

Адекватный мукоцилиарный клиренс как фактор профилактики и борьбы с гнойно-воспалительной патологией лор-органов

А.В. Гуров^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9811-8397, alex9999@inbox.ru

М.А. Юшкина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9823-1047, yushkina.ma@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Резюме

Гнойно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов являются актуальной проблемой современной клинической медицины. Высокая распространенность данной патологии обусловлена активным воздействием патогенной микрофлоры на слизистую оболочку респираторного тракта, возрастающей ролью условно патогенных и атипичных микроорганизмов в генезе инфекции ЛОР-органов, а также нарушениями в работе мукоцилиарного клиренса. Ограничения подвижности ресничек мерцательных клеток, а также их частичное или полное отсутствие, изменение состава слизистого секрета и замедление скорости движения слизи являются теми механизмами, которые определяют возможность возникновения очага острого воспаления на слизистой оболочке ВДП, а также увеличивают риск развития хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Накопленные данные об особенностях существования микробных биоценозов в организме человека, а также неуклонный повсеместный рост проблемы антибиотикорезистентности диктуют необходимость поиска новых решений в лечении гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов. Хорошо зарекомендовавшим себя принципом терапии таких состояний является топическое применение комбинированных лекарственных препаратов, сочетающих в своем составе муколитический и антибактериальные компоненты, активно воздействующие на основные звенья патогенеза острого и хронического воспаления ВДП. Данные задачи наиболее эффективно решает комбинированный препарат, в составе которого муколитик N-ацетилцистеин потенцирует действие другого компонента – антибиотика тиамфеникола. В пользу выбора данного препарата в качестве монотерапии или комбинированной терапии гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов говорит удобная форма выпуска для аэрозольного введения.

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, тиамфеникол N-ацетилцистеинат, биопленки, воспаление, ЛОР-органы

Для цитирования: Гуров А.В., Юшкина М.А. Адекватный мукоцилиарный клиренс как фактор профилактики и борьбы с гнойно-воспалительной патологией ЛОР-органов. *Медицинский совет.* 2021;(6):29–34. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-29-34.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adequate mucociliary clearance as a factor in the prevention and control of purulent-inflammatory pathology of the ENT organs

Alexander V. Gurov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9811-8397, alex9999@inbox.ru

Marina A. Yushkina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9823-1047, yushkina.ma@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Purulent-inflammatory diseases of the upper respiratory tract and ENT organs are an urgent problem of modern clinical medicine. The high prevalence of this pathology is due to the active effect of pathogenic microflora on the mucous membrane of the respiratory tract, the increasing role of opportunistic and atypical microorganisms in the genesis of infection of the upper respiratory tract, as well as disorders in the mucociliary clearance. Limitations in the mobility of cilia of ciliated cells, as well as their partial or complete absence, a change in the composition of mucous secretions and a slowdown in the speed of mucus movement are the mechanisms that determine the possibility of an acute inflammation focus on the mucous membrane of the upper respiratory tract, and also increase the risk of developing chronic inflammatory diseases of the ENT organs. The accumulated data on the peculiarities of the existence of microbial biocenoses in the human body, as well as the steady widespread growth of the problem of antibiotic resistance, dictate the need to search for new solutions in the treatment of purulent-inflammatory pathol-

ogy of the ENT organs. A well-established principle of therapy for such conditions is the topical use of combined drugs that combine mucolytic and antibacterial components that actively affect the main links in the pathogenesis of acute and chronic inflammation of the upper respiratory tract. These tasks are most effectively solved by the drug, which contains the mucolytic N-acetylcysteine, which potentiates the effect of another component – the antibiotic thiamphenicol. An important aspect in favor of choosing this drug as a monotherapy or combination therapy for purulent-inflammatory diseases of the upper respiratory tract is a convenient form of release for aerosol administration.

