Особенности применения топических препаратов фрамицетина сульфата в лечении риносинусита

С.А. Еремин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2344-9199>, eremin-lor@mail.ru

И.М. Дьяков, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>, ilya.dyakov@mail.ru

С.С. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s-ultraviolet@mail.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. Острые риносинуситы являются одними из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. Но несмотря на преимущественно вирусную природу заболевания, происходящая при риносинусите активизация собственной и присоединение патогенной микрофлоры и связанные с этим риски риногенных осложнений приводят к широкому применению антибактериальной терапии этой патологии. В многокомпонентной структуре терапии риносинуситов важную роль играют местные антисептики, такие как фрамицетина сульфат в виде назального спрея.

Цель. Оценить влияние аэрозольного препарата фрамицетина сульфата отечественного и импортного производства на активность мерцательного эпителия полости носа в качестве топической антибактериальной терапии при остром риносинусите.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 взрослых пациентов с диагнозом «острый риносинусит», которые были рандомизированы на две равные группы и получали стандартную при этом заболевании терапию согласно клиническим рекомендациям. Различия в группах касались только топической антибактериальной терапии: в первой, опытной, группе использовали препарат отечественного производства, во второй, контрольной, применяли спрей фрамицетина импортного производства.

Результаты. Получены не только сравнительные данные клинической картины в зависимости от лечения, но и сведения о влиянии препарата на активность мерцательного эпителия полости носа, распределении вещества в носовой полости, рассмотрены конструктивные различия флаконов, оказывающие влияние на распределение препарата во время впрыскивания.

Заключение. Топическая антибактериальная терапия препаратом фрамицетина сульфата – эффективный метод в составе комплексного лечения острого риносинусита. Инновационные технологии создания аэрозоля раствора фрамицетина позволяют добиться стабильной дозировки препарата во время использования.

Ключевые слова: риносинусит, острый ринит, антисептики, фрамицетин, мукоцилиарный клиренс, мерцательный эпителий, механизм распыления

Для цитирования: Еремин С.А., Дьяков И.М., Павлова С.С. Особенности применения топических препаратов фрамицетина сульфата в лечении риносинусита. *Медицинский совет.* 2021;(18):158–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-158-164>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the use of topical preparations of framycetin sulfate in the treatment of rhinosinusitis

Sergej A. Eremin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2344-9199>, eremin-lor@mail.ru

Ilya M. Dyakov, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>, ilya.dyakov@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s-ultraviolet@mail.ru

St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. Acute rhinosinusitis is one of the most common infectious diseases in the world. But despite their predominantly viral nature, the activation of their own microflora occurring during the disease, the addition of pathogenic and the associated risks of rhinogenic complications lead to the widespread use of antibacterial therapy for this pathology. Local antiseptics, such as framycetin sulfate in the form of nasal spray, play an important role in the multicomponent structure of rhinosinusitis therapy.

The aim of the study was to evaluate the effect of an aerosol preparation of framycetin sulfate of domestic and imported production on the activity of the ciliary fibrillation of the nasal cavity as topical antibacterial therapy in acute rhinosinusitis.

Materials and methods. The study included 30 adult patients diagnosed with acute rhinosinusitis. The patients were randomized into 2 equal groups and received standard therapy for this disease, according to clinical recommendations. The differences in the groups concerned only topical antibacterial therapy. The 1st experimental group used a drug of domestic production, the 2nd group - a control group, used an imported framycetin spray.

Results. Data were obtained not only comparing the clinical picture depending on the treatment, but also information about the effect of the drug on the activity of the atrial epithelium of the nasal cavity, the distribution of the substance in the nasal cavity, and even considered the structural differences of the vials that affect the distribution of the drug during injection.

Conclusion. Topical antibacterial therapy with framycetin sulphate is an effective method in complex treatment of acute rhinosinusitis. Innovative technologies for the creation of an aerosol of framycetin solution allow to achieve stable dosage of the drug during use.

