

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, А.Б. ТУРОВСКИЙ, д.м.н., Ю.А. КАРЮК, ГБУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО СИНУСИТА

В статье представлены современные взгляды на диагностику и лечение острого риносинусита. Острый риносинусит, в т. ч. и бактериальный, является частым заболеванием околоносовых пазух. Имеется большое количество различных схем лечения острого риносинусита, но ни одна из них не может считаться идеальной. В статье приводятся материалы европейских и американских рекомендаций по лечению острого риносинусита и проводится их сравнительный анализ со сложившейся практикой лечения синусита в России.

Ключевые слова: острый риносинусит, бактериальный синусит, антибиотики, кортикостероиды, клинические рекомендации

Термин «риносинусит» (РС) в зарубежной литературе используется наравне с термином «синусит». Любое воспаление околоносовых пазух (ОНП) почти всегда сопровождается воспалением в полости носа. Это связано с анатомическими особенностями данной области [1, 2]. РС является чрезвычайно распространенным заболеванием. В рамках национального обследования здоровья, проведенного в 2008 г. в США, было установлено, что почти каждый 7-й (13,4%) взрослый в возрасте ≥ 18 лет перенес РС в течение последних 12 месяцев [3]. Заболеваемость среди взрослых женщин выше, чем у мужчин (примерно в 1,9 раза). Также отмечено, что взрослые в возрасте от 45 до 74 лет болеют чаще [3].

Острым риносинуситом (ОРС) называют воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП продолжительностью до 4 недель. РС может быть вызван различными факторами, включая воздействие аллергенов, экологических факторов и инфекций – вирусов, бактерий или грибов. Вирусная этиология (или простуда) является самой частой причиной ОРС. Исследования, проведенные у детей младшего возраста (6–35 месяцев), показали, что вирусный РС у этого контингента встречается с частотой примерно 6 эпизодов в год [4]. У взрослых заболеваемость оценивается в 2–3 эпизода РС в год [5]. Вторичная бактериальная инфекция ОНП после предшествующей вирусной встречается сравнительно редко и, по некоторым оценкам, составляет 0,5–2% случаев у взрослых [6, 7] и около 5% случаев у детей [8].

В целом распространенность бактериальной этиологии ОРС оценивается в 2–10%, в то время как вирусной – 90–98% [5]. Несмотря на это, антибактериальные препараты часто назначаются всем пациентам с симптомами ОРС. На сегодняшний день ОРС, по опросам врачей общей практики, является пятым ведущим показанием к назначению антимикробной терапии [8]. Последние исследования в США по применению антибиотиков для лечения ОРС в амбулаторных условиях показали, что антибиотики были назначены 81% взрослых с ОРС [10, 11], несмотря на то что примерно 70% этих

пациентов отмечали спонтанное улучшение, что подтверждается в плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях [18]. Таким образом, рациональное использование антибиотиков является одной из основных проблем в лечении ОРС, в основном из-за трудностей в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной природы синусита.

Золотым стандартом диагностики острого бактериального синусита (ОБС) является высевание бактерий из полости ОНП (≥ 104 колониеобразующих единиц на миллилитр) [1, 5, 6]. Неспособность к адекватному обеззараживанию слизистой оболочки или стремление к количественному определению бактериальных изолятов в аспирате являются наиболее распространенными ошибками, которые могут привести к неточной интерпретации результатов (например, предположения о наличии инфекции в пазухе, когда на самом деле в посевах определяются бактерии, персистирующие в полости носа). Нередки случаи, когда исследователи таким образом ошибочно подтверждают [22–24] диагноз ОБС как у взрослых, так и у детей, тем самым предполагая эффективность соответствующего антимикробного препарата в ликвидации бактериальных патогенов в ОНП [6]. Манипуляции, позволяющие получить материал непосредственно из синуса, являются инвазивными, отнимающими много времени и иногда болезненными процедурами (пункция, эндоскопическое зондирование пазухи), которые редко используются врачами общей практики. Таким образом, диагноз ОБС в большинстве случаев основывается на сочетании клинических симптомов синусита с рентгенологическим подтверждением поражения пазухи. К сожалению, данные диагностические критерии не позволяют адекватно отличить бактериальную и вирусную инфекции. Так, более чем у половины детей с вирусным ринитом отмечены значительные изменения в ОНП при проведении КТ [26]. Снижение пневматизации ОНП обнаружено и у 87% взрослых при проведении КТ после переохлаждения [27]. В совокупности эти исследования показывают, что во время неосложненных вирусных ОРВИ большинство детей и взрослых будут иметь изменения пневматизации ОНП (на обычных рентгенограммах, КТ или МРТ), которые внешне не отличаются от тех, которые связаны с бактериальной инфек-