Keywords: mucociliary clearance, thiamphenicol N-acetylcysteinate, biofilms, inflammation, ENT organs

For citation: Gurov A.V., Yushkina M.A. Adequate mucociliary clearance as a factor in the prevention and control of purulent-inflammatory pathology of the ENT organs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(6):29–34. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-29-34.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов продолжает оставаться в центре внимания врачей-оториноларингологов в силу широкой распространенности и частой встречаемости данной патологии.

Инфекционный процесс, затрагивающий различные отделы респираторного тракта, обусловлен целым рядом причин, среди которых в качестве основных можно выделить воздействие патогенных микроорганизмов, особенности местного иммунного статуса и общей реактивности организма, а также работу мукоцилиарного клиренса (МЦК).

МЦК – сложный физиологический процесс, осуществляющий защиту слизистой оболочки ВДП от попадания инородных частиц, микроорганизмов, аллергенов, химических веществ и других раздражителей [1, 2].

МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС

Механизм действия МЦК можно представить в виде синхронизированной и высокоэффективной системы удаления патологических объектов с использованием слизистого секрета в качестве средства передвижения, приводимого в движение ресничками мерцательного эпителия. Известно, что скорость продвижения слизи прямо пропорционально зависит от частоты биений ресничек, т.е. для значительного увеличения эффективности транспорта слизи требуется столь же значительный рост частоты биения ресничек [1].

Реснички – это специализированные органеллы мерцательных клеток, движение которых осуществляется в метахрональном ритме, благодаря чему из дыхательных путей вытесняются чужеродные частицы, задержанные в секрете слизистой оболочки. При этом наличие ресничек характерно не только для эпителиальной выстилки ВДП и нижних дыхательных путей, но и для слизистых оболочек среднего уха и околоносовых пазух [2].

Каждая ресничка имеет длину около 6 мкм и диаметр 250 нм, а всего на апикальной поверхности каждой мерцательной клетки располагается около 109 ресничек. Характерной особенностью является то, что в ВДП и крупных бронхах реснички имеют наибольшую длину и располагаются более плотно, чем в мелких бронхиолах [3].

Движение ресничек обусловлено особенностями строения и физиологии внутреннего цитоскелета, представленного аксонемой, в составе которой имеются микротрубочки, организованные по системе 9 + 2 (девять периферических дублетов микротрубочек, расположенных по кругу, и две микротрубочки в центре). Они состоят из внешнего и внутреннего плечей динеина, которые связывают внутренние микротрубочки с внешними. Движение реснички начинается с присоединения молекулы АТФ к молекуле динеина и последующего расщепления фосфатного кольца в процессе гидролиза АТФ, благодаря чему соединяются молекулы динеина и тубулиновые молекулы, что сопровождается сгибанием и смещением микротрубочки. Это способствует присоединению новой молекулы АТФ к динеину, разрыву ее связи с тубулином, в результате чего восстанавливается первоначальная форма и цикл повторяется [4, 5].

При врожденных и приобретенных нарушениях работы ресничек наблюдается дефект функции МЦК в целом, что в конечном итоге приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта. Приобретенные или врожденные ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо их полной неподвижностью, либо снижением частоты биения. При первичной цилиарной дискинезии это приводит к рецидивирующим синуситам, бронхитам, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазам [6–8].

Вторичная цилиарная дискинезия – это нарушение работы ресничек, ассоциированное с их ультраструктурными дефектами, возникающими, как правило, после перенесенного воспалительного заболевания инфекционного генеза. К таким нарушениям можно отнести пузырьки мембраны аксонемы, дезориентацию ресничек или отсутствие мембраны аксонемы. Вторичные ультраструктурные дефекты могут сохраняться до 12 нед. после перенесенной острой респираторной инфекции [8, 9].

В структуре эпителия слизистой оболочки респираторного тракта помимо мерцательных клеток широко представлены секреторные (бокаловидные) клетки, продуцирующие различные противомикробные факторы (лизозим, лактоферрин, иммуноглобулин А), цитокины, а также гликопротеины (муцины), которые притягивают молекулы воды, результатом чего является секреция слизи.