Keywords: rhinosinusitis, acute rhinitis, antiseptics, framycetin, mucociliary clearance, atrial fibrillation, sputtering mechanism

For citation: Eremin S.A., Dyakov I.M., Pavlova S.S. Features of the use of topical preparations of framycetin sulfate in the treatment of rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):158–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-158-164>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, несмотря на значительный прогресс медицины и фармацевтики, считаются одними из самых распространенных заболеваний в мире (до 90% всех инфекционных заболеваний). Значимая доля этой патологии приходится на заболевания полости носа и околоносовых пазух. Несмотря на четкие анатомические разделения полости носа и околоносовых пазух, их обязательные сообщения и невозможность нормального функционирования последних без учета состояния полости носа, взаимное влияние привели к появлению особого термина для воспалительных заболеваний полости носа – *риносинусит*. Понятное объяснение развития риносинусита физиологией и функциональной зависимостью этих структур за счет анатомической близости, обуславливающих быстрое включение в единый воспалительный процесс, и клиническое подтверждение на практике привели к широкому распространению термина на международном уровне [1–4].

Несмотря на большую вероятность спонтанного выздоровления, одной из важнейших проблем риносинусита является быстрое развитие неблагоприятных исходов лечения как у взрослых, так и у детей, и даже в ряде случаев госпитальная летальность. Состояния, угрожающие жизни пациентов (орбитальные и внутричерепные осложнения, сепсис) хотя и уменьшаются, но не теряют своей значимости. Как отечественные, так и зарубежные исследования демонстрируют стабильно высокие показатели, с частотой от 8 до 19%, летальности среди пациентов вследствие риногенных осложнений. Основные причины неблагоприятных исходов: вторичный менингит, внутричерепные эмпиемы и абсцессы, тромбозы крупных венозных коллекторов головного мозга, а также сепсис [5, 6]. Таким образом, казалось бы, простой насморк остается сложной медицинской и социальной проблемой. Вопреки достижениям медицины, рост частоты встречаемости риносинусита отмечен повсеместно: и в Российской Федерации, и в мире [1, 2, 7].

Среди этиологических факторов острого риносинусита в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения России, а также в рекомендациях EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal

Polyps) (редакции 2012 и 2020 гг.) особое внимание уделяется вирусным инфекциям. Наиболее часто выявляемыми патогенами являются риновирусы и коронавирусы. EPOS представляет частоту встречаемости форм острого риносинусита в популяции следующим образом: вирусный риносинусит и (или) острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) среди взрослой популяции регистрируется от 2 до 5 раз в год, среди детской популяции – до 7–10 раз. До 18% всех случаев ОРВИ могут составлять поствирусные риносинуситы и до 2% – острые бактериальные поражения околоносовых пазух [1, 2, 7, 8].

По данным литературы, присоединение бактериальной флоры в развитии картины риносинусита уже на третьи сутки позволяет говорить о проблеме не только как об изолированной патологии, вызванной вирусами, но и не забывать про бактериальный фактор при назначении лечения. При поствирусном и остром бактериальных риносинуситах выявляется в основном грамположительная микрофлора. В примерно 50% всех случаев бактериологических исследований выделяют пневмококк и β-гемолитический стрептококк группы А. В условиях снижения иммунологической защиты слизистой оболочки патогенные свойства может приобретать и *Staphylococcus aureus* – представитель нормальной микрофлоры кожи и слизистых, показывающий значимую резистентность к наиболее распространенным антибиотикам. Грамотрицательными патогенами острого риносинусита, также составляющими, по различным данным, до половины всех клинических случаев, являются *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Реже встречается атипичная флора в виде плесневых грибов, факультативно-анаэробных микроорганизмов и хламидий [2, 3, 7, 9, 10].

