим) назначается взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг в суточной дозе 400 мг (1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки). Детям в возрасте от 6 мес. до 12 лет препарат прописывают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или по 4 мг/кг каждые 12 ч. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания и устанавливается индивидуально [16].

Побочные эффекты при приеме цефиксима связаны в основном с индивидуальной гиперчувствительностью к препарату, а также с аллергией на β-лактамы антибиотики. Препарат разрешен для применения у беременных и детей с 6 мес.

Таким образом, Панцеф (цефиксим) является препаратом выбора для лечения острой гнойно-воспалительной патологии лор-органов и, обладая высокой антигемофильной активностью, позволяет предотвратить развитие затяжных, рецидивирующих и хронических форм инфекций лор-органов.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. Под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова, М.М. Магомедова. М.: GEOTAP-Media, 2015. 224 с. / Guidelines on focal infection in otorhinolaryngology. Edited by Palchun VT, Kryukov AI, Magomedov MM. M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. 224 p.
2. Дерюгина О.В., Чумаков Ф.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у взрослых и детей. М.: МОНКИ, 2001, 116 с. / Deryugina OV, Chumakov FI. Orbital and intracranial complications of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses in adults and children. M.: MONIKI, 2001, 116 p.
3. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С., Кафарская Л.И., Изотова Г.Н. Эффективность цефиксима у больных острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита. *Вестник оториноларингологии*, 2008, 6: 55-58. / Kunelskaya NL, Gurov AV, Kudryavtseva YuS, Kafarskaya LI, Izotova GN. Efficacy of cefixime in patients with acute purulent sinusitis and exacerbation of chronic purulent sinusitis. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2008, 6: 55-58.
4. Крюков А.И., Шубин М.Н. Адекватная антибиотикотерапия острого и вялотекущего риносинусита. *Consilium medicum*, 2001, 3(8): 358-361. / Kryukov AI, Shubin MN. Appropriate antibiotic therapy for acute and sluggish rhinosinusitis. *Consilium medicum*, 2001, 3 (8): 358-361.
5. WHO. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: Early implementation 2016-2017. [электронный ресурс – дата обращения 10.03.18]. / WHO. Global Antimicrobial Resistance Monitoring System (GLASS) report: Early implementation 2016-2017. [Electronic resource - accessed date 10.03.18].
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Елчуева З.Г., Изотова Г.Н., Муратов Д.Л., Соколов С.С. Актуальные вопросы клинической картины и терапии острого гнойного среднего отита. *Медицинский совет*, 2015, 7: 8-11. / Kryukov AI, Kunelskaya NL, Gurov AV, Elchueva ZG, Isotova GN, Muratov DL, Sokolov SC. Topical issues of clinical picture and therapy of acute purulent otitis media. *Meditinsky Sovet*, 2015, 7: 8-11.
7. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А. Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в ЛОР-практике. *Вестник оториноларингологии*, 2006, 3: 27-30. / Palchun VT, Lucichin LA. Advisability and efficacy of antibacterial therapy in ENT practice. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2006, 3: 27-30.
8. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *ПМЖ*, 2009, 17(2): 123-131. / Zubkov MN. The algorithm for the treatment of acute and chronic infections of the upper and lower respiratory tract. *RMG*, 2009, 17 (2): 123-131.
9. Лопатин А.С., Александрова И.А., Гамов В.П., Деточка Я.В. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2011: 48-64. / Lopatin AS, Aleksandrova IA, Gamov VP, Detochka YaV. Rational pharmacotherapy for ear, throat and nose disorders: A guide for practitioners. M.: Litterra, 2011: 48-64.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. 432 с. / Strachunsky LS, Kozlov SN. Modern antimicrobial chemotherapy. A guide for practitioners. M.: Borges, 2002. 432 p.
11. Block SL, Schwartz R.H. Changes noted in bacteriology of OAM since PCV7 (text). *Infectious diseases in children*, 2003, Aug, 8-16.
12. Brink AJ et al. Guideline for the management of upper respiratory tract infections (text). *S Afr Med J*, 2004 Jun, 94(6Pt2): 475-83.
13. England JK, Bauernfeind A, Levenstein J et al. A multicentre randomised comparison of cefixime versus co-trimoxazole in uncomplicated urinary tract infections. Workshop 15th International Congress of Chemotherapy. *Advances in experimental and clinical chemotherapy*, 1988: 53-60.
14. Iravani A, Richard GA, Johnson D et al. *Am J Medicine*, 1988, 85(Suppl. 3A): 17-85.
15. Ludwig E. Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1998, 44(suppl 1): 31-34.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Панцеф®. / Patient Information Leaflet for Pancef®.