В составе слизистого секрета ВДП имеется 97% воды и 3% твердых веществ, из которых около 1/3 составляют муцины (остальное – немучиновые белки, липиды, соли и клеточный детрит). При таком соотношении слизь имеет оптимальную консистенцию, благодаря чему легко удаляется из просвета дыхательных путей путем биения ресничек. Однако этот баланс гидратации может быть нарушен за счет гиперсекреции муцина либо в результате нарушения регуляции объема поверхностной жидкости, что приведет к образованию более густой и вязкой слизи, которую будет труднее удалить из дыхательных путей [4, 10, 11].

Нарушения в работе МЦК способствуют задержке на слизистой оболочке респираторного тракта условно патогенной и транзиторной микрофлоры, что повышает риски развития острой, а в последующем и хронической инфекции ВДП и уха [10, 11].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС

В первую очередь острые воспалительные заболевания ВДП имеют вирусное происхождение, поскольку слизистые оболочки носо- и ротоглотки являются входными воротами и местом репликации для большинства вирусных патогенов. При этом развитие основных клинических симптомов заболевания обусловлено активным внедрением возбудителя в клетки эпителия слизистой и их повреждением, а также синтезом провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL) IL-1, IL-6, IL-8 и др., вызывающих системные и местные проявления воспалительной реакции. Кроме того, цилиотоксическое действие респираторных вирусных патогенов нарушает механизм МЦТ, способствуя в дальнейшем длительной персистенции бактерий и развитию уже бактериальных форм воспаления. Респираторные вирусы в процессе своей репродукции оказывают цитопатическое воздействие на клетки мерцательного эпителия, вызывая, таким образом, его морфофункциональную дисфункцию, приводя к уменьшению активности мукоцилиарного транспорта, гиперпродукции секрета бокаловидных клеток и уменьшению в его составе факторов специфической и неспецифической резистентности. В условиях дефицита факторов естественной защиты вырабатывающийся секрет, состоящий, по сути, из полисахаридных компонентов, смешиваясь с белковыми веществами транссудативной жидкости, появляющейся в просвете синусов под действием нарастающего отрицательного давления, превращается в питательный субстрат для микроорганизмов, попавших риногенным путем в пазуху, и обеспечивает их генетически детерминированные сахаролитические и протеолитические свойства. Учитывая пониженное парциальное давление кислорода в условиях нарастающего воспаления в пазухе, доминирующая роль в генезе этого процесса отводится микроорганизмам, использующим факультативно-анаэробный тип метаболизма, представителям транзиторной микробиоты ВДП, обладающим свойствами условно патогенных микроорганизмов [5, 12].

Среди бактериальных возбудителей наиболее значимыми в настоящее время являются *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, а также различные виды β-гемолитических стрептококков, не относящихся к серогруппе А в классификации R. Lancefield. В детской практике на территории РФ достаточно часто выделяется также *Moraxella catarrhalis*. До недавнего времени *M. catarrhalis* рассматривалась как один из ключевых возбудителей, однако в настоящее время ее значение у взрослых пациентов считается преувеличенным. Помимо указанных микроорганизмов, встречаются также различные представители семейств стрептококков и стафилококков, нейссерий, коринебактерий и др. По данным современных исследований, в подавляющем большинстве случаев в условиях острого воспаления микроорганизмы персистируют в виде моноинфекции, однако в некоторых случаях (не более 15%) встречаются ассоциации микроорганизмов. Причем в подавляющем большинстве случаев в состав этих ассоциаций входят *H. influenzae* либо *H. parainfluenzae*. Оба возбудителя являются «проблемными» патогенами вследствие способности выработки β-лактамаз (от 5 до 30% штаммов) [5].