В развитии картины вирусного риносинусита необходимо учитывать активизацию собственной нормальной микрофлоры, становящейся патогенной и переставшей создавать дополнительный барьер на пути инфекции в условиях недостаточной вентиляции носа и околоносовых пазух, присоединение патогенной бактериальной флоры. Сохраняющаяся вероятность развития описанных ранее риногенных осложнений обуславливает желание как врача, так и пациента начать прием антибактериальных препаратов, не дожидаясь спонтанного выздоровления или ухудшения самочувствия. Препятствующим же фактором к раннему или неконтрольному приему анти-

бактериальных препаратов системного действия является факт нарастающей антибиотикорезистентности по всему миру и призывы разумно ограничить прием этих препаратов [11–17].

В многокомпонентности медикаментозного лечения острого риносинусита особую роль в профилактике развития бактериальной инфекции и ее элиминации занимает топическая терапия, подобранная с учетом потенциальной патогенной микрофлоры. Широкое применение в лечении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, в т. ч. риносинусита, находят топические лекарственные препараты с доказанной антимикробной активностью [14, 18–22].

Одним из представленных препаратов для интраназального применения при острых воспалительных патологиях носа и околоносовых пазух является фрамицетин сульфат – антибиотик группы аминогликозидов. Вещество обладает бактерицидной активностью, повреждает мембраны микробных клеток, активно в отношении широкого спектра грамположительных патогенов, в т. ч. устойчивых к пенициллинам, а также грамотрицательной флоры. Фрамицетин имеет высокий уровень безопасности, не проникает в системный кровоток. В связи с этим риск передозировки минимален. Препарат показан при острых бактериальных инфекциях носа и околоносовых пазух, а также используется для местной антибактериальной терапии после ринохирургических вмешательств, но не используется для внутривидеального введения. Противопоказан фрамицетин при беременности и грудном вскармливании, а также в случаях индивидуальной непереносимости. Препарат используется интраназально в виде раствора 1,25%. Взрослая доза: по 1 впрыску в каждый носовой ход 4–6 раз в день, но не более 10 дней. В Российской Федерации фрамицетин доступен в виде назального спрея.

Цель исследования – оценить эффективность топической антибактериальной терапии острого риносинусита аэрозольными препаратами фрамицетина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование было включено 30 взрослых пациентов с диагнозом «острый риносинусит». Пациенты были рандомизированы на две равные группы и получали стандартную терапию при этом заболевании согласно клиническим рекомендациям [2]. Различия в группах касались только топической антибактериальной терапии. Первая, опытная, группа использовала фрамицетин российского производства (препарат 1), вторая, контрольная, применяла спрей фрамицетина импортного производства (препарат 2) [23].

Объективную оценку состояния лор-органов проводил оториноларинголог при трех визитах пациента. Лор-статус оценивался в баллах от 0 до 3 баллов (для удобства цифровой обработки результатов) по клиническим симптомам, представленным на слайде. Кроме этого, пациент заполнял анкету, в которой оценивал выраженность своих симптомов, жалоб и качество жизни

по визуально-аналоговой шкале от 0 до 10 в течение 10 дней. Полученные цифровые данные подвергались статистической оценке с использованием попарных и межгрупповых сравнений для оценки эффективности лечения и выявления различий между группами. Проводилась оценка двигательной активности ресничек мерцательного эпителия как до начала лечения, так и на фоне топической антибактериальной терапии. Соскоб со слизистой нижней носовой раковины изучался под специальным микроскопом, компьютерная программа определяла частоту биения ресничек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате клинического исследования попарные сравнения балльных показателей объективного лор-статуса показали положительную динамику начиная со второго визита в группах сравнения. Межгрупповые различия были статистически значимы также со второго визита к специалисту. В группе терапии препаратом 1 выраженность достигнутого положительного эффекта в объективном статусе была статистически больше в сравнении с группой применения препарата 2.