цией. Продолжительность симптомов синусита более 7–10 дней часто используется в качестве суррогатного критерия, позволяющего отличить бактериальную инфекцию от вирусной [27]. Тем не менее даже в этом случае вероятность подтверждения бактериальной обсемененности синуса составляет лишь около 60% среди взрослых пациентов [25]. Все это приводит к переоценке потенциальной эффективности антибактериальной терапии [2].

Вирусный синусит характеризуется наличием назальных симптомов (заложенность носа, выделения из носа) и/или кашлем. Пациенты могут также жаловаться на першение в горле. Выделения из носа в начале заболевания носят водянистый характер, а затем слизистый и слизисто-гнойный. Изменение качества секрета от прозрачного до гнойного происходит почти всегда при неосложненных вирусных синуситах, даже при отсутствии антибактериальной терапии. У большинства пациентов с неосложненным вирусным синуситом лихорадка не бывает, однако если она присутствует, то в начале болезни и в сочетании с другими общими симптомами заболевания: головная боль, слабость и боль в мышцах. Как правило, лихорадка и общие симптомы исчезают в первые 24–48 часов заболевания, на этом фоне местные симптомы становятся более заметными.

Длительность заболевания является важной характеристикой. В большинстве случаев неосложненных вирусных синуситов респираторные симптомы продолжаются в течение 5–10 дней. Хотя пациент необязательно полностью выздоравливает на 10-й день, почти всегда местные симптомы достигают своего пика на 3–6-й день болезни, после чего наступает улучшение.

В дополнение к оценке продолжительности и характера симптомов в дифференциальной диагностике бактериального и вирусного ОРС считаются важными время окончания и характер прогрессирования заболевания. Отмечено три типичных клинических признака ОБС: 1) постоянные симптомы без уменьшения выраженности длительностью более 10 дней; 2) острое начало с тяжелыми местными симптомами, высокой лихорадкой 38,5–39 °С и гнойными выделениями из носа в течение по крайней мере 3–4 дней в начале болезни; 3) прогрессивное течение, которое характеризуется наличием типичных симптомов вирусного синусита, которые внезапно усиливаются после 5–6 дней болезни [1, 25].

Хотя триада: головная боль, боль в области проекции ОНП, лихорадка – считается классической, при ОБС у взрослых наличие всех трех симптомов встречается редко. Течение заболевания с постоянными, умеренно выраженными симптомами встречается гораздо чаще. У детей наиболее распространенными проявлениями ОБС являются кашель (80%), выделения из носа (76%) и лихорадка (63%). Головная боль, боль в области проекции ОНП, отеки встречаются редко. У пациентов с прогрессивным течением заболевания могут отмечаться новые эпизоды лихорадки, рецидивы или увеличение выделений из носа, кашель, приступы головной боли. При прогрессивном течении синусита сравнительно чаще отмечено возникновение таких осложнений, как острый средний отит, пневмония и т. д.

С 2005 г. были опубликованы пять систематических обзоров и мета-анализ эффективности антимикробной терапии ОБС у взрослых по сравнению с плацебо [12, 18, 19]. В этих исследованиях было выявлено, что примерно у 65% пациентов, получавших плацебо, улучшение наступало спонтанно без использования антибиотиков. Это может привести к ошибочному выводу, что некоторые пациенты с ОБС могут обойтись без антибиотиков. Исследования у детей показали другие результаты, согласно которым доля спонтанных улучшений составила всего 32%. Вполне вероятно, что эта очевидная разница в оценке эффективности антибактериальной терапии между детьми и взрослыми связана с более строгими критериями включения пациентов в педиатрических исследованиях. Кроме того, дети с ОБС, возможно, лучше реагируют на антибиотики, чем взрослые.