Основными возбудителями хронических инфекций ВДП и ЛОР-органов являются стафилококки, в частности *S. aureus*, а также стрептококки, в т. ч. *S. pyogenes*. Кроме того, в условиях хронического воспаления значительную роль играют грамотрицательные микроорганизмы – в первую очередь *P. aeruginosa*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также гемофильные патогены. Необходимо отметить, что при хронических формах инфекций ЛОР-органов спектр возбудителей, как правило, носит смешанный характер, которому присуще выделение микробных ассоциаций, и, кроме того, в данных условиях значительно возрастает доля грибковых микроорганизмов [12, 13].

Следует помнить, что в ряде случаев в генезе инфекций ВДП существенную роль могут играть атипичные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы и др.), которые вызывают затяжную, рецидивирующую, атипичную картину воспаления слизистой ВДП и ЛОР-органов.

К заболеваниям, в генезе которых имеет место нарушение МЦК, можно отнести острый бактериальный синусит, хронический синусит, серозный (гнойный) средний отит, ларингит. Предпосылкой для развития этих заболеваний служит снижение скорости движения ресничек и, соответственно, скорости перемещения слизистого секрета, что приводит к задержке и колонизации патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта и дальнейшей инвазии возбудителей в клетки эпителия, в результате чего формируется очаг воспаления. При этом большинство микроорганизмов персистирует на слизистых оболочках не в виде планктонных форм, а в составе микробных сообществ, называемых биопленкой [12, 14].

Подтверждением данного тезиса является исследование, продемонстрировавшее, что среди 62 различных штаммов, выделенных от пациентов с хроническим синуситом, преобладали коагулазонегативные эпидермаль-

ные стафилококки и *Escherichia coli*, составляя 37,1 и 9,7% соответственно. Из этого общего количества 8,6% штаммов микроорганизмов являлись интенсивными продуцентами биопленки, 20,7% – умеренными. С помощью электронной микроскопии образцов слизистой оболочки носовых раковин, взятых у пациентов с хроническим синуситом, биопленки были выявлены в 70% наблюдений. Кроме того, наблюдалось заметное разрушение эпителия разной степени выраженности, от беспорядка ресничек до полного их отсутствия [14].

МИКРОБНЫЕ БИОПЛЕНКИ

Микробные биопленки – это сообщества, образованные как родственными, так и неродственными микроорганизмами, клетки которых имеют свою специализацию, взаимодействуют друг с другом, вырабатывают межклеточное вещество – матрикс и защищены от внешних воздействий дополнительными оболочками. Межклеточные контакты бактерий в составе биопленки позволяют передавать различные вещества без взаимодействия с внешней средой. Между бактериальными клетками располагается внеклеточный полимерный матрикс, в состав которого входят полисахариды, липиды, белки, нуклеиновые кислоты. Основными функциями матрикса являются создание внутренней среды, накопление токсинов и метаболитов, транспорт разнообразных молекул, связывание веществ, в т. ч. антибиотиков, поступивших из внешней среды.

Биопленка является идеальной системой для передачи генетической информации: обмен генами в биопленках наблюдается в 10–500 раз чаще, чем в планктонных формах, что делает ее совершенной средой для создания микроорганизмов с новыми факторами патогенности [15].

Типичными признаками бактерий в составе биопленки являются устойчивость к защитным факторам иммунной системы, выработка эндотоксинов, антибиотикоустойчивость. В исследованиях было показано, что открепление частей биопленки может приводить к распространению инфекции по сосудистой сети и даже вызывать эмболию [15].

Способность микроорганизмов к образованию биопленок необходимо учитывать при решении вопроса о целесообразности проведения системной антибактериальной терапии, эффективность которой в данных обстоятельствах может быть минимальной. В связи с этим возникает потребность в поиске альтернативных вариантов этиотропной терапии.

Формирование патологической биопленки на поверхности слизистой оболочки мерцательного эпителия всегда происходит в условиях нарушения мукоцилиарного транспорта, когда микроорганизмам, в силу их высокой адгезивной активности, удается прочно прикрепиться к структурным компонентам эпителия и начать формировать организованные сообщества, покрываемые полисахаридным матриксом – основным компонентом биопленки. Именно поэтому адекватный мукоцилиарный

клиренс является профилактикой развития бактериального суперинфицирования. В случае наличия уже сформированного очага бактериального воспаления необходимо применение препаратов мукоактивной терапии с возможностью воздействия на структуры биопленки.

ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА

Одним из наиболее хорошо изученных лекарственных препаратов, обладающих активным воздействием на биопленки, является N-ацетилцистеин (NAC) – производное цистеина со свободной тиоловой группой, муколитик прямого действия [15–20]. В 1997 г. в экспериментальном исследовании было показано, что при нанесении раствора NAC на поверхность биопленки *S. epidermidis* происходит разрушение ее матрикса [16]. В других исследованиях была продемонстрирована корреляция между активностью препарата и его дозировкой: при воздействии NAC в концентрации 0,5 мг/мл нарушался рост бактерий в 50% случаев, а при воздействии раствора NAC в более высокой концентрации (2 мг/мл) – в 100% случаев [17]. Помимо бактериостатического эффекта (подавление роста бактерий на твердой поверхности), высокие концентрации раствора NAC оказывают бактерицидное действие. В экспериментальном исследовании было установлено, что раствор NAC в концентрации 80 мг/мл обладает бактерицидной активностью в отношении 99,9% бактерий и дрожжеподобных грибов [18].

В современной клинической практике в условиях усугубляющейся проблемы полирезистентности микроорганизмов и в соответствии с накопленными данными о функционировании микробных сообществ в составе биопленок большое значение приобрела лекарственная форма, сочетающая NAC с антибактериальным препаратом (Флуимуцил®-Антибиотик ИТ), что было продемонстрировано многими исследованиями. В частности, в 2010 г. были получены следующие данные о том, что полное разрушение биопленки *P. aeruginosa* достигается при воздействии NAC только в концентрации 10 мг/мл, тогда как использование комбинации NAC с ципрофлоксацином позволяет достичь аналогичного эффекта уже при 2,5 мг/мл муколитика [18]. Также было доказано, что NAC не только самостоятельно подавляет образование и разрушает уже сформированные биопленки *Escherichia coli*, но и значительно усиливает бактерицидную активность антибактериального препарата [15, 17, 18].

Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил®-Антибиотик ИТ) является комбинированным препаратом, оказывающим одновременно антибактериальное и муколитическое действие [20–22].

Муколитические свойства NAC облегчают проникновение тиамфеникола (TAF) в нижние дыхательные пути, а также во внутрипросветные скопления слизи, где концентрируются микроорганизмы, не доступные для действия антибиотиков, введенных другим способом. Как показали результаты лабораторных исследований, TAF подавляет большинство возбудителей респиратор-

ных инфекций, в то время как некоторые их штаммы становятся более устойчивыми к пенициллину и/или эритромицину [23, 24].

Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности (в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, нейссерий и некоторых анаэробных бактерий) и является эффективным в отношении многих штаммов микроорганизмов, устойчивых к β -лактамам антибиотикам. Кроме того, он удовлетворительно покрывает спектр атипичных возбудителей (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*), а также активен в отношении различных штаммов *Staphylococcus aureus*, включая поливалентнорезистентные штаммы [23–25].

Еще одним преимуществом ТАФ является его низкая сывороточно-протеиновая связь и, следовательно, высокая биологическая доступность. Другая важная особенность заключается в том, что он является единственным антибиотиком в классе хлорамфениколов, не имеющим гепато- и миелотоксичности [25]. В настоящее время пре-

парат ТАФ является единственным антибиотиком, имеющимся в распоряжении для аэрозольного пути введения.

В ряде клинических исследований представлены доказательства того, что НАС отдельно или в комбинации с антибиотиками может снизить риск обострений хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, риносинусита [20, 26].