В картине заболеваний полости носа и околоносовых пазух немаловажную роль играет нормальное функционирование мерцательного эпителия слизистой оболочки и формируемый им мукоцилиарный клиренс, нарушения которого встречаются при различных патологиях верхних дыхательных путей и тесно связаны с процессом выздоровления пациента [24–27]. Очень интересные результаты получены при исследовании функции мукоцилиарного транспорта слизистой полости носа. Статистический анализ частот биения ресничек позволил выделить 5 классов: от низких до высоких частот биения. Анализ частотных характеристик биения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа при биомикроскопии выявил выраженное снижение двигательной активности ресничек до лечения у пациентов обеих групп (рис. 1). При этом констатировано угнетение двигательной активности

● **Рисунок 1.** Распределение частот биения ресничек мерцательного эпителия по классам у пациентов с острым риносинуситом до лечения

● **Figure 1.** Distribution of ciliary beat frequency by class in patients with acute rhinosinusitis before treatment

● **Рисунок 2.** Распределение частот биения ресничек мерцательного эпителия по классам у пациентов с острым риносинуситом на фоне лечения в основной группе (стандартная терапия + препарат фрамицетина отечественного производства)

● **Figure 2.** Distribution of ciliary beat frequency by classes in patients with acute rhinosinusitis against the background of treatment in the main group (standard therapy + homemade framycetin drug)

в 4 классах из 5. При оценке на 5–7-е сутки от начала местной топической терапии водным раствором фрамицетина сульфата 1,25% зарегистрировано характерное положительное изменение эпителия слизистой оболочки полости носа. В начале исследования до лечения у всех пациентов общая частота биения ресничек определялась как минимальная (ниже среднего): от $2,64 \pm 1,0$ до $11,43 \pm 2,25$ Гц. Зарегистрирован рост средней частоты биения ресничек до $7,35 \pm 0,7$ Гц в группе лечения с препаратом 1 и до $7,21 \pm 0,55$ Гц в группе лечения с препаратом 2 (рис. 2, 3). Эффекта угнетения двигательной активности мерцательного эпителия при лечении фрамицетином не выявлено ни в одном случае, что является несомненно важным критерием для эвакуации слизи из полости носа и околоносовых пазух [25–27].

ОБСУЖДЕНИЕ

Препараты имеют много сходств: одинаковый состав, концентрацию активного вещества, режим дозирования. Однако несмотря на это, у препаратов имеются и значимые для врача и пациента отличительные особенности. С медицинской точки зрения наиболее интересным и изученным является отличие доставки аэрозоля лекарственного препарата в полость носа, что, несомненно, имеет важнейшее значение в эффективности терапии острого риносинусита.

Для изучения характеристик распыления и распределения вещества в полости носа в экспериментальных условиях были исследованы препараты раствора фрамицетина 1,25%: препарат 1 отечественного и препарат 2 импортного производства.

Исзуемые нами образцы имели различный механизм распыления. Препарат 1: при нажатии на клапанный механизм создается фиксированное усилие в 10 ньютонов и происходит выброс строго 50 мкл раствора. Кроме этого, инженерные решения конструкции флакона имеют

● **Рисунок 3.** Распределение частот биения ресничек мерцательного эпителия по классам у пациентов с острым риносинуситом на фоне лечения в контрольной группе (стандартная терапия + препарат фрамицетина импортного производства)

● **Figure 3.** Distribution of ciliary beat frequency by classes in patients with acute rhinosinusitis against the background of treatment in the control group (standard therapy + imported Framycetin drug)

несколько инноваций. Распыление происходит в любом положении флакона в пространстве. Клапанный механизм имеет пятиступенчатую защиту от контаминации стерильного содержимого флакона при обратном всасывании воздуха, что, в отличие от препарата 2, позволяет сохранять раствор в стерильных условиях, созданных при производстве, в процессе использования. Механизм распыления импортного препарата 2, с нашей точки зрения, является менее привычным для российского рынка спреев. Выброс частиц раствора происходит по принципу спринцовки при сжатии корпуса флакона. При этом контроль над выбросом препарата осуществляется не специально разработанным механизмом, а напрямую зависит от нескольких факторов, определяемых самим пациентом: физическое усилие при нажатии на флакон и положение флакона относительно вектора силы тяжести. При этом надежно отрегулировать оба показателя невозможно. Флакон препарата 2 распыляет только в вертикальном положении. После распыления во флакон напрямую через сопло устремляется воздух, который может содержать бактериальные, вирусные патогены с высоким риском контаминации содержимого флакона.