■ РС может быть вызван различными факторами, включая воздействие аллергенов, экологических факторов и инфекций – вирусов, бактерий или грибов. Вирусная этиология (или простуда) является самой частой причиной ОРС

Все изложенное выше определяет сложность проблемы диагностики и лечения ОБС. В нашей стране принято ссылаться в основном на европейские клинические рекомендации, в то же время, анализируя сложившуюся практику в России, можно сделать вывод о том, что несколько более близкими и актуальными для нашей страны являются рекомендации Американской медицинской ассоциации. Тезисно и несколько адаптированно к существующим реалиям основные положения этих рекомендаций 2012 г. [25] изложены ниже.

1. Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата сразу же, как только на основании критериев, описанных выше, клинически установлен диагноз ОБС. При любой степени тяжести ОБС в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии может быть рекомендован амоксициллин/клавуланат, а не амоксициллин (как в прежних рекомендациях).

2. Высокие дозы амоксициллина/клавуланата (2 г перорально два раза в день для взрослых и 90 мг/кг/сут перорально дважды в день для детей) рекомендуются пациентам с ОБС в регионах с высокой частотой встречаемости пенициллин-резистентных пневмококков; у людей с тяжелым ОБС (с высокой температурой 39 °С или выше, а также с угрозой вторичных гнойных осложнений); у пациентов младше 2 или старше 65 лет; у пациентов с ОБС в том случае, если антибиотики были использованы в течение последнего месяца либо имело место стационарное лечение; у ослабленных и иммунокомпромитированных пациентов.

3. Респираторные фторхинолоны, а не β-лактамы средства (амоксициллин/клавуланат/сульбактам) могут быть рекомендованы для начальной эмпирической антибактериальной терапии тяжелой формы ОБС.

4. Макролиды (кларитромицин и азитромицин) не рекомендуются для эмпирической терапии в связи с высокими показателями устойчивости пневмококка (~30%) при ОБС средней и тяжелой степеней тяжести.

5. Триметоприм/сульфаметоксазол не рекомендуется для эмпирической терапии из-за высокого уровня устойчивости как пневмококка, так и гемофильной палочки (~30–40%) при ОБС.

6. Доксициклин может быть использован в качестве альтернативной схемы эмпирической антибактериальной терапии ОБС легкой степени тяжести у взрослых, поскольку он сохраняет высокую активность в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей и имеет хорошие фармакокинетические и фармакодинамические свойства.

■ Респираторные фторхинолоны из антибиотиков резерва становятся препаратами выбора при тяжелом и средней степени тяжести ОБС, а также при аллергии на пенициллины. Ярким представителем группы респираторных или антипневмококковых фторхинолонов является моксифлоксацин (Авелокс)

7. Второе и третье поколения пероральных цефалоспоринов больше не рекомендуются для эмпирической монотерапии легкого и средней степени тяжести ОБС в связи с высокой степенью резистентности среди пневмококков. Комбинированная терапия с помощью цефалоспоринов третьего поколения (цефиксим или цефподоксим) плюс клиндамицин может быть использована в качестве альтернативных препаратов у детей с аллергией к пенициллину.

8. У взрослых доксициклин или респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин) рекомендуется в качестве альтернативного средства для эмпирической антибактериальной терапии ОБС средней и тяжелой степени тяжести при аллергии на пенициллин.

9. Хотя золотистый стафилококк (включая метициллин-резистентные штаммы [MRSA]) является потенциальным патогеном для ОБС, на основе текущих данных рутинный учет чувствительности золотистого стафилококка или MRSA во время начальной эмпирической терапии ОБС не рекомендуется.

10. Рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии при неосложненном легком и средней степени тяжести ОБС у взрослых составляет 5–7 дней.

11. У детей с легким и средней степени тяжести ОБС по-прежнему рекомендуется более длительная антибактериальная терапия – 10–14 дней.