ВЫВОДЫ

Таким образом, учитывая современные представления о жизнедеятельности микробных биоценозов и особенностях патогенеза и клинического течения очаговой инфекции ЛОР-органов, можно сделать вывод о возможности применения комбинированного топического препарата Флуимуцил®-Антибиотик ИТ в лечении воспалительных заболеваний ВДП и уха.



Поступила / Received 28.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2021

Принята в печать / Accepted 25.01.2021

Список литературы

1. Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;163(1–3):202–207. doi: 10.1016/j.resp.2008.05.010.
2. Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a028241. doi: 10.1101/cshperspect.a028241.
3. Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):309–316. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082767>.
4. Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(3):171–177. doi: 10.1111/cpf.12085.
5. Лопатин А.С. *Ринит*. М.: Литтерра; 2010. 424 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
6. Demarco R.C., Tamashiro E., Rossato M., Ferreira M.D., Valera F.C., Anselmo-Lima W.T. Ciliary ultrastructure in patients with chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2065–2070. doi: 10.1007/s00405-012-2342-7.
7. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax.* 2003;58(4):333–338. doi: 10.1136/thorax.58.4.333.
8. Rutland J., Griffin W.M., Cole P.J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(1):100–105. doi: 10.1164/arrd.1982.125.1.100.
9. Yager J., Chen T.M., Dulfano M.J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium. *Chest.* 1978;73(5):627–633. doi: 10.1378/chest.73.5.627.
10. Tamalet A., Clement A., Roudot-Thoraval F., Desmarquest P., Roger G., Boulé M., et al. Abnormal Central Complex Is a Marker of Severity in the Presence of Partial Ciliary Defect. *Pediatrics.* 2001;108(5):e86. doi: 10.1542/peds.108.5.e86.
11. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):13–24. doi: 10.1089/jamp.2007.0659.
12. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Кунельская Н.Л., Артемьев М.Е., Гуров А.В. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острой гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов. *Лечебное дело.* 2004;(4):88–95. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobnuyu-peyzazh-i-puti-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-pri-ostroy-gnoyno-vospalitelnoy-patologii-lor-organov>.
13. Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности микробного пейзажа и проблемы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. *Вестник оториноларингологии.* 2018;83(1):59–61. doi: 10.17116/otorino201883159-61.
14. Długaszczyńska J., Leszczynska M., Lenkowski M., Tatarska A., Pastusiak T., Szyfer W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(8):1989–1994. doi: 10.1007/s00405-015-3650-5.
15. Magana M., Sereti C., Ioannidis A., Mitchell C.A., Ball A.R., Magiorkinis E. et al. Options and Limitations in Clinical Investigation of Bacterial Biofilms. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(3):e00084–16. doi: 10.1128/CMR.00084-16.
16. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643.
17. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(8):4814–4822. doi: 10.1128/aem.69.8.4814-4822.2003.
18. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
19. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2942–2948. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339490>.
20. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Pallicchi L., Matera M.G., Rogliani P., Gazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190–197. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
21. Loscialpo Ramundo D. On the use of the association of acetylcysteine and thiamphenicol glycinate in some pediatric pulmonary diseases. *Clin Pediatr (Bologna).* 1968;50(2):43–56. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5737082>.
22. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-Acetyl-Cysteine in Combination with Thiamphenicol in Sequential (Intramuscular/Aerosol) Therapy of Upper Respiratory Tract Infections Even When Sustained by Bacterial Biofilms. *J Chemotherapy.* 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
23. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *J Eur Respir Dis.* 1980;111:70–73. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938412>.
24. Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):303–310. doi: 10.1177/039463200902200207.
25. Tullio V., Cuffini A., Mandras N., Roana J., Banche G., Ungheri D., Carlone N. Influence of thiamphenicol on the primary functions of human polymorphonuclear leucocytes against *Streptococcus pyogenes*. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(4):381–385. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.03.027.
26. Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):487–489. doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00014.