При изучении распыления в воздухе мы использовали скоростную видеосъемку. В проведенном исследовании физических параметров распыления препаратов фрамицетина выявлены значительные различия показателей препаратов. У препарата 1 при распылении формируется более широкий конус – около $50-55^\circ$, фаза распыления стабильная и более короткая (составляет 11–12 мс) и в эксперименте не зависит от силы и продолжительности нажатия на крышку флакона. При исследовании препарата 2 формировался более узкий конус распыляемого вещества (около 15°), сама фаза распыления была более длительной (37 мс) и значительно варьировалась в зависимости от усилий, прилагаемых к флакону (от 32 до 47 мс). Высокий разброс длительности выброса ввиду технологических особенностей флакона препа-

● **Рисунок 4.** Формирование конуса аэрозоля в момент распыления препаратов

● **Figure 4.** Formation of spray cone at the moment of atomization

рата 2 отражается на объеме однократной дозы препарата, делая ее менее стабильной (рис. 4).

Распределение аэрозоля в полости носа также было изучено в экспериментальном исследовании. У взрослых добровольцев проводили эндоскопию сразу после распыления растворов препаратов, окрашенных метиленовой синью, оценивали окраску анатомических структур полости носа. При исследовании распределения окрашенного аэрозоля в полости носа было выявлено несколько более равномерное и интенсивное окрашивание передних и средних отделов полости носа при распылении препарата 1. В средних отделах носа зафиксировано более выраженное окрашивание в области среднего носового хода. Распределение раствора по стенкам носоглотки было более равномерным и распространялось в область устья слуховой трубы более выражено у препарата 1 (рис. 5).

ВЫВОДЫ

1. Топическая антибактериальная терапия препаратом фрамицетина сульфата – эффективный метод в составе комплексного лечения острого риносинусита. Его распределение в полости носа – в очаге воспалительного процесса – обоснованно имеет значение в клинической эффективности препарата. Выявлено статистически зна-

● **Рисунок 5.** Распределение окрашенного раствора фрамицетина после распыления в передних отделах полости носа (стрелкой показано более равномерное и интенсивное окрашивание передних и средних отделов полости носа препаратом 1)

● **Figure 5.** Distribution of the stained framycetin solution after spraying in the anterior parts of the nasal cavity (the arrow shows more uniform and intensive staining of the anterior and middle parts of the nasal cavity with preparation 1)

чимое положительное влияние на объективные и субъективные симптомы *острого риносинусита* у взрослых, клинически показаны отсутствие негативного влияния и восстановление двигательной активности мерцательного эпителия, что должно позитивно влиять на мукоцилиарный клиренс. Экспериментально (эндоскопически) показано распространение препарата в полости носа, включая не только его передние отделы, но и структуры среднего носового хода и носоглотки. Полученные результаты позволяют рекомендовать препараты на основе фрамицетина сульфата к широкому использованию в оториноларингологической практике для лечения риносинуситов в составе комплексной терапии.

2. Инновационные технологии создания аэрозоля раствора фрамицетина препарата отечественного производства по сравнению с представленным ранее на рынке не только отличаются по формированию метрических параметров распределяемого облака аэрозоля, но и позволяют добиться стабильной, не зависящей от пациента, дозировки препарата во время использования, имеют дополнительную защиту от инфицирования раствора внутри флакона, что предоставляет дополнительные выгоды врачу и пациенту при использовании препарата.