12. Ирригационная терапия – интраназальные промывания физиологическим либо гипертоническим раствором рекомендуются только в качестве дополнительной терапии у взрослых с легким и средней степени тяжести ОБС.

13. Интраназальные кортикостероиды рекомендуются в качестве дополнения к антибиотикам при эмпирическом

лечении легкого и средней степени тяжести ОБС, в первую очередь у пациентов с аллергическим ринитом в анамнезе.

14. Ни одни из существующих актуальных рекомендаций не предлагают использовать противоотечные и/или антигистаминные препараты для лечения ОБС.

15. Смена антибактериального препарата рекомендуется в том случае, если симптомы ОБС усиливаются после 48–72 часов начальной эмпирической терапии антибиотиками или улучшения не наступает, несмотря на 3–5 дней начальной эмпирической терапии антимикробными препаратами.

16. Пациенты с ОБС, у которых отмечается клиническое ухудшение после 72 часов лечения антибиотиками или не наступает улучшения после 3–5 дней эмпирической антибактериальной терапии, должны быть обследованы с целью выявления устойчивых патогенных микроорганизмов, неинфекционной этиологии синусита, структурных аномалий полости носа или определения других причин неэффективности лечения.

17. У пациентов с ОБС, которые не отвечают на эмпирическую антибактериальную терапию в течение 72 часов, антибиотик должен быть назначен с учетом чувствительности возбудителя, полученного непосредственно из пазухи путем ее пункции или с помощью эндоскопии.

18. Пациентам, у которых отмечаются рецидивы ОБС более чем 2 раза в год, следует обратиться к врачу-специалисту (инфекционисту, аллергологу, иммунологу) для коррекции терапии или лор-хирургу для решения вопроса о необходимости хирургического лечения.

Таким образом, согласно рекомендации Американской медицинской ассоциации от 2012 г. актуальность незащищенных аминопенициллинов в лечении ОБС значительно снизилась. В то же время респираторные фторхинолоны из антибиотиков резерва становятся препаратами выбора при тяжелом и средней степени тяжести ОБС, а также при аллергии на пенициллины. Ярким представителем группы респираторных или антипневмококковых фторхинолонов является моксифлоксацин (Авелокс). В отличие от ранних фторхинолонов моксифлоксацин обладает повышенной активностью против анаэробов. Это особенно важно при лечении ОБС. Кроме того, широкий спектр активности этого препарата позволяет эффективно бороться против микробных ассоциаций. Эффективность моксифлоксацина при лечении ОБС подтверждается многочисленными сравнительными исследованиями, проведенными по всему миру.

Несмотря на схожесть способов лечения ОБС в нашей стране и за рубежом, в ряде случаев подходы к терапии данного заболевания значительно разнятся. Это прежде всего относится к оценке эффективности пункционного метода лечения синусита. Пункция верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход остается одной из самых, если не самой, распространенных лечебно-диагностических процедур в российской оториноларингологии. Ее регулярно выполняют при лечении острого и хронического синусита, а также для диагностики других заболеваний. Фактически рутинным остается диагностический алгоритм: симптомы синусита – рентгенологическое исследование ОНП – при снижении



150 Years
Science For A Better Life*

Авелокс®

Антибактериальная терапия без ошибок и экспериментов!

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов^{1,2}
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность³

1. Miravittles M et al. Clin Drug Invest 2004; 24 (2): 63-72.

2. Wilson R et al. Chest 2004; 125: 953-964.

3. Data on file. Calculation method as described in PSURs, using DDDs sold (as of May 31 2009).

Торговое название: АВЕЛОКС®. **Регистрационный номер:** П N012034/01; П N012034/02. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т. ч. сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой. Моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, при врожденной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, проходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т. ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия. **Способ применения и дозы:** 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях. Возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокс® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. *Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.*

ЗАО «Байер»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2.