References

1. Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;163(1–3):202–207. doi: 10.1016/j.resp.2008.05.010.
2. Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a028241. doi: 10.1101/cshperspect.a028241.
3. Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):309–316. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082767>.
4. Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(3):171–177. doi: 10.1111/cpf.12085.
5. Lopatin A.S. *Rinitis*. Moscow: Litterra; 2010. 424 p. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785904090302.html>.
6. Demarco R.C., Tamashiro E., Rossato M., Ferreira M.D., Valera F.C., Anselmo-Lima W.T. Ciliary ultrastructure in patients with chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2065–2070. doi: 10.1007/s00405-012-2342-7.
7. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax.* 2003;58(4):333–338. doi: 10.1136/thorax.58.4.333.
8. Rutland J., Griffin W.M., Cole P.J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(1):100–105. doi: 10.1164/arrd.1982.125.1.100.
9. Yager J., Chen T.M., Dulfano M.J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium. *Chest.* 1978;73(5):627–633. doi: 10.1378/chest.73.5.627.
10. Tamalet A., Clement A., Roudot-Thoraval F., Desmarquest P., Roger G., Boulé M., et al. Abnormal Central Complex Is a Marker of Severity in the Presence of Partial Ciliary Defect. *Pediatrics.* 2001;108(5):e86. doi: 10.1542/peds.108.5.e86.
11. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):13–24. doi: 10.1089/jamp.2007.0659.
12. Pal'chun V.T., Kafarskaya L.I., Kunel'skaya N.L., Artem'ev M.E., Gurov A.V. Microbial landscapes and ways of rational antibacterial therapy in acute purulent-inflammatory ENT diseases. *Lechebnoe delo = Medical Care.* 2004;4(4):88–95. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobnyy-peyzazh-i-puti-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-pri-ostroy-gnoyno-vospalitelnoy-patologii-lor-organov>.
13. Gurov A.V., Yushkina M.A. The peculiar features of the microbial paysage and the problems of antibacterial therapy of the inflammatory ENT diseases in the patients presenting with diabetes mellitus. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2018;83(1):59–61. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201883159-61.
14. Dlugaszewska J., Leszczynska M., Lenkowski M., Tatarska A., Pastusiak T., Szyfter W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(8):1989–1994. doi: 10.1007/s00405-015-3650-5.
15. Magana M., Sereti C., Ioannidis A., Mitchell C.A., Ball A.R., Magiorkinis E. et al. Options and Limitations in Clinical Investigation of Bacterial Biofilms. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(3):e00084–16. doi: 10.1128/CMR.00084-16.
16. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643.
17. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(8):4814–4822. doi: 10.1128/aem.69.8.4814-4822.2003.
18. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
19. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2942–2948. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339490>.
20. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Pallecchi L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190–197. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
21. Loscialpo Ramundo D. On the use of the association of acetylcysteine and thiamphenicol glycinate in some pediatric pulmonary diseases. *Clin Pediatr (Bologna).* 1968;50(2):43–56. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5737082>.
22. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-Acetyl-Cysteine in Combination with Thiamphenicol in Sequential (Intramuscular/Aerosol) Therapy of Upper Respiratory Tract Infections Even When Sustained by Bacterial Biofilms. *J Chemotherapy.* 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
23. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *J Eur Respir Dis.* 1980;111:70–73. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938412>.
24. Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):303–310. doi: 10.1177/039463200902200207.
25. Tullio V., Cuffini A., Mandras N., Roana J., Banche G., Ungheri D., Carlone N. Influence of thiamphenicol on the primary functions of human polymorphonuclear leucocytes against *Streptococcus pyogenes*. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(4):381–385. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.03.027.
26. Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):487–489. doi: 10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00014.

Информация об авторах:

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, методологии и научного прогнозирования, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; alex9999@inbox.ru

Юшкина Марина Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент учебного отдела, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; yushkina.ma@gmail.com

Information about the authors:

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Senior Research Associate, Department of Epidemiology, Methodology and Scientific Forecasting, Sverzhensky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

Marina A. Yushkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of Educational Affairs Division, Sverzhensky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; yushkina.ma@gmail.com