Поступила / Received 16.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2021
Принята в печать / Accepted 15.10.2021

Список литературы

1. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
2. Рязанцев С.В., Гарашенко Т.А., Гуров А.В., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Свистушкин В.М. и др. *Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: клинические рекомендации*. М., СПб.; 2014. 27 с. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/17f/Острый%20синусит.pdf>.
3. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шнайдер Н.А., Гайдуков С.С., Шарданов З.Н. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3):152. <https://doi.org/10.17513/spno.28891>.
4. Stoll D. Inflammatory acute rhinosinusitis. *Presse Med*. 2001;30(39–40 Pt 2): 33–40. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11819910>.
5. Кривопапов А.А., Лейко Д.В., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Шамкина П.А., Маркова А.М. Неотложная помощь при внутричерепных осложнениях воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):91–96. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-91-96>.
6. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Щербук А.Ю. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1): 103–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>.

7. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Медицинский совет*. 2014;(15):13–17. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/739>.
8. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:1–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764607/>.
9. Иванов М.О., Максименя М.В., Караваева Т.М., Фефелова Е.В., Егорова Е.В., Цыбиков Н.Н. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):41–45. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403141>.
10. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):422–427. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3509>.
11. Haug R.H. Microorganisms of the nose and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012;24(2):191–196. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2012.01.001>.
12. Schmieder R., Edwards R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiol.* 2012;7(1):73–89. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.135.13>.
13. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147–179. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147>.
14. Рязанцев С.В., Павлова С.С., Еремин С.А., Горпинич В.Д. Антисептики как альтернатива системной антибактериальной терапии. *Consilium Medicum*. 2021;23(3):256–260. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200774>.
15. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014;11:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>.
16. Wenciewicz T.A. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3370–3399. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>.
17. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
18. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):38–42. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2949>.
19. Кривопапов А.А., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Новые возможности местного этиотропного лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2019;(8):105–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.
20. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. *РМЖ*. 2019;(8–1):55–59. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnykh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovykh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy.
21. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Мазь Флеминга в терапии острых и хронических вазомоторных ринитов. *Российская оториноларингология*. 2017;(4):136–144. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-136-143>.
22. Карпищенко С.А., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А., Чуфистова А.В. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2020;(5):26–30. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vozpallitelnykh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovykh_pazuh/.
23. Alekseenko S.I., Karpischenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Karganov M., Anikin I. et al. A follow-up study of mucociliary clearance and trace element and mineral status in children with chronic rhinosinusitis before and three months after endoscopic sinus surgery. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68:126812. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126812>.
24. Захарова Г.П., Шабалин В.В. Оценка нарушений мукоцилиарной активности в диагностике и лечении хронических риносинуситов. *Российская оториноларингология*. 2008;(6):59–66. Режим доступа: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_6_2008.pdf.
25. Алексеев С.И. Взаимосвязь нарушений мукоцилиарного клиренса и морфологии слизистой оболочки носа у детей с различными формами риносинусита. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. https://doi.org/10.33848/folio_r23103825-2021-27-2-4-12.
26. Захарова Г.П., Шабалин В.В., Иванов Н.И., Рязанцева Е.С., Донская О.С. Фундаментальная и прикладная технологии диагностики нарушения двигательной активности реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2021;20(3):27–32. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-27-32>.
27. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Захарова Г.П., Шабалин В.В., Шамкина П.А., Чуфистова А.В. Топическая антибактериальная терапия острого риносинусита. *РМЖ*. 2020;(4):2–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_rinosinusita.