Тел.: + 7 (495) 231-12-00. Факс: + 7 (495) 231-12-02

www.bayerhealthcare.ru

*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

Авелокс®
моксифлоксацин

пневматизации – пункция пазухи с последующим микробиологическим исследованием отделяемого. На Западе пункция верхнечелюстной пазухи менее распространена, чем в России. Однако и там считается, что ее выполнение абсолютно необходимо при тяжелом бактериальном синусите, нозокомиальном синусите, для получения материала микробиологического исследования, а также при угрозе внутричерепных и орбитальных осложнений. В настоящее время не существует многоцентровых контролируемых сравнительных исследований, доказывающих как пользу, так и вред пункционного метода лечения.

■ За последние 5 лет в Европе (EP³OS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), 2007, 2012) степень доказательности эффективности фитопрепаратов была поднята до категории Ib, т. е. до уровня эффективности деконгестантов

В практике при тяжелых формах гнойного синусита иногда используют метод дренирования пораженной пазухи. Дренаж вводят в пазуху по проводнику после произведенной пункции. Наличие катетера создает дополнительный путь для эвакуации секрета из пораженной пазухи, увеличивает воздухообмен, ликвидирует отрицательное давление при заблокированном естественном соустье. В то же время сам дренаж, являясь инородным телом, способен поддерживать воспалительный процесс. Активное опорожнение ОНП может осуществляться также методом перемещения и при помощи синус-катетера ЯМИК. Однако применение этих методов лечения может создавать предпосылки для инфицирования ранее интактных ОНП. Американские ученые предлагают

новую методику промывания верхнечелюстной пазухи sinuplasty. Эта лечебная манипуляция выполняется под контролем эндоскопа. По проводнику через средний носовой ход в полость синуса вводится баллонный катетер. Баллон расширяется в области естественного соустья, и таким образом создаются условия для налаживания дренажа из полости гайморовой пазухи. Эта процедура напоминает ангиопластику при атеросклерозе коронарных артерий [28].

Не все однозначно и в отношении консервативной терапии ОБС, особенно относительно препаратов, хотя и не играющих определяющую роль в терапии, но в то же время способных значительно облегчить состояние пациента и ускорить его выздоровление. Так, в последнее время свою эффективность в лечении РС показали фитопрепараты, обладающие противовоспалительным и муколитическим действием [29–32]. Ввиду некоторых особенностей, в частности малой пригодности для монотерапии ОБС, эффективность этих препаратов достаточно сложно оценить с помощью плацебо-контролируемых исследований. Тем не менее нужно отметить, что за последние 5 лет в Европе (EP³OS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), 2007, 2012) степень доказательности эффективности фитопрепаратов была поднята до категории Ib, т. е. до уровня эффективности деконгестантов.

Как уже отмечалось, ОРС является одним из самых распространенных заболеваний в лор-практике. Может быть, именно поэтому ни в Западной Европе, ни в России, ни в странах Северной Америки не существует полного консенсуса относительно подходов к диагностике и лечению данного заболевания. Следовательно, право выбора оптимальной тактики при ОБС во многом по-прежнему остается за лечащим врачом. Именно врач должен учитывать все преимущества лечения и его потенциально негативные последствия как для отдельного человека, так и для населения в целом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care . J Allergy Clin Immunol 2004; 114:155–212.
2. Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology . Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: S. 1–32.
3. Pleis J.R., Lucas J.W., Ward B.W. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey, 2008. Vital Health Stat 10 2009; 1–157.
4. Revai K., Dobbs L.A., Nair S., Patel J.A., Grady J.J., Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age . Pediatrics 2007; 119: 408–412.
5. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl 2007; 1–136.
6. Gwaltney J.M. Jr., Wiesinger B.A., Patrie J.T. Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history . Clin Infect Dis 2004; 38: 227–33.
7. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N. Clinical practice guideline: adult sinusitis . Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 137: S. 1–31.
8. Wald E.R., Guerra N., Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications . Pediatrics 1991; 87: 129–33.
9. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis . Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2004; 193: 3–5.
10. Ray N.E., Baraniuk J.N., Thamer M. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders . J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 408–414.
11. Gill J.M., Fleischut P., Haas S., Pellini B., Crawford A., Nash D.B. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study . Fam Med 2006 ; 38 : 349 - 54 .

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.