References

1. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>.
2. Ryzantsev S.V., Garashchenko T.A., Gurov A.V., Karneeva O.V., Karpova E.P., Svistushkin V.M. et al. *Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: clinical guidelines*. Moscow, St Petersburg; 2014. 27 p. (In Russ.) Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/17f/Острый%20синусит.pdf>.
3. Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryzantsev S.V., Schneider N.A., Gaidukov S.S., Shardanov Z.N. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019;(3):152. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.28891>.
4. Stoll D. Inflammatory acute rhinosinusitis. *Presse Med.* 2001;30(39–40 Pt 2): 33–40. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11819910>.
5. Krivopalov A.A., Leiko D.V., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A., Shamkina P.A., Markova A.M. Emergency aid in intracranial complications of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(4):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-91-96>.
6. Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A., Shneider N.A., Nasyrova R.F., Shcherbuk A.Yu. et al. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):103–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>.
7. Ryzantsev S.V. The principles of etiopathogenetic treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(15):13–17. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/739>.
8. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:1–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764607/>.
9. Ivanov M.O., Maksimenya M.V., Karavaeva T.M., Fefelova E.V., Egorova E.V., Tsybikov N.N. Clinical and some biochemical features of rhinosinusitis of different etiology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(3):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403141>.
10. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):422–427. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3509>.
11. Haug R.H. Microorganisms of the nose and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012;24(2):191–196. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2012.01.001>.
12. Schmieder R., Edwards R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiol.* 2012;7(1):73–89. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.135.13>.
13. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147–179. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147>.
14. Ryzantsev S.V., Pavlova S.S., Eremin S.A., Gorpinich V.D. Antiseptics as an alternative to systemic antibiotic therapy. *Consilium Medicum*. 2021;23(3): 256–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200774>.
15. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014;11:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>.
16. Wenciewicz T.A. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3370–3399. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>.
17. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
18. Krivopalov A.A., Ryzantsev S.V., Shamkina P.A. Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):38–42. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2949>.
19. Krivopalov A.A., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. New prospects for local etiotropic treatment of acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):105–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.
20. Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A. Topical antibiotic therapy in the treatment of inflammatory diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and prevention of complications. *RMJ*. 2019;(8–1):55–59. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnykh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovykh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy.

21. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. "Ointment Flemings" in the treatment of acute and chronic vasomotor rhinitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2017;(4): 136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-136-143>.
22. Karpischenko S.A., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A., Chufistova A.V. Topical antimicrobial therapy for infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMJ*. 2020;(5):26–30. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vospalitelnyh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovyh_pazuh.
23. Alekseenko S.I., Karpischenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Karganov M., Anikin I. et al. A follow-up study of mucociliary clearance and trace element and mineral status in children with chronic rhinosinusitis before and three months after endoscopic sinus surgery. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126812. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126812>.
24. Zakharova G.P., Shabalin V.V. Assessment of disorders of mucociliary activity in the diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2008;(6):59–66. (In Russ.) Available at: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_6_2008.pdf.
25. Alekseenko S.I. Interrelation between sinonasal mucociliary dysfunction and mucosa pathology in children with different forms of rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-4-12>.
26. Zakharova G.P., Shabalin V.V., Ivanov N.I., Ryazantseva E.S., Donskaya O.S. Fundamental and applied technologies for diagnosing impaired motor activity of ciliated epithelium of upper respiratory tract. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2021;20(3):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-27-32>.
27. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Zakharova G.P., Shabalin V.V., Shamkina P.A., Chufistova A.V. Topical antibacterial therapy for acute rhinosinusitis. *RMJ*. 2020;(4):2–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_rinosinusita.

Информация об авторах:

Еремин Сергей Алексеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; eremin-lor@mail.ru

Дьяков Илья Михайлович, младший научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологических методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ilya.dyakov@mail.ru

Павлова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник организационно-методического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; s-ultraviolet@mail.ru

Information about the authors:

Sergej A. Eremin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; eremin-lor@mail.ru

Ilya M. Dyakov, Junior Researcher, Department for Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; ilya.dyakov@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, Junior Researcher, Organizational and Methodological Department, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s-ultraviolet@mail.ru